



Brasília, DF | março de 2023

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

nº

**Tafenoquina e teste quantitativo da atividade da  
enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)**  
para tratamento de pacientes com malária por  
*Plasmodium vivax*

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do Relatório**

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Atualização do relatório e elaboração dos estudos de mundo real e econômicos**

Quenia Cristina Dias Morais - CGZV/DEIDT/SVSA/MS

### **Revisão**

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## Figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 1 de pesquisa.....	21
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de seleção dos estudos para a atualização da pergunta 1 de pesquisa.....	21
<b>Figura 3.</b> Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 2 de pesquisa.....	24
<b>Figura 4.</b> Fluxograma de seleção dos estudos para a atualização da pergunta 2 de pesquisa.....	25
Figura 5. Avaliação do risco de viés global dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane.....	26
<b>Figura 6.</b> Avaliação do risco de viés do estudo SAFEPRIM, segundo a ferramenta ROBINS I.....	28
<b>Figura 7.</b> Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto para o desfecho parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses.....	30
<b>Figura 8.</b> Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto para o desfecho eventos adversos graves.....	31
<b>Figura 9.</b> Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses.....	32
Figura 10. Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho eventos adversos graves.....	32
<b>Figura 11.</b> Forest plot da sensibilidade combinada do teste de G6PD.....	34
<b>Figura 12.</b> Forest plot da especificidade combinada do teste de G6PD.....	34
<b>Figura 13.</b> Árvore de decisão representando homens diagnosticados com malária comparando cenários da prática clínica atual com a estratégia da tafenoquina.....	73
<b>Figura 14.</b> Árvore de decisão representando mulheres diagnosticadas com malária comparando cenários da prática clínica atual com a estratégia da tafenoquina.....	74
<b>Figura 15.</b> Diagramas de Tornado dos dez parâmetros com maior impacto a partir das análises de sensibilidade unidirecionais.....	80
<b>Figura 16.</b> Análise de sensibilidade probabilística das simulações na comparação entre a estratégia da tafenoquina e a prática atual.....	82
<b>Figura 17.</b> Curvas de aceitabilidade para a estratégia de tafenoquina em comparação com A) prática atual e B) estratégia de testagem para primaquina.....	83
<b>Figura 18.</b> Modelo de árvore de decisão de acordo com A) Cenário alternativo: disponibilidade do teste quantitativo STANDARDTM G6PD e tafenoquina e B) Cenário de referência: sem o teste quantitativo STANDARDTM G6PD e a tafenoquina.....	87
<b>Figura 19.</b> Custo do tratamento farmacológico considerando um indivíduo com 70 kg em média e seus limites superior e inferior.....	97
<b>Figura 20.</b> Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: sem escalonamento.....	107
<b>Figura 21.</b> Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: com escalonamento.....	107

## Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Eventos adversos da comparação entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto.....	31
<b>Tabela 2.</b> Eventos adversos da comparação entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto.....	33
<b>Tabela 3.</b> Resultados da análise de sensibilidade combinada.....	35
<b>Tabela 4.</b> Características dos pacientes.....	48
<b>Tabela 5.</b> Resultados da primeira e segunda análise interina.....	49
<b>Tabela 6.</b> Percentual de pacientes não tratados para malária.....	51
<b>Tabela 7.</b> Percentual de pacientes com P. vivax com idade de $\geq 16$ anos, que não tinham sido tratados para a malária P. vivax nos últimos 60 dias, tratados ou não com TQ de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD....	52
<b>Tabela 8.</b> Percentual de pacientes com P. vivax com idade de $\geq 6$ meses tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática de G6PD.....	53
<b>Tabela 9.</b> Percentual de pacientes com P. vivax com idade de $\geq 6$ meses tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática.....	54
<b>Tabela 10.</b> Características dos pacientes tratados com TQ - primeira análise interina.....	55
<b>Tabela 11.</b> Características dos pacientes tratados com TQ - segunda análise interina.....	55
<b>Tabela 12.</b> Características dos pacientes tratados com PQ - primeira análise interina.....	56

<b>Tabela 13.</b> Características dos pacientes tratados com PQ - segunda análise interina .....	58
<b>Tabela 14.</b> Parâmetros e fontes de probabilidade do modelo .....	75
<b>Tabela 15.</b> Aplicação da cura radical e desfechos do tratamento em termos de recorrências por status de G6PD para cada estratégia. ....	76
<b>Tabela 16.</b> Parâmetros e fontes do modelo para os anos de vida ajustados por incapacidade.....	77
<b>Tabela 17.</b> Parâmetros e fontes de custos do modelo. Todos os custos estão listados em reais brasileiros de 2020. ....	78
<b>Tabela 18.</b> Resultados de custos do caso base por pessoa em reais brasileiros de 2020, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) e razões de incrementais de custo-efetividade (RCEI) .....	79
<b>Tabela 19.</b> Razão de custo efetividade incremental (RCEI) para o caso base (desconto de 5%), desconto de 0% e desconto de 10% nos resultados por pessoa em reais brasileiros de 2020 para a comparação entre a prática atual e a estratégia de tafenoquina.....	81
<b>Tabela 20.</b> Resultados médios incluindo intervalos de confiança de 95% da análise de sensibilidade probabilística .....	82
<b>Tabela 21.</b> Parâmetros do modelo de análise de impacto orçamentário – teste quantitativo STANDARD™ G6PD e tafenoquina.....	88
<b>Tabela 22.</b> Preço estimado para os insumos do teste quantitativo STANDARD™ G6PD .....	92
<b>Tabela 23.</b> Preços de aquisição do analisador, tiras reagentes e controles para G6PD entre 2019 e 2022. ....	94
<b>Tabela 24.</b> Preços estimados para os componentes do teste quantitativo STANDARD™ G6PD .....	95
<b>Tabela 25.</b> Preços unitários dos medicamentos atualmente utilizados no tratamento da malária e da tafenoquina .....	95
<b>Tabela 26.</b> Previsões trimestrais de casos de malária <i>Plasmodium vivax</i> por unidade da federação, região Amazônica – 2022 a 2026.....	100
<b>Tabela 27.</b> Quantidade total anual de testes STANDARD™ G6PD, por estado da região Amazônica, em 5 anos .....	101
<b>Tabela 28.</b> Número estimado de analisadores a partir dos dados de notificações por unidade da federação. Período: 5 anos. Opção: sem escalonamento.....	101
<b>Tabela 29.</b> Projeção de número pacientes a serem atendidos de acordo com o tratamento utilizado no período de 5 anos. Cenário de referência e cenário alternativo, região Amazônica, Brasil. Opção: sem escalonamento.....	103
<b>Tabela 30.</b> Projeção de número pacientes a serem atendidos de acordo com o tratamento utilizado no período de 5 anos. Cenário de referência e cenário alternativo, região Amazônica, Brasil. Opção: com escalonamento .....	104
<b>Tabela 31.</b> Custo total do cenário de referência e do cenário alternativo e impacto orçamentário incremental do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e da tafenoquina, região Amazônica, Período: 5 anos. Cenário: sem escalonamento. ....	105
<b>Tabela 32.</b> Custo total do cenário de referência e do cenário alternativo e impacto orçamentário incremental do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e da tafenoquina, região Amazônica – 2022 a 2026, em reais (R\$). Opção: com escalonamento.....	106

## Quadros

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tafenoquina.....	14
<b>Quadro 2.</b> Preço para incorporação da tafenoquina.....	15
<b>Quadro 3.</b> Ficha com a descrição técnica do teste quantitativo de G6PD. ....	15
<b>Quadro 4.</b> Perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS.....	17
<b>Quadro 5.</b> Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências.....	18
<b>Quadro 6.</b> Atualização das estratégias de busca para seleção de evidências a partir de 2021.....	18
<b>Quadro 7.</b> Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 1.....	20
<b>Quadro 8.</b> Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 2.....	22
<b>Quadro 9.</b> Resultado do ROBIS. ....	27
<b>Quadro 10.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia conforme o QUADAS-2 .....	27
<b>Quadro 11.</b> Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada .....	28
<b>Quadro 12.</b> Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1 .....	37
<b>Quadro 13.</b> Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 2 .....	38
<b>Quadro 14.</b> Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 3 .....	39

## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	9
4.	INTRODUÇÃO .....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2	Deficiência de G6PD e o tratamento da malária .....	13
5.	TECNOLOGIA AVALIADA .....	14
5.1	Tafenoquina .....	14
5.2	Teste quantitativo de G6PD.....	15
5.3	Aspectos Regulatórios.....	16
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA .....	17
6.1	Perguntas de pesquisas.....	17
6.2	Busca por evidências.....	18
6.3	Avaliação do risco de vies das evidências .....	26
6.4	Caracterização dos estudos.....	28
6.5	Síntese de resultados dos estudos .....	29
6.6	Avaliação de qualidade das evidências.....	36
7.	EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL.....	40
7.1	Estudo SAFEPRIM (55) .....	40
7.2	Estudo TRuST - Viabilidade Operacional da Cura Radical Apropriada do <i>Plasmodium vivax</i> com Tafenoquina ou Primaquina após Teste Quantitativo de G6PD no Brasil (dados não publicados - confidencial) .....	42
7.3	QualiTRuST - Compreensão e aceitabilidade de profissionais de saúde e de pacientes, em relação ao uso do teste quantitativo de G6PD antes da cura radical do <i>Plasmodium vivax</i> (dados não publicados, confidencial) .....	61
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA (dados não publicados, confidencial).....	71
9.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (dados não publicados, confidencial).....	85
10.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	109
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	110
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	112
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	113
14.	REFERÊNCIAS.....	110

## 1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas sobre a sensibilidade e especificidade do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), evidências de eficácia e segurança da tafenoquina para tratamento da malária e análise econômica e de viabilidade dessas tecnologias. Foi realizada uma avaliação preliminar do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e da tafenoquina na 94ª reunião ordinária da Conitec em 2021, em que foram avaliados os critérios de evidência científica acima mencionados com deliberação final favorável à incorporação temporária, no SUS, da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática maior que 70% de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), confirmada por meio de teste rápido validado. Entretanto, os membros do plenário concordaram que, embora a evidência de eficácia disponível em literatura tenha sido avaliada de boa qualidade, seus resultados eram modestos. Para tanto, o relatório anterior enfatizou a necessidade de apresentação dos resultados da avaliação econômica e do estudo TRuST, que avaliaria a viabilidade do uso das novas tecnologias em um estudo observacional de mundo real realizado nas cidades de Manaus e Porto Velho. A demanda é originária do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DEIDT/SVS/MS).

Este documento é uma atualização do relatório elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, na perspectiva do SUS para a 94ª reunião ordinária da Conitec em 2021. As evidências de mundo real e as análises econômicas foram incluídas em dezembro de 2022 pela Coordenação Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial do Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGVZ/DEIDT/SVS/MS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tafenoquina (Kozenis®) e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

**Indicação:** Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática maior que 70% de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), confirmada por meio de teste rápido validado.

**Demandante:** Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

**Contexto:** A malária é uma doença infecciosa parasitária aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles darlingi*. O período de incubação da condição varia de 7 a 14 dias e a crise aguda é caracterizada por episódios de calafrios, febre e sudorese, geralmente acompanhados de cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos. De acordo com o Relatório Mundial da Malária, 228 milhões de casos foram reportados, no ano de 2019, representando um grave problema de saúde pública para o mundo. No Brasil, a área endêmica compreende a região amazônica brasileira. Em 2019, foram notificadas no território nacional 157.454 casos de malária, uma redução de 19,1% em relação a 2018, quando foram registrados 194.572 casos da doença. Já a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma anomalia hereditária ligada ao cromossomo X, que acomete majoritariamente homens (hemizigóticos). Estima-se que afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo e a prevalência varia de 5% a 25% em áreas endêmicas, como África, Oriente Médio e Ásia. Essa enzima desempenha papel importante na sobrevivência dos eritrócitos: está envolvida na via da pentose fosfato (PPP) e fornece NADPH (nicotina adenina dinucleótido fosfato reduzido) e GSH (glutathiona reduzida). GSH pode reagir com peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e reduzir para H<sub>2</sub>O. Isso ajuda a proteger os eritrócitos de espécies reativas de oxigênio, que resultam em estresse oxidativo e conseqüentemente, hemólise. A principal preocupação de segurança com relação à tafenoquina é o alto risco de anemia hemolítica aguda (AHA) em pacientes com deficiência de G6PD (atividade da enzima < 30% do normal), que pode resultar em óbitos em indivíduos com menos de 10% da atividade enzimática normal.

**Perguntas de pesquisa:** As perguntas de pesquisa a seguir motivaram a construção deste parecer:

- 1) A tafenoquina 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária por *Plasmodium vivax*?
- 2) O teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é sensível e específico na detecção da atividade da G6PD em pacientes com diagnóstico confirmado de malária por *Plasmodium vivax*?
- 3) A tafenoquina 300 mg e testagem G6PD são viáveis de serem implementadas para o tratamento da malária vivax, em população maior ou igual à 16 anos no Sistema Único de Saúde no Brasil? Estas tecnologias são custo-efetivas? E qual o seu impacto orçamentário?

**Evidências científicas:** Foram incluídos dois estudos no corpo da evidência, duas revisões sistemáticas com meta-análise, de qualidade da evidência moderada a grave. No que tange às evidências que respondem à primeira pergunta de pesquisa, mortes durante acompanhamento; não foram encontradas diferenças significativas entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto (RR 1,34, IC 95% 0,63 a 2,84) e não foram observadas diferença entre os grupos avaliados em relação ao número ou tipo de eventos adversos (EA) relatados com exceção de dor de cabeça que apresentou RR: 0,83 (95%IC 0,56-1,25).O grupo tratado com tafenoquina mais cloroquina demonstrou pouca ou nenhuma diferença na ocorrência geral de eventos adversos em comparação com cloroquina isolada (RR 0,96, IC 95% 0,81 a 1,13). Para o desfechos avaliados que compararam tafenoquina versus primaquina: não foi identificada diferença estatisticamente significativa na prevenção de recaídas entre os pacientes dos tratamentos (RR 1,04, IC 95% 0,8 a 1,34), assim, tafenoquina é possivelmente tão eficaz quanto primaquina; também não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em pacientes sem deficiência de G6PD; entre os EA mais comuns estão a queda no nível de hemoglobina e prolongamento QT assintomático (RR 1,41, IC 95% 0,70 a 2,83); para avaliação de qualquer evento adverso tafenoquina não apresentou diferença em todos os tipos de EA em comparação com primaquina, incluindo anemia e queda do nível de hemoglobina (RR 1,01, IC 95% 0,89 a 1,14). Para avaliação da acurácia do teste quantitativo de G6PD, a sensibilidade combinada do teste foi de 0,96 (IC 95%0,90 a 0,99) e a especificidade combinada foi de 0,95 (IC 95% 0,92 a 0,96), sendo que o desempenho combinado não variou significativamente, independentemente do tipo de amostra sanguínea. Evidências de viabilidade apresentadas no estudo TRuST mostraram que à medida que os programas de tratamento de malária desenvolvem maior experiência com o uso da tafenoquina

nos cuidados de rotina, atividades específicas e pacotes de evidências devem ser considerados para minimizar o desvio de G6PD no teste e/ou disponibilizar tafenoquina para homens com atividade de G6PD entre 4,1 e 6,0 U/g Hb. Pesquisas adicionais são necessárias para definir e validar o limite correto que deverá ser usado.

**Avaliação econômica:** Os resultados da análise de custo-efetividade demonstraram que em comparação com a terapia vigente (uso de primaquina sem realização do teste), o modelo sugere que a prescrição de tafenoquina aos pacientes com testagem de G6PD normal será custo-efetiva no Brasil. Isso é atribuído a reduções nos eventos hemolíticos e melhorias na efetividade da cura radical por meio do tratamento de dose única. Quando comparada à primaquina (baixa dosagem de 0,5 mg/kg por 7 dias) após teste semiquantitativo de G6PD, a tafenoquina mostrou ser uma tecnologia *cost saving*, uma vez que sua implementação pode resultar em benefício financeiro ao melhorar resultados de saúde. Um maior acesso à cura radical segura e eficaz será essencial para garantir o controle contínuo da malária e abrir o caminho para a erradicação da malária no Brasil. Essa comparação entre a tafenoquina de dose única após a testagem semiquantitativa de G6PD e 7 dias de primaquina (com ou sem teste de G6PD) indica que a tafenoquina é uma opção custo-efetiva para melhorar os resultados da população com risco de malária no Brasil. A disponibilidade de um teste de G6PD na triagem de pacientes encaminhados para tratamento de malária pode aumentar a segurança da cura radical na prática de rotina, visto que este pode prevenir os efeitos resultantes do tratamento com tafenoquina em pacientes com deficiência de G6PD.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise do impacto orçamentário da incorporação do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e da tafenoquina seria de R\$ 31,3 milhões em cinco anos, no cenário alternativo para a opção sem escalonamento. A proposta que sugere uma incorporação escalonada reduz o impacto para R\$ 27,3 milhões, ou seja, uma redução de 4 milhões ao longo de cinco anos.

**Recomendações internacionais:** Não foram identificadas avaliações ou recomendações das agências de ATS consultadas: NICE, CADTH, PBAC e SMC. As agências regulatórias Americana (FDA) e Australiana (TGA) aprovaram o uso da tafenoquina para profilaxia e tratamento radical de malária causada por *P. vivax*.

**Considerações finais:** Com nível de certeza moderado, a dose única de tafenoquina 300 mg não teve diferença significativa quando comparado com o tratamento de primaquina 15 mg/dia por 14 dias. Também não foi identificada diferença significativa em relação aos eventos adversos graves e gerais entre os outros grupos comparadores, com uma certeza de evidência moderada a alta. O perfil de segurança dos dois tratamentos foi semelhante e ambos causaram declínios no nível de hemoglobina, no entanto de fácil manejo, entre os pacientes com atividade normal da enzima G6PD. Também com nível de certeza da evidência moderado, o teste quantitativo de atividade da enzima G6PD performou valores de sensibilidade e especificidade maiores que 95%. As razões de verossimilhança positiva e negativa sugerem que o teste é adequado para confirmação da atividade da enzima, bem como auxilia na exclusão de casos em que há deficiência de G6PD em um limiar de 30% de atividade enzimática. Os resultados da primeira e segunda análise interinas do estudo de viabilidade TRuST (*Tafenoquine Roll out Study*) indicam que em condições reais a adesão ao uso do teste STANDARD™ G6PD antes do tratamento com tafenoquina foi maior que com o tratamento para primaquina diária e que, em geral, o teste foi capaz de classificar os pacientes elegíveis para primaquina e tafenoquina. Ainda, a análise qualitativa do estudo QualiTRuST mostra que a falta de conscientização sobre a importância da realização do teste antes do início do tratamento, foi identificada como uma importante barreira para sua implementação. Um aspecto positivo demonstrado por parte dos profissionais de saúde foi que a consolidação do conhecimento pode ser alcançada com o uso na prática. Quanto ao uso da tafenoquina os estudos destacaram sua comodidade posológica como um ponto muito positivo tanto para pacientes quanto para os profissionais de saúde, aumentando a percepção de adesão e consequente redução de abandono do tratamento. Embora os resultados de avaliações qualitativas não sejam passíveis de generalização, as barreiras identificadas e as avaliações realizadas adicionam valor ao campo, contribuindo para o avanço do conhecimento científico, além de se constituir em elemento adicional para nortear a tomada de decisão, pela importante representatividade do mundo real. Portanto, tanto a análises quantitativa (TRuST) como qualitativa (QualiTRuST) sugerem que apesar de haver barreiras iniciais para o uso do teste em campo e a aplicação do novo algoritmo de tratamento, o treinamento e a experiência prática dos profissionais parecem ter sido capazes de superar essas barreiras. Destaca-se que os dados e resultados reproduzidos neste relatório refletem os resultados aferidos até a segunda análise interina, ao final do estudo serão apresentados análises e resultados completos.

**Perspectiva do Paciente:** A chamada pública de número 4/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e duas pessoas se inscreveram. No entanto, as pessoas inscritas não deram

seguimento ao processo, de modo que não ocorreu o relato da Perspectiva do Paciente para este tema.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica. Para essa recomendação, a Conitec considerou a avaliação do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) em que não foram identificadas outras tecnologias no horizonte, o estudo observacional do monitoramento da implementação da tafenoquina e teste G6PD em dois municípios da região amazônica em que foi possível capacitar as equipes e avaliar o uso correto das tecnologias, como também a possibilidade de ocorrência de reações adversas. Outros pontos considerados foram a apresentação das informações de forma clara, podendo dessa forma verificar que o uso do medicamento em dose única melhora a adesão e a efetividade do tratamento, que a incorporação de uma nova droga representa um avanço na ampliação da relação de medicamentos para malária, e que o uso da tafenoquina em pacientes com mais de 70% da atividade da enzima representa uma segurança maior na utilização da droga, conforme observado na farmacovigilância realizada no estudo. Apesar de as tecnologias não serem *cost-saving*, a maior efetividade do tratamento e a quantidade de DALYs evitados representa um benefício no tratamento do paciente com malária.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A malária é uma doença infecciosa parasitária aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles darlingi*. Cinco espécies que podem causar a malária humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. No Brasil, há três espécies associadas à malária em seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*. O *P. falciparum* pode evoluir para a forma mais grave da doença. O *P. ovale* está restrito a determinadas regiões do continente africano e a casos importados de malária no Brasil. O *P. knowlesi*, plasmódio zoonótico também tem sido registrado em casos humanos, mas ocorre apenas no sudeste asiático. É, no entanto, uma doença que tem cura se diagnosticada e tratada rapidamente (1).

A malária ainda representa um grave problema de saúde pública para o mundo, com 228 milhões de casos reportados, no ano de 2019, pelo Relatório Mundial da Malária. Na América, cerca de 138 milhões de pessoas em 19 países e territórios estão em risco para malária, das quais quase 80% causada por *Plasmodium vivax*. Três países – Brasil, Colômbia e Venezuela (República Bolivariana da) – respondem por 80% de todos os casos estimados (2).

No Brasil, a área endêmica compreende a região amazônica brasileira, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão (3). Desde 2000, tem havido uma redução de mais de 50% no número de casos de malária no Brasil. Dados do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) mostram que no ano de 2019, o Brasil notificou 157.454 casos de malária, uma redução de 19,1% em relação a 2018, quando foram registrados 194.572 casos da doença no País (2).

A infecção se inicia com a inoculação dos parasitos na pele do indivíduo, após picada do vetor. Os parasitos invadem as células hepáticas (hepatócitos), onde se multiplicam e dão origem a milhares de novos parasitos que, por sua vez, rompem os hepatócitos e, na corrente sanguínea, invadem as hemácias, dando início à segunda fase do ciclo (chamada de esquizogonia sanguínea), quando aparecem os sintomas da malária (4).

O período de incubação da malária varia de 7 a 14 dias e a crise aguda é caracterizada por episódios de calafrios, febre e sudorese, geralmente acompanhados de cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos (4).

O quadro clínico da malária pode ser leve, moderado ou grave, na dependência da espécie do parasito, da quantidade de parasitos circulantes, do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. As gestantes, as crianças e os primoinfectados estão sujeitos a maior gravidade, principalmente por infecções pelo *P. falciparum*, que podem ser letais. O diagnóstico precoce e o tratamento correto e oportuno são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária (4).

Devido à inespecificidade dos sinais e sintomas, o diagnóstico clínico da malária não é preciso. Algumas características clínicas e laboratoriais devem ser observadas e, se presentes, a tomada de decisão de tratar o paciente como malária deve ser baseada na confirmação laboratorial da doença pela microscopia da gota espessa de sangue ou

por testes rápidos imunocromatográficos (4).

#### 4.2 Deficiência de G6PD e o tratamento da malária

A deficiência de G6PD é uma das doenças enzimopatológicas mais comuns, descrita como uma anomalia generalizada e hereditária ligada ao cromossomo X. Estima-se que afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo e a prevalência varia de 5% a 25% em áreas endêmicas, como África, Oriente Médio e Ásia. A distribuição de casos de deficiência de G6PD está significativamente relacionada a malária (5).

A enzima G6PD desempenha papel importante na sobrevivência dos eritrócitos. Sabe-se que a enzima também está envolvida na via da pentose fosfato (PPP) e fornece NADPH (nicotina adenina dinucleótido fosfato reduzido) e GSH (glutathiona reduzida). GSH produzido por PPP pode reagir com peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e reduzir para água ( $H_2O$ ). Isso ajuda a proteger os eritrócitos do estresse oxidativo. Portanto, a defesa dos eritrócitos contra  $H_2O_2$  é dependente da presença de G6PD (6). Portanto, quando há deficiência de G6PD concomitantemente à infecção por Plasmodium a presença do parasita aumenta a necessidade metabólica da enzima, num período limitado de tempo, gerando estresse ao eritrócito, causando sua destruição (5).

É mais comum em homens, quando, após o estresse oxidativo desencadeado por drogas (medicamentos à base de 8-aminoquinolina antimaláricos) pode causar danos como icterícia, anemia hemolítica subclínica leve, grave e fatal (5). Como os homens são hemizigóticos normais ou deficientes, sua atividade enzimática está abaixo ou bem acima do limite de 30% da atividade enzimática. Por outro lado, as mulheres podem ser homozigotas ou heterozigotas para o gene G6PD, o último manifestando-se fenotipicamente com atividades enzimáticas variando de quase normal a deficiente em G6PD (6).

A principal preocupação de segurança com relação à tafenoquina é o alto risco de anemia hemolítica aguda (AHA) em pacientes com deficiência de G6PD (atividade da enzima < 30% do normal). O risco de hemólise depende da dose de tafenoquina e do grau de atividade da enzima G6PD. Como resultado, a hemólise pode ser insignificante e autolimitada em indivíduos com deficiências mais leves ou resultar em AHA potencialmente fatal em indivíduos com menos de 10% da atividade enzimática normal (5,6).

## 5. TECNOLOGIA AVALIADA

### 5.1 Tafenoquina

Drogas como o primaquina e tafenoquina têm atividade principalmente sobre os hipnozoítos e, portanto, ajudam na prevenção da recaída, enquanto drogas como a cloroquina têm efeito nos estágios do sangue (estágios assexuados), o que o torna importante para a cura clínica de pacientes com malária (7,8). A tafenoquina é um análogo 8-aminoquinolina da primaquina que varia apenas na presença de um grupo 5-fenoxi e foi desenvolvida em colaboração entre a GlaxoSmithKline e a *Medicines for Malaria Venture* (10). Este medicamento é uma pró-droga que precisa de ativação para o metabólito quinona através do metabolismo por CYP2D6 (8,9).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tafenoquina.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Succinato de tafenoquina
<b>Nome comercial</b>	Kozenis®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos, contendo 150 mg de tafenoquina, é apresentado em embalagem com 2 (duas) unidades
<b>Detentor do registro</b>	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
<b>Fabricante</b>	Piramal Enterprises Limited
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Indicado para a cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>Plasmodium vivax</i> , em pacientes com 16 anos de idade ou mais que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por <i>P. vivax</i>
<b>Indicação proposta</b>	Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>Plasmodium vivax</i>
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Todos os pacientes devem ser testados para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) antes da prescrição. Deve ser concomitantemente administrado com cloroquina no primeiro ou segundo dia da administração de cloroquina. Deve ser administrado com alimentos para aumentar a absorção sistêmica e para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais. Uma dose única de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg de tafenoquina) é recomendada.

**Fonte:** Bula do medicamento Kosenis® aprovada pela Anvisa.

**Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com deficiência de G6PD, devido ao risco de anemia hemolítica. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, devido ao risco de anemia hemolítica ao feto. Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes amamentando bebês com deficiência da G6PD ou com status G6PD desconhecido, devido ao risco de anemia hemolítica ao bebê. Também é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à tafenoquina, a outras 8-aminoquinolinas ou a qualquer componente da formulação.

**Cuidados e Precauções:** Devido ao risco de anemia hemolítica em pacientes com deficiência da G6PD, o teste da G6PD

deve ser realizado antes da prescrição. Não administrar o medicamento para os pacientes com níveis da enzima G6PD <70% do normal e com status enzimático desconhecido. Elevações assintomáticas na meta-hemoglobina foram observadas em estudos clínicos. Não se sabe se Kozenis é excretado no leite humano. Kozenis não deve ser usado durante a amamentação quando o bebê tem deficiência da G6PD ou se o status for desconhecido, uma vez que pode ocorrer anemia hemolítica. O risco de toxicidade clinicamente relevante fora do risco conhecido de efeitos hematológicos associado com 8-aminoquinolinas é baixo, considerando a administração de dose única de tafenoquina.

**Eventos adversos:** reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) foram redução de hemoglobina no sangue, aumento de meta-hemoglobina no sangue, dificuldade para dormir, dor de cabeça, tontura, náuseas, vômitos, aumento das enzimas do fígado e aumento da creatinina no sangue.

### Preço para incorporação

**Quadro 2.** Preço para incorporação da tafenoquina.

APRESENTAÇÃO	Preço Fábrica (ICMS 0%)*	PMVG (ICMS 0%)*	Preço praticado em compras públicas
150 mg de tafenoquina	R\$ 10,37	R\$ 13,91	-

\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 16/11/2022

### 5.2 Teste quantitativo de G6PD

Trata-se de um teste colorimétrico quantitativo da atividade da enzima G6PD. O resultado indica a atividade da enzima como uma razão em relação à hemoglobina (U/g Hb). A ficha técnica da tecnologia corresponde às informações apresentadas no Quadro 3, abaixo.

**Quadro 3.** Ficha com a descrição técnica do teste quantitativo de G6PD.

<b>Tipo</b>	Produto para saúde
<b>Nome comercial</b>	G6PD STRIP ECO Teste (tiras de teste) STANDARD G6PD Analyzer (analisador)
<b>Detentor do registro</b>	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil)
<b>Fabricante legal</b>	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil) - tiras de teste SD Biosensor, INC (Coreia do Sul) - analisador
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Método enzimático colorimétrico <i>in vitro</i> para detecção quantitativa da concentração de hemoglobina total e da atividade enzimática da G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) em amostra de sangue total humano.
<b>Configuração do kit</b>	O kit é comercializado na seguinte configuração (1, 25, 50 ou 100 tiras): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tira de teste G6PD;</li> <li>• Tampão de extração;</li> <li>• Pipeta capilar (10ml) descartável;</li> <li>• Chip;</li> <li>• Instruções de uso.</li> </ul>
<b>Descrição do método</b>	- Cuidado com armazenamento e estabilidade do teste:

Armazenar as *strips* teste em temperatura entre 2 e 30°C até a data de validade indicada na embalagem de alumínio selada. A tira teste deve permanecer na embalagem selada até o momento do uso. Não congelar. Não armazenar o kit em temperatura superior a 30°C. Deve-se tomar cuidado para proteger os componentes do kit de contaminação. Não usar o kit se tiver evidência de contaminação microbiológica ou precipitação. Contaminação biológica de pipetas, coletores ou reagentes podem levar a falsos resultados.

- *Cuidado com a amostra:*

Sangue total capilar deve ser colhido assepticamente (com algodão e álcool 70%) na ponta do dedo; deve ser testado imediatamente após a coleta.

Sangue total venoso deve ser colhido em tubo contendo anticoagulante heparina ou EDTA por punção venosa; pode ser testado em até 8 horas se armazenado em temperatura ambiente e dentro de um dia após coleta, se armazenado entre 2-8°C.

- *Realização do teste:*

Inserir o chip no analisador. Inserir a *strip* teste no aparelho e encaixar até o final. Abrir a tampa da câmara de medição do analisador. Coletar amostra com a pipeta capilar do *kit*, manuseando-a horizontalmente; por ação capilar a amostra vai subir pela pipeta até a linha preta. Introduzir a pipeta no frasco do tampão de extração e misturar a amostra, soltando o bulbo da pipeta de 8 a 10 vezes. Descartar a pipeta e retirar uma nova da embalagem. Coletar com a pipeta nova, também em posição horizontal, a solução 'amostra + tampão' e aguardar a solução subir até a marcação preta por ação capilar. Em seguida, aplicar a solução no orifício de aplicação da amostra na *strip* teste, previamente inserida no analisador e fechar a câmara de medição. Aguardar 2 minutos para a visualização do resultado no visor do analisador.

**Fonte:** Informações contidas nas instruções de uso do teste e analisador, disponibilizadas pelo fabricante legal (ECO DIAGNÓSTICA 11).

### 5.3 Aspectos Regulatórios

Os dois produtos já foram registrados pela ANVISA sob os números 1010703430011 (TQ); 80954880092 e 80954880087 (Teste G6PD/SD Biosensor), e, portanto, estão autorizados para uso de rotina no Brasil. Além disso, o estudo TRuST foi devidamente aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número CAAE 1687319.6.0000.0008 e parecer consubstanciado número 4.20350.

O uso do teste de G6PD antes da prescrição de tafenoquina já é recomendado pelo Guia de Tratamento da Malária no Brasil, publicado em janeiro de 2020 pelo Ministério da Saúde (MS).

## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

### 6.1 Perguntas de pesquisas

Este parecer técnico-científico (PTC) tem como objetivo avaliar a eficácia, efetividade e segurança da tafenoquina para cura radical (prevenção de recidiva) da malária devido ao *Plasmodium vivax*, a sensibilidade e especificidade do teste quantitativo da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), a viabilidade do uso dessas duas tecnologias para pessoas maiores de 16 anos no SUS, além da avaliação econômica realizada por meio de avaliação do impacto orçamentário e custo-efetividade.

A tafenoquina é contraindicada quando a atividade glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) está diminuída (<70% do normal) ou se o seu status for desconhecido. Sendo assim, este PTC também incluiu a avaliação do teste de deficiência de G6PD. As perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICO/PIRO, encontram-se no Quadro 4, abaixo.

**Quadro 4.** Perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS.

<b>PERGUNTA 1:</b> A tafenoquina 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária por <i>Plasmodium vivax</i> ?		
P	População	Indivíduos com 16 anos ou mais com diagnóstico confirmado de malária por <i>P. vivax</i> com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste rápido validado
I	Intervenção	Tafenoquina
C	Comparador	Sem comparador ou placebo Primaquina
O	Outcomes (desfechos)	Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>P. vivax</i> Eventos adversos graves Quaisquer eventos adversos
S	Study type (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado e revisão sistemática com ou sem meta-análise
<b>PERGUNTA 2:</b> O teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é sensível e específico na detecção da atividade da G6PD em pacientes com diagnóstico confirmado de malária por <i>Plasmodium vivax</i> ?		
P	População	Adultos com diagnóstico confirmado de malária por <i>P. vivax</i>
I	Index test (teste índice)	Teste quantitativo da atividade da enzima G6PD
R	Reference standard (teste de referência)	Sem comparador ou espectrofotometria (padrão-ouro)
O	Outcomes (desfechos)	Sensibilidade e especificidade
S	Study type (tipo de estudo)	Estudos de acurácia diagnóstica e revisão sistemática com ou sem meta-análise
<b>PERGUNTA 3:</b> A tafenoquina 300 mg e o teste quantitativo de G6PD são viáveis no tratamento da malária vivax, em população maior ou igual à 16 anos no Sistema Único de Saúde no Brasil?		
P	População	Indivíduos com 16 anos ou mais com diagnóstico confirmado de malária por <i>P. Vivax</i> com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste rápido validado
I	Intervenção	Tafenoquina e teste G6PD
C	Comparador	Sem comparador ou placebo Primaquina
O	Outcomes (desfechos)	Viabilidade
S	Study type (tipo de estudo)	Estudos de implementação

## 6.2 Busca por evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Cochrane Library utilizando estratégias descritas no Quadro 5.

Foi realizada uma atualização da busca nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Cochrane Library utilizando estratégias descritas no Quadro 6 a partir de fevereiro de 2021, quando o relatório inicial foi apreciado, a fim de identificar se surgiram novas evidências de eficácia e segurança da tafenoquina, assim como evidências de acurácia sobre o teste Standard G6PD.

A atualização das evidências também contemplou à terceira pergunta de pesquisa por meio da realização de busca manual por estudos publicados após fevereiro de 2021, além do resumo dos resultados do estudo TRuST (*Tafenoquine Roll out Study*).

**Quadro 5.** Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências.

Base	Estratégia de Busca	Data	Resultado
Medline	(malaria[Title/Abstract]) AND (tafenoquine)	14/01/2021	165
Embase	('malaria'/exp OR 'malaria') AND ('tafenoquine'/exp OR 'tafenoquine')	14/01/2021	525
Cochrane	#1 MeSH descriptor: (Malaria) explode all trees #2 tafenoquine #3 #1 AND #2	14/01/2021	41, sendo 8 revisões sistemáticas
Lilacs	(malaria) AND (tafenoquine)	14/01/2021	1
Medline	((malaria[Title/Abstract]) AND (G6PD AND test))	15/01/2021	174
Embase	('malaria'/exp OR 'malaria') AND (G6PD AND 'diagnostic test')	15/01/2021	91
Cochrane	#1 MeSH descriptor: (Malaria) explode all trees #2 G6PD #3 #1 AND #2	18/01/2021	73, sendo 7 revisões sistemáticas
Lilacs	(malaria) AND (G6PD)	18/01/2021	22

**Quadro 6.** Atualização das estratégias de busca para seleção de evidências a partir de 2021

Base	Estratégia de Busca	Data	Resultado
<b>Pergunta de pesquisa 1</b>			
Medline	((("Malaria"[Mesh]) OR "Malaria, Vivax"[Mesh] OR "Malaria [TiAb])) AND (TAFENOQUINE[MeSH Terms] OR tafenoquine [TiAb] OR tafenoquine [Supplementary concept])	13/02/2023	27 estudos
Embase	#1('malaria'/exp OR 'malaria') AND ('tafenoquine'/exp OR 'tafenoquine') #1 AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	13/02/2023	105 estudos
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Malaria] explode all trees #2 tafenoquine (with publication year from 2021 to 2023) #3 #1 AND #2	13/02/2023	02 estudos
Lilacs	(malaria) AND (tafenoquine)	13/02/2023	02 estudos
<b>Pergunta de pesquisa 2</b>			
Medline	((malaria[Title/Abstract]) AND (G6PD AND test)((("Malaria"[Mesh]) OR "Malaria, Vivax"[Mesh] OR "Malaria [TiAb])) AND (G6PD AND test))	13/02/2023	Nenhum resultado
Embase	#1 ('malaria'/exp OR 'malaria') AND (G6PD AND 'diagnostic test') #1 AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	15/02/2023	18 estudos

Cochrane	#1 MeSH descriptor: (Malaria) explode all trees #2 G6PD (with publication year from 2021 to 2023) #3 #1 AND #2	14/02/2023	Nenhum resultado
Lilacs	(malaria) AND (G6PD)	14/02/2023	01 estudo
Inclusão dos resultados do estudo TruST e estudo SAFEPRIM			02 estudos

## Pergunta de pesquisa 1:

### População

A população alvo foi constituída por em pacientes com 16 anos de idade ou mais com diagnóstico confirmado de malária por *P. vivax* que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda.

### Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é a tratamento com dose única de tafenoquina de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg).

### Comparador

Para comparador foram considerados placebo, sem droga ativa ou primaquina uma vez ao dia por 7 ou 14 dias.

### Desfechos

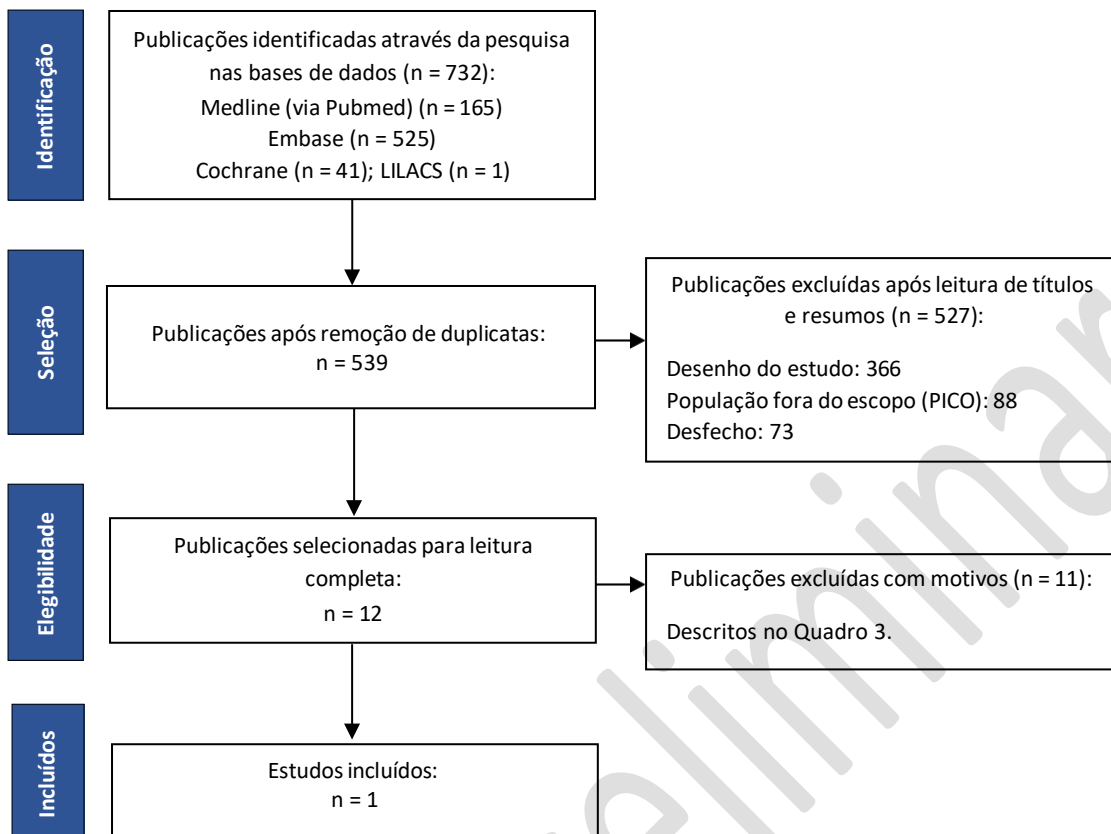
Os desfechos considerados para a coleta de dados foram desfechos de segurança e recorrência (parasitemia) por *P. vivax* em 4 e 6 meses.

Na seleção dos estudos os critérios de inclusão estabelecidos: ensaio clínico randomizado (ECR) de fase II e III e revisões sistemáticas (RS), com ou sem meta-análise, avaliando o uso de tafenoquina. Os critérios de exclusão foram: outros tipos de estudo (revisões narrativas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados, estudos pré-clínicos) e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse. Não foram feitas restrições quanto a data de publicação. Foram excluídos estudos que avaliaram o uso da tafenoquina em posologia diferente da atualmente preconizada em bula.

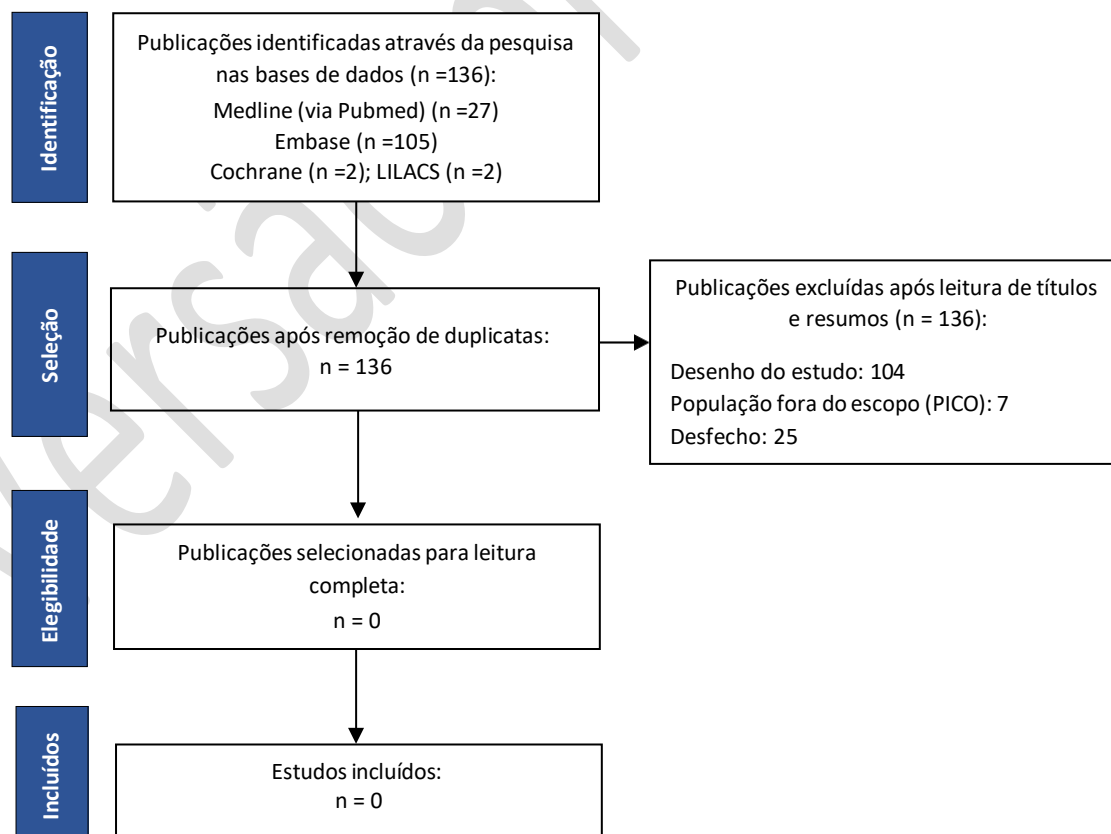
Para a primeira pergunta de pesquisa, foram recuperadas 732 referências. Após a retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, foram selecionadas 12 referências para leitura de texto completo. Os estudos excluídos após leitura, de acordo com os critérios de elegibilidade, estão sumarizados no Quadro 6 e o fluxo de busca é apresentado na Figura 1. Este processo foi realizado por meio do Rayyan, um aplicativo da Web desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (12).

**Quadro 7.** Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 1.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Anjum et al, 2020 (13)	Single dose tafenoquine for preventing relapse in people with plasmodium vivax malaria-an updated meta-analysis	Incluiu o ECR de Walsh, 2004 em suas análises. Este estudo não usou a dose única agora aprovada de 300 mg TQ em nenhum de seus braços de tratamento
Fukuda et al, 2017(14)	A randomized, double-blind, active-control trial to evaluate the efficacy and safety of a three-day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of Plasmodium vivax malaria	Não utilizou a posologia preconizada em bula.
Maier et al, 2020 (15)	Efficacy and safety of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis (1998-2020): A systematic review and meta-analysis	Avaliou a quimioprofilaxia.
Warrasak et al, 2019 (16)	Comparative ophthalmic assessment of patients receiving tafenoquine or chloroquine/primaquine in a randomized clinical trial for Plasmodium vivax malaria radical cure	Não utilizou a posologia preconizada em bula.
Rodrigo, 2019 (17)	Tafenoquine for primary and terminal prophylaxis of malaria in apparently healthy people: a systematic review	Foi incluída na análise a revisão mais recente (2020).
Llanos-Cuentas et al, 2017 (18)	Non-inferiority comparison of tafenoquine sixmonth relapse-free efficacy versus primaquine in plasmodium vivax infection: An individual patient data meta-analysis	Resumo de Congresso
Walsh et al, 1999 (19)	Randomized dose-ranging study of the safety and efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the prevention of relapse of Plasmodium vivax malaria in Thailand	Não utilizou a posologia preconizada em bula.
Walsh et al, 2004 (20)	Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing Plasmodium vivax malaria relapse	Não utilizou a posologia preconizada em bula.
Lacerda et al, 2019 (21)	Single dose tafenoquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria	ECR já incluído em meta-análise selecionada
Llanos-Cuentas et al, 2019 (22)	Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria	ECR já incluído em meta-análise selecionada
Llanos-Cuentas et al, 2014 (23)	Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study	ECR incluído em meta-análise selecionada



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 1 de pesquisa.



**Figura 2.** Fluxograma de seleção dos estudos para a atualização da pergunta 1 de pesquisa

## Pergunta de pesquisa 2:

### População

A população alvo foi constituída por pacientes com 16 anos de idade ou mais com diagnóstico confirmado de malária por *P. vivax* que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda.

### Teste índice

O teste índice avaliado neste parecer técnico é o teste quantitativo de atividade da enzima G6PD.

### Teste de referência

Não foram delimitados teste de referência ou comparadores para a análise de evidências.

### Desfechos

Os desfechos considerados foram sensibilidade e especificidade do teste quantitativo da atividade da enzima G6PD.

Na seleção dos estudos os critérios de inclusão estabelecidos: estudos de acurácia e RS, com ou sem meta-análise, avaliando o uso do teste de G6PD. Os critérios de exclusão foram: outros tipos de estudo (revisões narrativas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados) e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como sensibilidade e especificidade do teste. Não foram feitas restrições quanto a data de publicação.

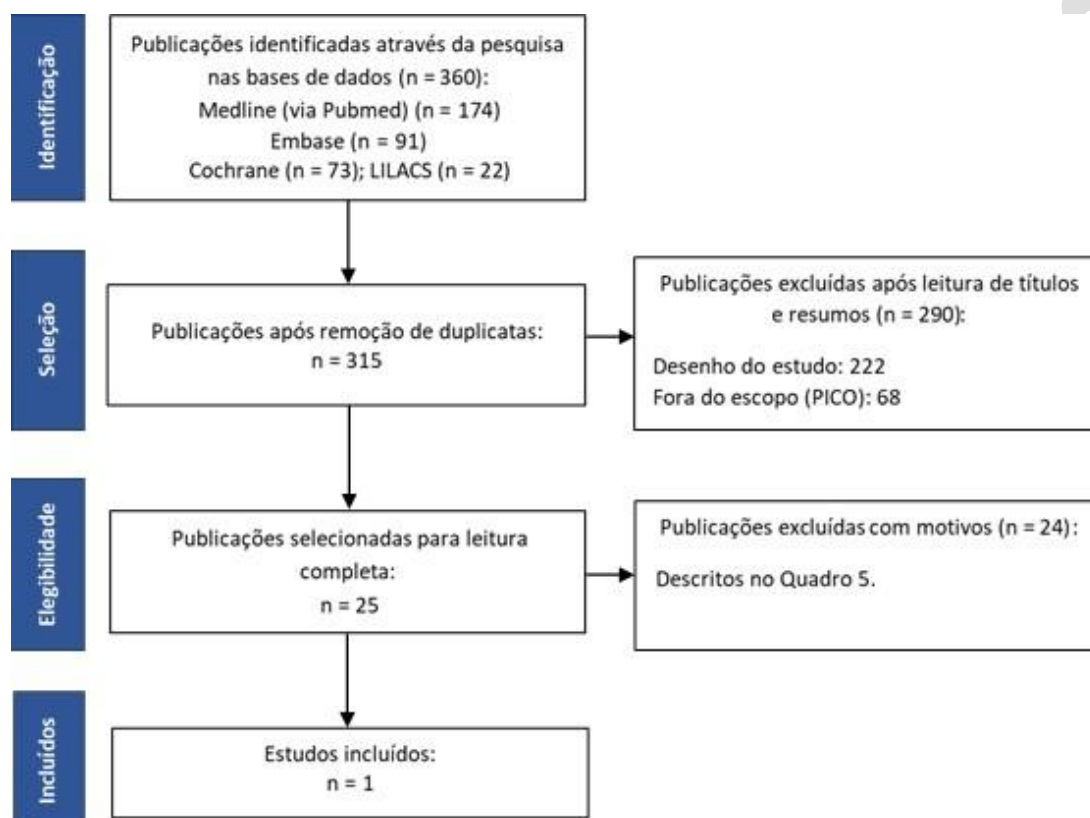
Para a segunda pergunta de pesquisa, foram recuperadas 360 referências. Após a retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, foram selecionadas 315 referências para leitura do texto completo. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram excluídos os estudos sumarizados no Quadro 7, o fluxograma de busca é apresentado na Figura 2. Este processo foi realizado por meio do Rayyan, um aplicativo da Web desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (9).

**Quadro 8.** Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 2

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Adu-Gyasi et al, 2015 (24)	Evaluation of the Diagnostic Accuracy of CareStart G6PD Deficiency Rapid Diagnostic Test (RDT) in a Malaria Endemic Area in Ghana, Africa	Comparador não corresponde à pergunta PICO.
Alam et al, 2018 (25)	Field evaluation of quantitative point of care diagnostics to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase activity	Desfechos reportados apenas por <i>cutoff</i> de atividade de G6PD.
Baird et al, 2015(26)	Noninferiority of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency diagnosis by a point-of-care rapid test vs the laboratory fluorescent spot test demonstrated by copper inhibition in normal human red blood cells	Análise de não inferioridade <i>in vitro</i> .

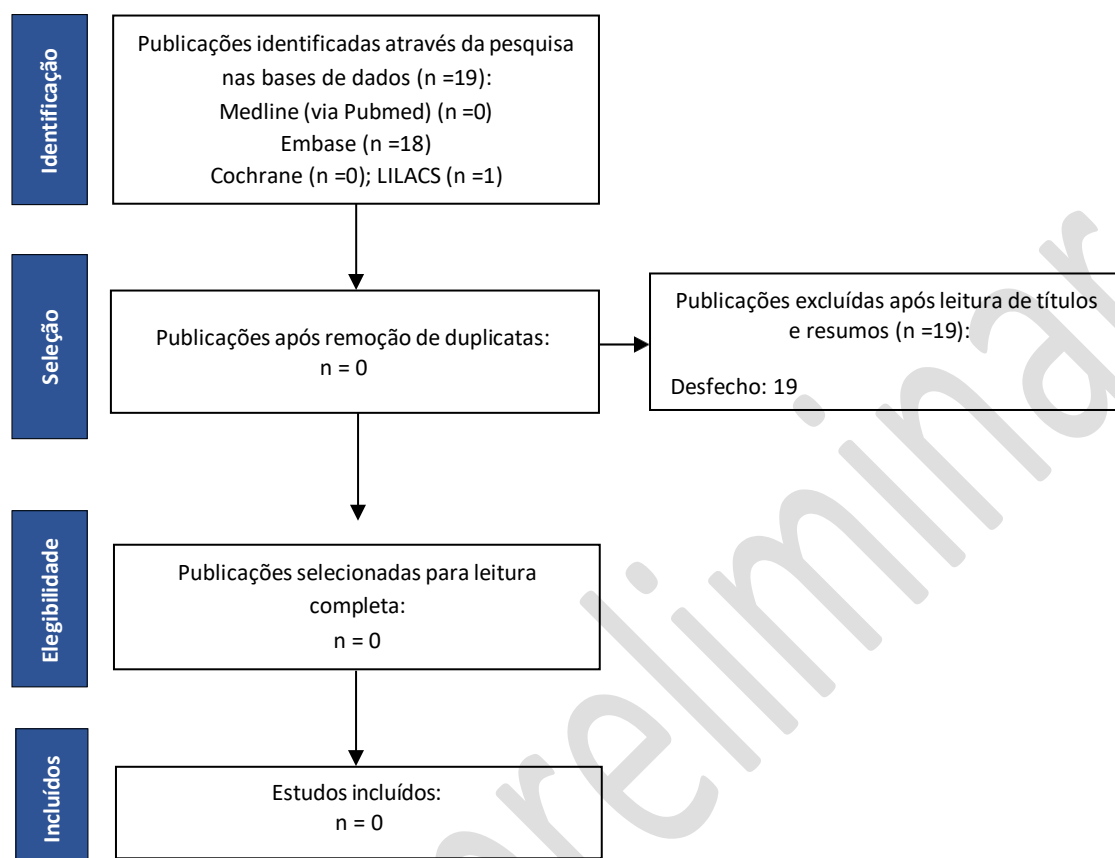
Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Bancone et al, 2015 (27)	Suitability of capillary blood for quantitative assessment of G6PD activity and performances of G6PD point-of-care tests	Incluído na revisão sistemática com meta-análise selecionada
Bancone et al, 2018 (28)	Validation of the quantitative point-of-care CareStart biosensor for assessment of G6PD activity in venous blood	Incluído na revisão sistemática com meta-análise selecionada
Ley et al, 2021 (29)	Comparative laboratory-based evaluation of diagnostic tests for G6PD	Resumo de congresso.
Bougouma et al, 2019 (30)	Diagnosis of red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Burkina Faso: Comparison of quantitative and qualitative tests	Resumo de congresso.
Brito et al, 2016 (31)	Validation of the rapid test Carestart™ G6PD among malaria vivax-infected subjects in the Brazilian Amazon	Desfechos reportados apenas por <i>cutoff</i> de atividade de G6PD.
Commons, 2020 (32)	Tafenoquine for the radical cure and prevention of malaria: the importance of testing for G6PD deficiency.	Revisão narrativa.
Djigo et al, 2019 (33)	Assessment of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity using CareStart G6PD rapid diagnostic test and associated genetic variants in <i>Plasmodium vivax</i> malaria endemic setting in Mauritania	Desfechos não reportam sensibilidade e especificidade.
Hrutkay et al, 2018 (34)	Novel quantitative point-of-care G6PD test for safe treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria	Resumo de congresso.
Kim et al, 2011 (35)	Performance of the CareStart™ G6PD deficiency screening test, a point-of-care diagnostic for primaquine therapy screening.	Desfechos não reportam sensibilidade e especificidade.
LaRue et al, 2014 (36)	Comparison of quantitative and qualitative tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	Desfechos reportados apenas por <i>cutoff</i> de atividade de G6PD.
Osorio et al, 2014 (37)	Performance of BinaxNOW G6PD Deficiency Point-of-Care Diagnostic in <i>P. vivax</i> -Infected Subjects	Desfecho primário reporta frequência de distribuição de deficiência de G6PD.
Pal et al, 2019 (38)	Evaluation of a Novel Quantitative Test for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Bringing Quantitative Testing for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Closer to the Patient.	Desfechos reportados apenas por <i>cutoff</i> de atividade de G6PD.
Pengboon et al, 2019 (39)	Evaluation of quantitative biosensor for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity detection	Desfechos reportados apenas por <i>cutoff</i> de atividade de G6PD.
Roca-Feltrer et al, 2014 (40)	Field trial evaluation of the performances of point-of-care tests for screening G6PD deficiency in Cambodia.	Incluído na revisão sistemática com meta-análise selecionada
Roh et al, 2016 (41)	Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using three detection methods: A cross-sectional survey in Southwestern Uganda	Incluído na revisão sistemática com meta-análise selecionada
Satyagraha et al, 2016 (42)	Assessment of Point-of-Care Diagnostics for G6PD Deficiency in Malaria Endemic Rural Eastern Indonesia.	Incluído na revisão sistemática com meta-análise selecionada
Von Fricken et al, 2014 (43)	Performance of the carestart glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rapid diagnostic test in gressier, Haiti	Incluído na revisão sistemática com meta-análise selecionada
Weppelmann et al, 2017 (44)	Field trial of the carestart biosensor analyzer for the determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in Haiti	Resumo de congresso.
Wojanarski et al, 2018 (45)	Evaluation of the Carestart™ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rapid diagnostic test at community and health center level in Cambodia	Resumo de congresso.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Wojanarski et al, 2020 (46)	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.	Desfechos reportam valores relacionados a boas práticas de realização dos testes.
Wojanarski et al, 2017 (47)	The performance of G6PD rapid diagnostic tests in Cambodia and implications for primaquine therapy	Resumo de congresso.



**Figura 3.** Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 2 de pesquisa.

## Atualização da busca



**Figura 4.** Fluxograma de seleção dos estudos para a atualização da pergunta 2 de pesquisa

## Pergunta de pesquisa 3:

### População

A população alvo foi constituída por pacientes com 16 anos de idade ou mais com diagnóstico confirmado de malária por *P. vivax* que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda.

### Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é a tratamento com dose única de tafenoquina de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) e o teste quantitativo.

### Comparador

Para comparador foram considerados placebo, sem droga ativa ou primaquina uma vez ao dia por 7 ou 14 dias ou semanalmente por 8 semanas.

## Desfechos

Viabilidade de implementação do uso da tafenoquina e do teste G6PD na região endêmica brasileira.

A seleção dos estudos que atendem à esta pergunta de pesquisa, foi realizada por meio de busca manual, onde foi selecionado um estudo, além da realização do estudo primário TRuST. A evidência identificada avaliou os desfechos de efetividade do treinamento, confiabilidade do desempenho do teste em campo e percepção dos participantes e profissionais de saúde sobre a implementação do teste.

### 6.3 Avaliação do risco de vies das evidências

Avaliação do risco de vies dos ECR foi conduzida utilizando os critérios de risco de vies sugeridos pela *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials (RoB 2.0)*. A avaliação do risco de vies das revisões sistemáticas foi conduzida utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)* (48,49). Foram reavaliados os três ECR incluídos na revisão sistemática da Cochrane (50) utilizando a ferramenta RoB 2 (Figura 3). Todos os estudos incluídos na RS foram randomizados e dois deles especificaram o método de randomização como alocação de sequência gerada por computador. Todos os outros domínios foram classificados como baixo risco de vies. Todos os participantes ausentes foram incluídos e não houve vies de relato em nenhum dos ensaios.

Dois estudos obtiveram baixo risco de vies global e o estudo Llanos Cuentas 2019 apresentou algumas preocupações na avaliação de risco de vies global, por penalização nos domínios referentes ao processo de randomização e desvio das intervenções pretendidas.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Lacerda 2019	+	+	+	+	+	+
Llanos-Cuentas 2014	+	+	+	+	+	+
Llanos-Cuentas 2019	-	-	+	+	+	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Some concerns  
+ Low

Figura 5. Avaliação do risco de vies global dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane.

A partir da avaliação das revisões sistemáticas incluídas nas evidências utilizando a ferramenta ROBIS, foi constatado que ambas possuem baixo risco de vies nos domínios avaliados (Quadro 8).

**Quadro 9.** Resultado do ROBIS.

Review	Phase 2				Phase 3
	1. STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	2. IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	3. DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	4. SYNTHESIS AND FINDINGS	RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Ley, 2019	😊	😊	😊	😊	😊
Rodrigo, 2020	😊	😊	😊	😊	😊

Legenda: 😊= baixo risco de viés; 😞= alto risco de viés; ? = risco incerto

Já os estudos primários, de acurácia do teste de G6PD, foram reavaliados por meio da ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*) e o resultado está sumarizado no Quadro 9, a seguir.

**Quadro 10.** Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia conforme o QUADAS-2

Autor/ano	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Roca-Feltrer, 2014	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Satyagraha, 2014	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Bancone, 2015	😞	?	?	😊	😊	😊	😊
Espino, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Henriques, 2018	😞*	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Oo, 2016	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
Roh, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Von Fricken, 2014	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊

Legenda: 😊= baixo risco de viés; 😞= alto risco de viés; ? = risco incerto

\* No estudo de Henriques et al. (2018), no Camboja, foi detectado alto risco de viés devido à seleção intencional dos participantes. O que não ocorre com a população selecionada em Laos.

A análise atribuiu baixo risco de viés global aos estudos primários. No entanto, o risco de viés incerto nos domínios relacionados à seleção de pacientes, teste índice e ao padrão de referência foram identificados em quatro estudos, pois estes não informaram se houve cegamento dos profissionais para condução e interpretação dos testes (27,42,43,51). O estudo de von Fricken et al. (2014) também foi identificado com alto risco de viés no domínio relacionado ao teste ‘padrão de referência’ devido à falta de temperatura controlada na espectrofotometria (43). Bancone et al. (2015) e Henriques et al (2018) também foram identificados com alto risco de viés no domínio de seleção dos pacientes.

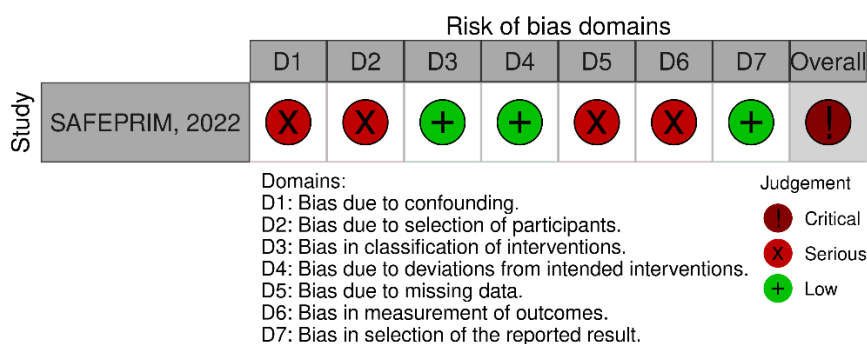
**Atualização**

Para avaliação do risco de viés do estudo de implementação e viabilidade do uso do teste G6PD, o estudo SAFEPRIM, foi utilizada a ferramenta ROBINS I – (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*). Os desfechos avaliados foram: efetividade do treinamento, confiabilidade do desempenho do teste em campo e percepção dos

participantes e profissionais de saúde sobre a implementação do teste.

O estudo foi penalizado com sério risco de viés nos domínios: viés de confundimento; viés de seleção, uma vez que foram excluídas unidades de tratamento de malária das regiões mais críticas devido dificuldades locais de acesso para gerenciamento e supervisão, a exclusão destas unidades implicam em negligenciar um desafio real de implementação, isto é, possivelmente os cenários que mais careciam ser avaliados foram retirados ; viés devido a dados perdidos pois não houve descrição das perdas de seguimento e viés na mensuração de desfecho, caracterizado pela coleta de dados por meio de entrevistas semi-estruturadas e avaliações de grupos focais, sujeitos a ampla subjetividade na mensuração dos desfechos. Diante do exposto, o risco de viés global do estudo foi crítico.

**Figura 6.** Avaliação do risco de viés do estudo SAFEPRIM, segundo a ferramenta ROBINS I



#### 6.4 Caracterização dos estudos

No Quadro 11, abaixo, são apresentadas as principais características dos estudos selecionados para análise de eficácia e segurança da tafenoquina e de sensibilidade e acurácia do teste quantitativo de G6PD conduzida neste parecer, bem como desenho e origem do estudo, população e tipo de amostra analisadas e qual teste comparador que responde às perguntas de pesquisa 1 e 2 foi utilizado. Vale destacar que não foram sumarizados comparadores que não são discutidos neste parecer técnico científico, como ensaio imunoenzimático, dentre outros.

**Quadro 11.** Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada

Estudo	Desenho do estudo	População	Comparador
<b>PERGUNTA 1</b>			
Rodrigo, 2020 (50)	Revisão sistemática com meta-análise	Adultos e crianças com diagnóstico confirmado (clínico e parasitológico) de malária por P. vivax. Três ECR multicêntricos conduzidos na Tailândia, Índia, Peru, Etiópia, Camboja, Filipinas, Colômbia, Vietnã e Brasil.	Sem comparador ativo ou placebo.  Primaquina em um regime de 14 dias recomendado pela OMS.

Estudo	Desenho do estudo	População	Comparador
<b>PERGUNTA 2</b>			
Ley, 2019 (52)	Revisão sistemática com meta-análise	8 estudos - total de 5777 adultos e crianças que habitam países da Ásia, África e América, endêmicos de casos de malária	Espectrofotometria

Foi incluído na análise das evidências, visando avaliar a eficácia e segurança da tafenoquina, a revisão sistemática da Cochrane elaborada por Rodrigo et al., 2020 (50). Nesta revisão foram incluídos os estudos que avaliaram o efeito da tafenoquina 300 mg (dose única) na prevenção de recidivas de *P. vivax*, conforme preconizado. Ao total foram incluídos três ECRs: o estudo DETECTIVE de fase IIb (23), o estudo DETECTIVE, de fase III (21) e o estudo GATHER (22).

Todos os participantes destes três ECR receberam um curso completo de cloroquina para tratar a infecção (1500 mg durante três dias). Para prevenção de recaída, as comparações incluíram tafenoquina mais cloroquina comparada com cloroquina somente ou associada à primaquina. Todos os ensaios foram em pessoas sintomáticas que não tinham deficiência de G6PD. Também foram excluídas mulheres grávidas e crianças.

O estudo DETECTIVE de fase IIb (23) avaliou a tafenoquina em dosagens de 50 mg, 100 mg, 300 mg e 600 mg comparando-as com primaquina ou placebo. O ensaio de fase III avaliou apenas a posologia de 300 mg de tafenoquina em dose única comparando-a com primaquina ou placebo (21). O estudo GATHER comparou a dose única de 300 mg de tafenoquina com primaquina (22). Os principais desfechos avaliados foram: recorrências de malária até seis meses de seguimento e eventos adversos.

Para a avaliação de acurácia do teste quantitativo de G6PD foi incluída na análise de evidências uma revisão sistemática com meta-análise (52). Nessa revisão, foram incluídos oito estudos primários. Três estudos avaliaram o *status* de G6PD no sangue capilar (40,41,53) e outros três estudos avaliaram em sangue venoso (42,43,51). Em um estudo, o teste quantitativo de G6PD e a espectrofotometria foram realizados tanto em amostras venosas como capilares (27). No último estudo, o teste quantitativo foi realizado em amostras venosas e capilares, entretanto, a espectrofotometria foi realizada apenas em sangue capilar (54). O número de participantes com diagnóstico de malária foi reportado em dois destes estudos (41,42), somando um total de 37 participantes.

## 6.5 Síntese de resultados dos estudos

**Pergunta 1:** *A tafenoquina 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária devido ao Plasmodium vivax?*

### ➤ Tafenoquina versus nenhum tratamento anti-hipnozoíto

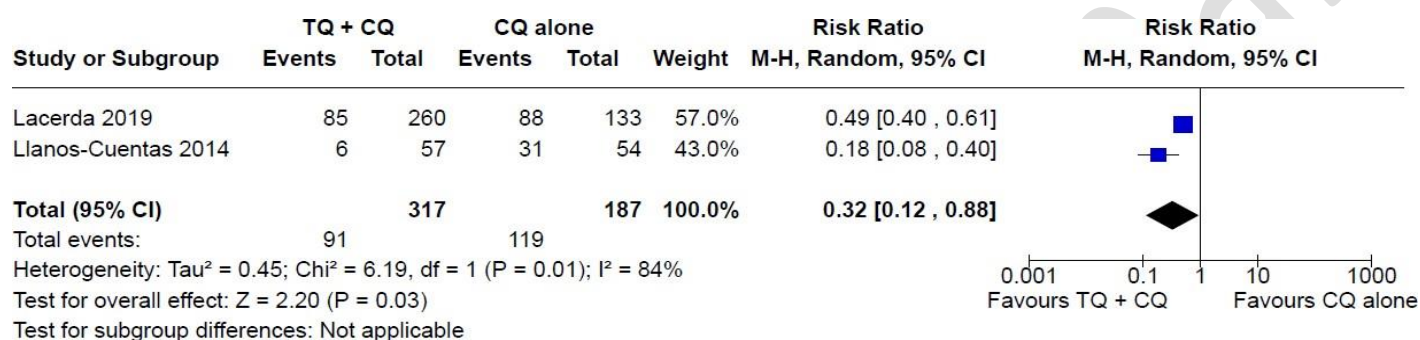
Os estudos DETECTIVE de fase IIb (23) e DETECTIVE de fase III (21) avaliaram tafenoquina em dose única de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

300 mg comparados a nenhum tratamento ativo. Todos os participantes receberam cloroquina, em uma dose total de 1500 mg por três dias.

### Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses

Considerando o desfecho de eficácia, a parasitemia recorrente durante um acompanhamento seis meses (cura radical), uma única dose de 300 mg de tafenoquina reduziu as recidivas por *P. vivax*, ou seja, promoveu uma redução nas infecções recorrentes em comparação com nenhum tratamento anti-hipnozoíto de acordo com análise de intenção de tratar (RR 0,32, IC 95% 0,12 a 0,88) (Figura 4) (50). A evidência foi de certeza moderada (Quadro 11/Seção: Avaliação da qualidade da evidência).

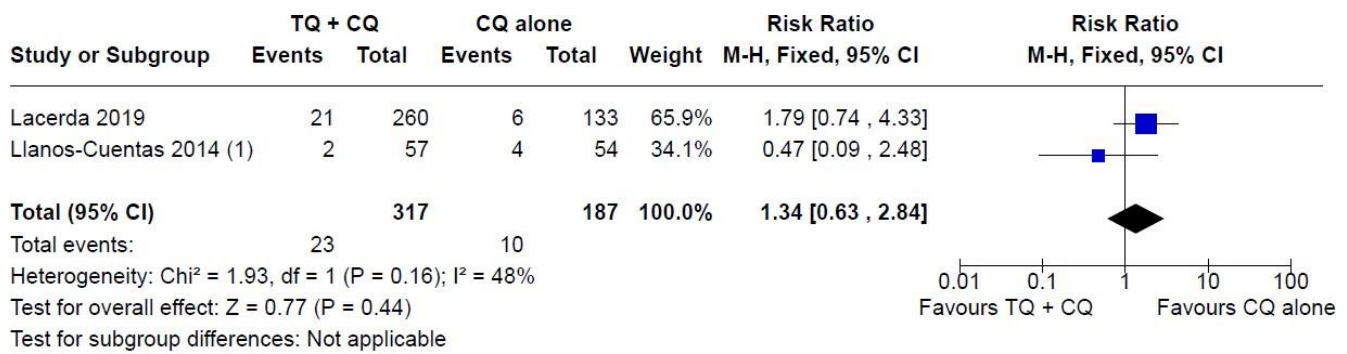


**Figura 7.** Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto para o desfecho parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses.

Fonte: Tafenoquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria - Rodrigo, C - 2020 | Cochrane Library.

### Eventos adversos graves

Não houve mortes relatadas em nenhum dos ensaios durante o acompanhamento. Lacerda et al., 2019 relatou 21 eventos adversos graves no grupo tratado com tafenoquina, dos quais 14 foram diminuição da hemoglobina de mais de 3 g/dL ou pelo menos 30% do nível basal. No grupo placebo, apenas 2 de 133 pacientes apresentaram este evento. Todos esses pacientes tinham um genótipo G6PD normal (50). No estudo de Llanos - Cuentas et al., 2014 (23), foram relatados dois eventos adversos graves no grupo tratado com tafenoquina: queda no nível de hemoglobina e prolongamento do QT. No geral, não foram encontradas diferenças significativas entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto (Figura 5). A evidência teve um grau de certeza baixo se tafenoquina com cloroquina causaria eventos adversos mais sérios do que apenas cloroquina (Quadro 12/Seção: Avaliação da qualidade da evidência).



**Footnotes**

(1) Llanos-Cuentas 2013; TQ 600mg group

**Figura 8.** Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto para o desfecho eventos adversos graves

Fonte: Tafenoquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria - Rodrigo, C - 2020 | Cochrane Library.

**Qualquer evento adverso**

Não foram observadas diferença entre os grupos avaliados em relação ao número ou tipo de eventos adversos relatados com exceção de dor de cabeça (Tabela 1). Nenhum evento foi clinicamente relevante ou apresentou problemas oftalmológicos com os tratamentos (50). A evidência foi de certeza alta (Quadro 11/Seção: Avaliação da qualidade da evidência). Tafenoquina mais cloroquina certamente tem pouca ou nenhuma diferença na ocorrência geral de eventos adversos em comparação com cloroquina sozinha.

**Tabela 1.** Eventos adversos da comparação entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto

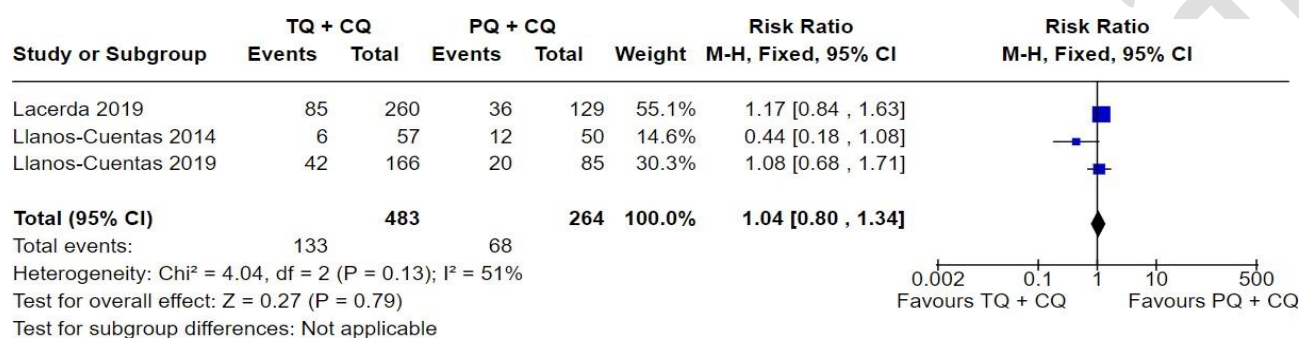
Resultado	Taxa de risco (M - H, Fixo, IC de 95%)
<b>Qualquer evento adverso</b>	<b>0,96 (0,81, 1,13)</b>
<b>Dor abdominal</b>	<b>0,66 (0,33, 1,33)</b>
<b>Náusea</b>	<b>1,05 (0,53, 2,07)</b>
<b>Vômito</b>	<b>1,29 (0,57, 2,93)</b>
<b>Diarreia</b>	<b>1,03 (0,42, 2,50)</b>
<b>Vertigem/tontura</b>	<b>1,89 (0,88, 4,08)</b>
<b>Dor de cabeça</b>	<b>0,55 (0,33, 0,92)</b>
<b>Erupção/prurido</b>	<b>0,92 (0,57, 1,50)</b>
<b>prolongamento QT</b>	<b>0,37 (0,12, 1,20)</b>
<b>Anemia/queda na hemoglobina</b>	<b>2,84 (0,80, 10,09)</b>

➤ **Tafenoquina versus primaquina**

Os três estudos compararam a dose única de tafenoquina 300 mg com primaquina 15 mg/dia por 14 dias. Todos os participantes receberam cloroquina 1500 mg por três dias.

## Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses

Para avaliação deste desfecho, na análise agrupada, foi incluído, além dos ensaios clínicos já avaliados anteriormente, o estudo Llanos Cuentas 2019, que também faz parte da revisão sistemática selecionada. Contudo, não foi encontrada nenhuma diferença significativa na prevenção de recaídas entre os pacientes tratados com tafenoquina 300 mg em dose única e primaquina 15 mg/dia por 14 dias durante um acompanhamento de seis meses (RR 1,04, IC 95% 0,8-1,34) (50). A evidência foi de certeza moderada (Quadro 12/Seção: Avaliação da qualidade da evidência). Assim, a tafenoquina pode ser provavelmente tão eficaz quanto primaquina na prevenção de recaída de malária *vivax* por até 6 meses.

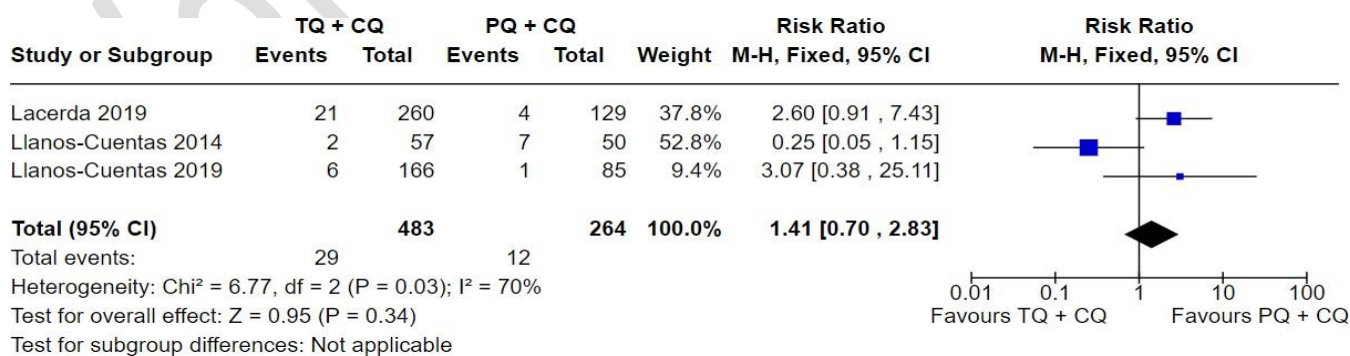


**Figura 9.** Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses

Fonte: Tafenoquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria - Rodrigo, C - 2020 | Cochrane Library.

## Eventos adversos graves

Não foram encontradas diferenças significativas entre tafenoquina 300 mg em dose única e primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho de eventos adversos graves em pacientes sem deficiência de G6PD, sendo os mais comuns o prolongamento QT assintomático e queda no nível de hemoglobina (Figura 10). Em todos os casos, o tratamento foi continuado e a hemoglobina voltou às concentrações normais sem intervenção ou com cuidados padrão. A evidência foi de certeza moderada (Quadro 12/Seção: Avaliação da qualidade da evidência). A tafenoquina provavelmente tem pouca ou nenhuma diferença com a primaquina na ocorrência de eventos adversos graves.



**Figura 10.** Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho eventos adversos graves.

Fonte: Tafenoquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria - Rodrigo, C - 2020 | Cochrane Library.

## Qualquer evento adverso

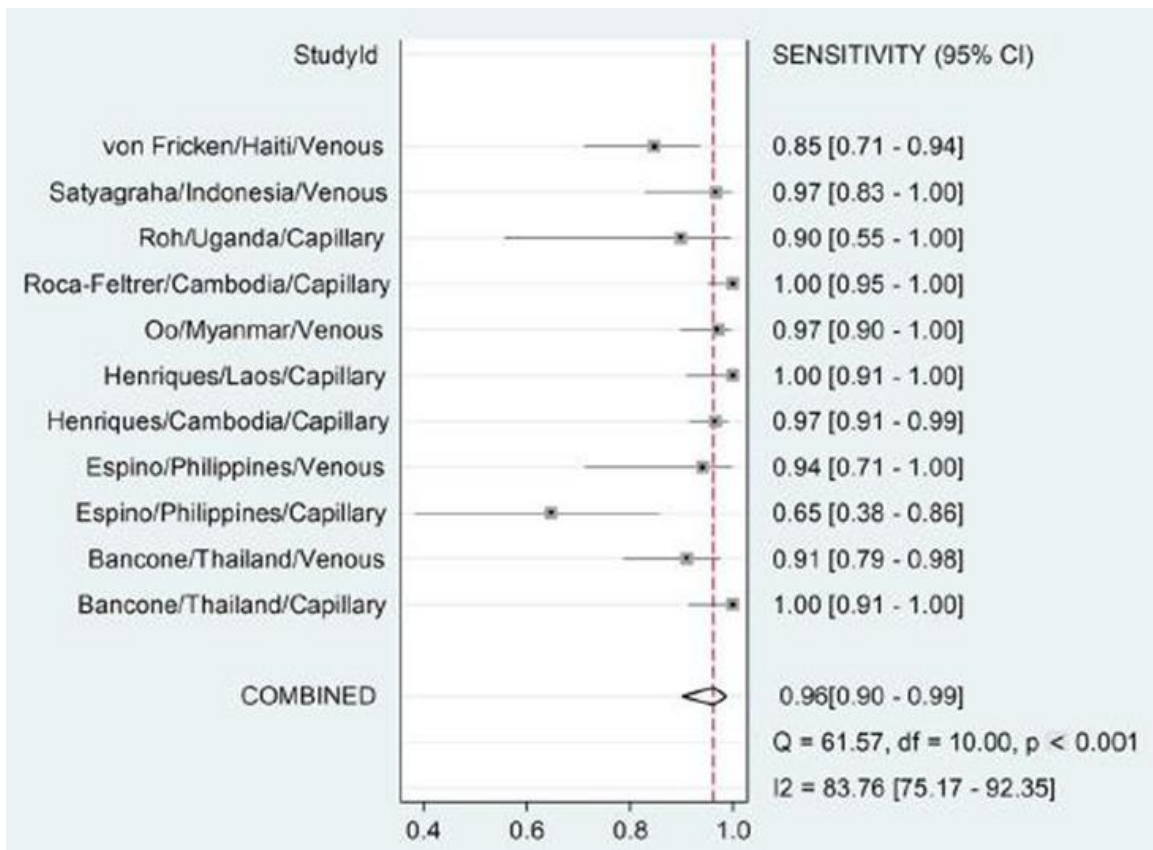
Com nível de evidência alta, a tafenoquina não apresentou diferença em todos os tipos de eventos adversos em comparação com primaquina em pacientes sem deficiência de G6PD (Quadro 12/Seção: Avaliação da qualidade da evidência) incluindo anemia/queda no nível de hemoglobina (Tabela 2). Houve aumento dos níveis de metahemoglobina com ambos os tratamentos, mas todos foram assintomáticos.

**Tabela 2.** Eventos adversos da comparação entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto

Resultado	Taxa de risco (M - H, Fixo, IC de 95%)
Qualquer evento adverso	1,01 (0,89, 1,14)
Dor abdominal	1,05 (0,56, 1,97)
Náusea	1,14 (0,61, 2,13)
Vômito	0,93 (0,56, 1,56)
Diarreia	1,43 (0,68, 3,01)
Vertigem / tontura	1,03 (0,68, 1,55)
Dor de cabeça	0,83 (0,56, 1,25)
Artralgia	2,46 (0,39, 15,53)
Erupção / prurido	1,18 (0,70, 1,99)
Mialgia	0,67 (0,33, 1,34)
Tosse	0,74 (0,25, 2,19)
prolongamento QT	0,53 (0,13, 2,09)
Anemia / queda na hemoglobina	2,55 (0,86, 7,60)
Alta creatinina fosfoquinase	1,15 (0,39, 3,36)
Alanina aminotransferase elevada	0,98 (0,39, 2,44)

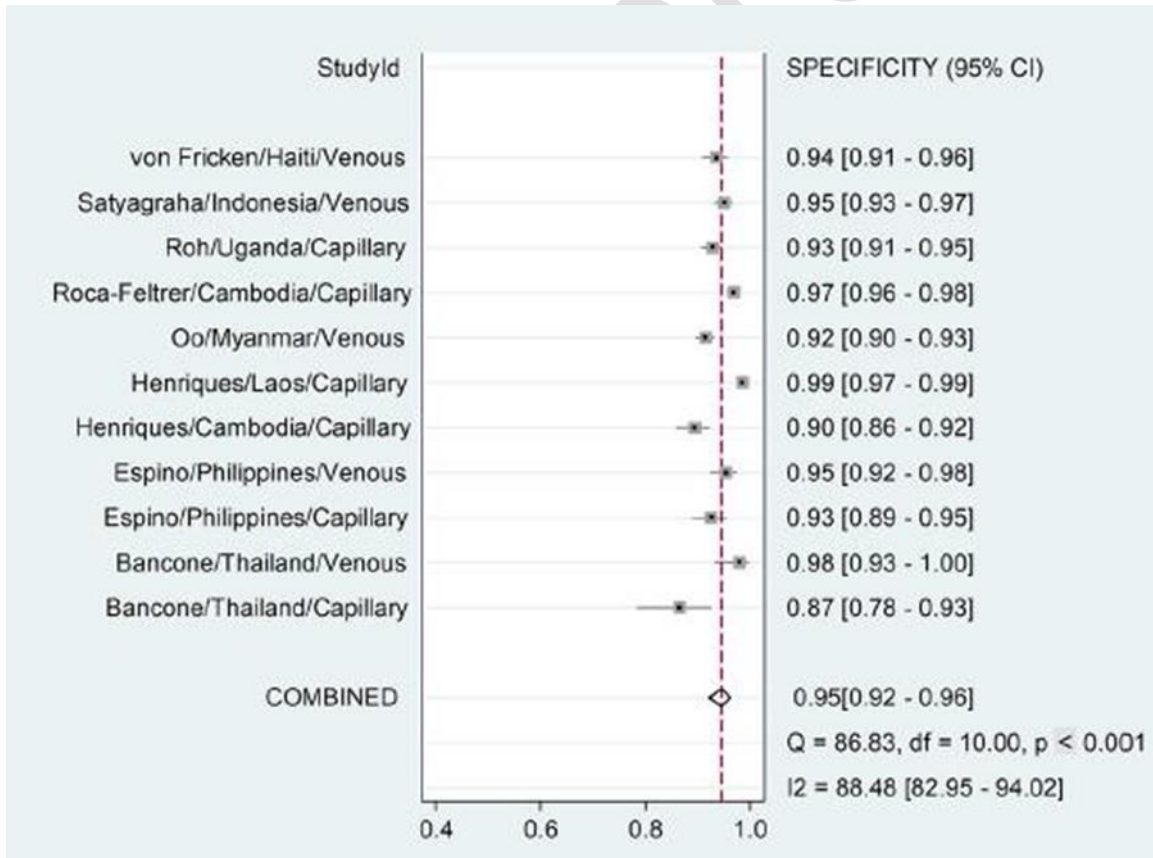
**Pergunta 2:** O teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é sensível e específico na detecção da atividade da G6PD em pacientes com diagnóstico confirmado de malária por *Plasmodium vivax*?

A sensibilidade combinada do teste de G6PD foi de 0,96 (IC 95%: 0,90-0,99) (Figura 11), e a especificidade foi de 0,95 (IC 95% 0,92-0,96) (Figura 12). O número de resultados inválidos foi significativamente maior para amostras de sangue capilar (12/3.274) em comparação com as amostras de sangue venoso (2/2.517,  $p = 0,022$ ) (Tabela 3); a área sob a curva (AUC) da SROC (*Summary Receiver Operating Characteristic Curve*) foi de 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99), esta medida refere-se ao grau de acerto de um observador na classificação correta de uma razão diagnóstica.



**Figura 11.** Forest plot da sensibilidade combinada do teste de G6PD.

Fonte: Reprodução de Ley et al., 2019 (52)



**Figura 12.** Forest plot da especificidade combinada do teste de G6PD

Fonte: Reprodução de Ley et al., 2019 (52)

Quando a prevalência da deficiência de G6PD variou de 5% a 30%, o valor preditivo negativo (VPN) foi de 0,97 (IC 95%: 0,94-1,00), e o valor preditivo positivo (VPP) foi de 0,76 (IC 95%: 0,72-0,81). As razões de verossimilhança positiva e negativa foram 18,2 (IC 95%: 13,0-25,5) e 0,05 (IC 95%: 0,02-0,12), respectivamente.

Nas análises de sensibilidade, o desempenho combinado não variou significativamente, independentemente do tipo de amostra sanguínea ( $p = 0,547$ ) (Tabela 3). Para amostras capilares, a sensibilidade foi de 0,99 (IC 95%: 0,80-1,00) e a especificidade foi de 0,94 (IC 95%: 0,90-0,97) em comparação com 0,93 (IC 95%: 0,87-0,96) e 0,94 (IC de 95%: 0,92-0,96), respectivamente, para amostras venosas. No entanto, o desempenho diferiu significativamente entre gêneros ( $p = 0,027$ ). Nos homens, a sensibilidade foi de 0,97 (IC 95%: 0,92-0,99) e a especificidade foi de 0,98 (IC 95%: 0,96-0,99), significativamente maior do que nas mulheres, que tiveram uma sensibilidade de 0,92 (IC 95%: 0,80-0,97) e uma especificidade de 0,93 (IC 95%: 0,89-0,96).

**Tabela 3.** Resultados da análise de sensibilidade combinada

Análise	Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	Tamanho da amostra
Análise primária	0,96 (0,90-0,99)	0,95 (0,92-0,96)	5.777
Amostra de sangue capilar	0,99 (0,80-1,00)	0,94 (0,90-0,97)	3.263
Amostra de sangue venosa	0,93 (0,87-0,96)	0,94 (0,90-0,97)	2.515
Somente homens	0,97 (0,92-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	2.682
Somente mulheres	0,92 (0,80-0,97)	0,93 (0,89-0,96)	3.095
Exclusão de estudos que selecionaram participantes propositalmente	0,95 (0,86-0,99)	0,94 (0,93-0,96)	4.243
Exclusão de estudos que não controlaram temperatura da espectrofotometria	0,96 (0,89-0,98)	0,95 (0,93-0,96)	5.321
Média de população masculina ajustada	0,96 (0,89-0,98)	0,95 (0,93-0,96)	5.777
Considerando dados agregados de todos os estudos elegíveis	0,96 (0,90-0,99)	0,95 (0,92-0,96)	7.057

Fonte: Reprodução de Ley et al., 2019 (52)

Quando dois estudos, incluídos na revisão, envolvendo participantes selecionados propositalmente foram excluídos da análise, o desempenho agrupado foi ligeiramente inferior (sensibilidade 0,95, IC 95%: 0,86-0,99; especificidade 0,94, IC de 95%: 0,93-0,96). Outras análises foram repetidas, mas o desempenho do teste não se alterou. No entanto, a performance do teste foi significativamente melhor em homens que em mulheres (Tabela 3).

Os resultados desta meta-análise sugerem que o teste G6PD fornece um método confiável para identificar indivíduos com menos de 30% de atividade da enzima G6PD; com base nisso, a evidência sugere que o teste é adequado para introdução no tratamento de rotina antes do tratamento com primaquina, mas não no tratamento com tafenoquina. Para esta última indicação é necessária mais pesquisa para avaliar o desempenho do teste em condições reais.

**Limitações:** A distribuição geográfica limitada dos resultados incluídos, com a maioria representativa do sudeste da Ásia, provavelmente influenciou nos resultados reportados acerca do desempenho do teste, incluindo VPN e VPP, que variam

de acordo com a prevalência e as variantes gênicas de deficiência de G6PD. Apenas algumas covariáveis foram extraídas dos estudos primários, como concentração de hemoglobina, o sexo do participante e o país de coleta da amostra. Estes fatores que podem influenciar nos resultados do teste, como a temperatura na qual ele foi realizado, a variabilidade entre os lotes dos *kits* utilizados e a habilidade do corpo clínico para aplicação dos testes não foram considerados.

## 6.6 Avaliação de qualidade das evidências

Com o objetivo de avaliar a confiança da evidência analisada para responder às perguntas de pesquisa 1 e 2, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Os resultados da avaliação podem ser consultados nas tabelas, para a Pergunta 1 (Quadro 12) e Pergunta 2 de pesquisa (Quadro 13), respectivamente. Foram considerados na avaliação apenas os estudos primários anteriormente meta-analisados.

A avaliação GRADE indica que as evidências para as Pergunta 1 têm certeza da evidência moderada e as evidências para a Pergunta 2 de pesquisa também indicaram certeza da evidência moderada de precisão do teste diagnóstico avaliado neste parecer.

Em relação ao estudo SafePrim, a certeza da evidência foi muito baixa para os desfechos de efetividade do treinamento e percepção dos profissionais de saúde e pacientes sobre a implementação do teste, uma vez que além do risco de viés houve inconsistência e imprecisão dos resultados. Para o desfecho confiabilidade do desempenho do teste no campo a certeza da evidência foi baixa (Quadro 14).

**Quadro 12.** Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1

**Tafenoquina comparado a nenhum tratamento para malária vivax**

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com sem tratamento	Risco com tafenoquina			
Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses	636 por 1.000	<b>204 por 1.000</b> (76 para 560)	<b>RR 0.32</b> (0.12 para 0.88)	504 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Eventos adversos graves	53 por 1.000	<b>72 por 1.000</b> (34 para 152)	<b>RR 1.34</b> (0.63 para 2.84)	504 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>b</sup>
Qualquer evento adverso	567 por 1.000	<b>544 por 1.000</b> (459 para 641)	<b>RR 0.96</b> (0.81 para 1.13)	504 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. Rebaixado um nível para alta heterogeneidade: um dos ensaios era pequeno e teve poucos eventos durante seis meses, como tal, este resultado corre o risco de superestimar o verdadeiro efeito.

b. Reduzido em dois níveis para imprecisão muito grave (amplo IC da estimativa de risco). Nota: 14 participantes no grupo TQ tiveram quedas de Hb <3 g, em comparação com 2 no grupo controle.

**Tafenoquina comparado a primaquina para malária vivax**

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com primaquina	Risco com tafenoquina			
Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses	258 por 1.000	<b>268 por 1.000</b> (206 para 345)	<b>RR 1.04</b> (0.80 para 1.34)	747 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Eventos adversos graves	45 por 1.000	<b>64 por 1.000</b> (32 para 129)	<b>RR 1.41</b> (0.70 para 2.83)	747 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>
Qualquer evento adverso	591 por 1.000	<b>597 por 1.000</b> (526 para 674)	<b>RR 1.01</b> (0.89 para 1.14)	747 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. rebaixado um nível para alta heterogeneidade

b. rebaixado em um nível devido a imprecisão grave.

**Quadro 13.** Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 2

Sensibilidade combinada	0,96 (95% IC: 0,90 para 0,99)
Especificidade combinada	0,95 (95% IC: 0,92 para 0,96)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados		Certeza da evidência de precisão do teste
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 5%	Probabilidade pré-teste de 30%	
<b>Verdadeiros-positivos</b> (pacientes com deficiência de G6PD)	8 estudos 5777 pacientes	Transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	48 (45 para 50)	288 (270 para 297)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Falsos-negativos</b> (pacientes incorretamente classificados como não tendo deficiência de G6PD)								2 (0 para 5)	12 (3 para 30)	
<b>Verdadeiros-negativos</b> (pacientes sem deficiência de G6PD)	8 estudos 5777 pacientes	Transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	903 (874 para 912)	665 (644 para 672)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Falsos-positivos</b> (Pacientes com deficiência de G6PD incorretamente classificados)								47 (38 para 76)	35 (28 para 56)	

**Explicações:**

\* Variações mínima e máxima de prevalência (5% e 30%) da deficiência de G6PD foram reportadas na revisão sistemática de Ley et al., 2019.

<sup>a</sup> Rebaixado um nível devido à alta heterogeneidade.

**Quadro 14.** Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 3

Confiança na evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Efetividade do treinamento									
1	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	Foram capacitados 101 profissionais de saúde, após uma única sessão de treinamento teórico e prático de 4 horas, a maioria dos profissionais (73,4%) alcançou a nota de aprovação exigida ( $\leq 1$ questão perdida ou $\geq 90\%$ ) em ambos os exames. As avaliações aos 6 e 12 meses após a implantação variaram entre os municípios; em Mâncio Lima, as notas mínimas em ambos os exames permaneceram estáveis (78,5% e 84,6% de participantes nos meses 6 e 12, respectivamente), enquanto Rio Preto teve as pontuações mais baixas no mês 6 (40,7%).	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Confiabilidade do desempenho do teste no campo									
1	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	Um conjunto diferente de habilidades é necessário para realizar o teste quantitativo StandardTM G6PD, incluindo dois procedimentos de controle de qualidade. Existem preocupações quanto a aspectos técnicos que podem afetar a confiabilidade do desempenho do teste e foram apontadas especialmente em unidades onde existem poucos casos ao ano.	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Percepções dos pacientes e profissionais sobre a implementação do teste									
1	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	Os profissionais de saúde se sentiram desafiados pela realização do teste, devido ao aumento de carga de trabalho associado, para testar o manuseio. Nem todos os profissionais tiveram a oportunidade de continuar utilizando o teste em sua prática rotineira, e houve relato de esquecimento das instruções após um certo período.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

**Explicações**

- a. Penalização nos domínios: viés de confundimento, viés de seleção, viés por dados faltantes e mensuração de desfecho.
- b. Houve inconsistência nos resultados da avaliação do treinamento entre os dois municípios. As pontuações foram mais baixas em Rio Preto da Eva.
- c. Desfecho avaliado por único estudo com pequeno tamanho amostral especialmente para avaliação de implementação de um teste.
- d. As percepções foram variadas entre profissionais e pacientes, e o uso do teste de modo geral foi encarado como desafiador.

## 7. EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

Nesta seção incluímos duas evidências adicionais de estudos de viabilidade, o estudo SAFEPRIM e o estudo de TRuST conduzidos no Brasil.

### 7.1 Estudo SAFEPRIM (55)

A implementação dos testes quantitativos representa um desafio no diagnóstico da deficiência da enzima G6PD, uma vez que requerem diferentes habilidades dos profissionais de saúde na sua condução e interpretação. Entretanto, sua implementação pode ser vantajosa por apresentar melhor perfil de acurácia, quando comparado aos testes qualitativos que apresentam baixa especificidade (56), o que pode limitar o acesso de pacientes à cura radical obtida com o tratamento.

Nessa perspectiva, foi identificado um estudo de métodos mistos, o estudo SAFEPRIM, que teve como objetivo avaliar aspectos operacionais de implementação do teste quantitativo STANDARD™ G6PD (SD Biosensor, Coreia) para avaliar a deficiência da enzima G6PD no cenário brasileiro, representado pelos municípios de Rio Preto da Eva - AM e Mâncio Lima - AC, ambos situados na Amazônia brasileira. O estudo foi conduzido no período compreendido entre janeiro à dezembro do ano de 2020 e desenvolvido em 18 unidades de tratamento de malária (rurais e urbanas). Locais de difícil acesso não foram incluídos por representar desafios para gerenciamento clínico e supervisão. Foram avaliadas a confiabilidade da interpretação pelos profissionais, o desempenho do teste no campo, o impacto clínico da implementação do teste em prevenir/evitar casos de anemia hemolítica aguda após o diagnóstico, e as percepções dos profissionais e pacientes sobre a implementação do teste.

Foram realizadas sessões intensivas de treinamentos teórico-práticos com 101 profissionais das equipes de saúde selecionados pelos departamentos de malária locais. Quase 74% dos profissionais atingiram a nota de aprovação exigida, após um único treinamento de 4 horas. Os treinamentos incluíram a produção de vídeos e diretrizes resumindo o procedimento, a interpretação dos resultados e orientações quanto a notificação no SIVEP-malária. Ademais, ocorreram avaliações de proficiência a fim de verificar a consolidação do conhecimento aos 6 meses e 12 meses após a implementação. Além dos treinamentos, ocorreram discussões em grupos focais e entrevistas gravadas a fim de conhecer em profundidade as percepções dos pacientes e profissionais. As gravações foram inseridas no programa MAXQDA20. Como resultado da análise qualitativa foi construído um framework, e com base na transcrição das entrevistas foram criadas categorias discutidas entre o grupo de pesquisadores de forma consensual.

Todos os pacientes com diagnóstico de malária (confirmado por microscopia) provocada pelo *P.vivax*, foram rastreados para G6PD antes da prescrição de primaquina. Ao final, foram recrutados 1654 pacientes com malária e 1286 casos tratados com base nos resultados do teste. 1230 pacientes tiveram atividade enzimática  $\geq 4,0$  U/gHb e 56  $<4,0$ U/g/Hb. O limite sugerido nesse estudo para deficiência enzimática é  $< 4,0$  UI/gHb. Um cartão de malária foi entregue aos pacientes com diagnóstico positivo da doença, incluindo os resultados do teste, onde a cor verde indicava

normalidade e a vermelha, a deficiência da enzima. Em 61 ocasiões o valor de G6PD registrado no cartão foi utilizado para informar tratamento na presença de novo episódio de malária. O cartão também foi útil para gerenciamento do cronograma de tratamento. Além disso, os pacientes foram orientados a retornar no 5º dia de tratamento para farmacovigilância de hemólise. O cartão foi valorizado pelos pacientes como um documento para comprovação do histórico da doença, entretanto a seção de resultados do G6PD recebeu pouca ou nenhuma atenção.

A prevalência de resultados positivos de deficiência de G6PD determinada pelo teste STANDARD™ na população estudada foi de 3,9%, resultado similar aos 4,5% relatados em estudos anteriores. Observou-se que a maioria dos profissionais conseguiu realizar o teste corretamente após treinamento, contudo em alguns profissionais foram identificadas lacunas do conhecimento e dificuldade de adesão. É digno de nota que além das habilidades requeridas pelos profissionais são ainda necessários dois procedimentos de controle de qualidade, o que pode representar mais um desafio operacional.

Considera-se que a consolidação do conhecimento pode ser alcançada com o uso na prática, conforme observado na cidade de Mâncio Lima - AC, onde a prevalência de malária foi maior, resultando em melhor desempenho dos profissionais nos resultados das avaliações (78,5% e 84,6% aos 6 e 12 meses respectivamente) após a implementação do teste. Diante do observado, recomenda-se a realização de treinamentos para atualização pelo menos a cada 6 meses para mitigar erros técnicos, em regiões onde os casos de malária não são frequentes.

A falta de conscientização sobre a importância da realização do teste antes do início do tratamento da malária foi identificada como uma grande e importante barreira para a implementação definitiva do teste G6PD, também observada em outras regiões endêmicas. Embora os resultados de avaliações qualitativas não sejam passíveis de generalização, as barreiras identificadas e as avaliações realizadas adicionam valor ao campo, contribuindo para o avanço do conhecimento científico e das pesquisas. Ademais, a avaliação do teste no contexto brasileiro oportuniza direcionamento e validação de estratégias para sua implementação, considerando todas as perspectivas do problema, ao incluir a percepção das partes interessadas (pacientes e profissionais de saúde), segundo uma análise de mundo real. Os resultados do estudo podem ser perfeitamente considerados no cenário de uso da tafenoquina, uma vez que seu uso, conforme amplamente discutido neste parecer, também aumenta o risco de anemia hemolítica aguda em pacientes com deficiência da enzima G6PD.

Em suma, o teste quantitativo STANDART™ G6PD teve desempenho favorável reduzindo a probabilidade de exposição aos riscos de anemia hemolítica em decorrência do tratamento com primaquina a pacientes com deficiência da enzima G6PD, apresentando boa aceitabilidade dos profissionais de saúde e apontando para a importância da realização de treinamentos periódicos, especialmente em regiões de menor prevalência da doença para uma efetiva implementação.

## 7.2 Estudo TRuST - Viabilidade Operacional da Cura Radical Adequada do *Plasmodium vivax* com Tafenoquina ou Primaquina após Teste Quantitativo de G6PD no Brasil (dados não publicados - confidencial)

### Objetivos do estudo

#### PRIMÁRIO

- Investigar se os pacientes com *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) com  $\geq 16$  anos são tratados com tafenoquina (TQ) de acordo com o nível apropriado de atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

#### SECUNDÁRIO:

- Investigar se os pacientes com *P. vivax* com  $\geq 6$  meses são tratados com primaquina (PQ) de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática de G6PD.
- Descrever as características dos pacientes tratados com TQ ou PQ.
- Medir a frequência de anemia hemolítica aguda (AHA) induzida pelo medicamento e hospitalização causada por AHA induzida pelo medicamento.

### Desfechos do estudo

#### DESFECHO PRIMÁRIO

- Percentual de pacientes com *P. vivax* com  $\geq 16$  anos tratados ou não com TQ de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática de G6PD:

Entre os pacientes com  $\geq 16$  anos de idade<sup>^</sup>:

Uso apropriado de TQ\* + Não uso apropriado de TQ\*\*

---

Uso total de TQ\*\*\* + Não uso apropriado de TQ\*\*

<sup>^</sup>excluindo-se aqueles que tiveram *P. vivax* nos últimos 60 dias

\* Número de pacientes com  $\geq 70\%$  de atividade enzimática de G6PD tratada com TQ

\*\* Número de pacientes com  $< 70\%$  de atividade de G6PD + pacientes sem atividade de G6PD não tratados com TQ

\*\*\* Número de pacientes tratados com TQ

#### DESFECHOS SECUNDÁRIOS

- Percentual de pacientes com *P. vivax* com  $\geq 6$  meses de idade tratados ou não com PQ diariamente, de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática de G6PD:

Entre os pacientes com  $\geq 6$  meses de idade:

Uso apropriado de PQ\* diariamente + Não uso apropriado de

PQ\*\* diariamente

---

---

Uso total de PQ\*\*\* + Não uso apropriado de PQ\*\* diariamente

\* Número de pacientes com  $\geq 30\%$  de atividade de G6PD tratados com PQ diariamente

\*\* Número de pacientes com  $< 30\%$  de atividade de G6PD + sem atividade de G6PD não tratados com PQ diariamente

\*\*\* Número de pacientes tratados com PQ diariamente

- Descrição das características dos pacientes tratados com TQ ou com PQ  
Frequência confirmada de AHA induzida por medicamento e hospitalização por causa de AHA induzida por medicamento

## Desenho do estudo

Este é um estudo não intervencionista, observacional, realizado no Brasil em pacientes com malária por *P. vivax*. O estudo foi conduzido nos municípios de Manaus (estado do Amazonas) e Porto Velho (estado de Rondônia). Os testes de G6PD e TQ foram fornecidos às unidades de saúde pelas Secretarias Municipais de Saúde usando a rota de abastecimento costumeira para medicamentos e testes laboratoriais. A PQ e outros medicamentos antimaláricos já estão disponíveis no Brasil.

O pessoal designado nas unidades de saúde recebeu treinamento sobre o procedimento do teste STANDARD™ quantitativo de G6PD e o algoritmo de tratamento da cura radical pela equipe do Investigador Principal (IP) e pelas autoridades municipais, usando materiais educacionais desenvolvidos pelos patrocinadores e pela equipe do IP em colaboração com o Ministério da Saúde do Brasil (Programa Nacional de Controle da Malária [PNCM]).

O desenho baseia-se no uso secundário dos dados coletados rotineiramente para todos os pacientes com malária no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária) pelo PNCM. Os dados de todos os pacientes com malária são rotineiramente coletados no formulário SIVEP por profissionais de saúde (PSs) e inseridos no banco de dados SIVEP eletrônico pelos funcionários municipais.

Em conformidade com o PNCM, o formulário SIVEP e o banco de dados SIVEP eletrônico foram adaptados para coletar informações sobre os testes de G6PD, tratamento com TQ e sinais de hemólise.

Dados relevantes de pacientes que consentiram em compartilhar seus dados anonimizados foram automaticamente importados semanalmente do banco de dados SIVEP para o banco de dados do estudo. Essa abordagem garante que a confidencialidade dos pacientes seja totalmente respeitada, uma vez que os dados são inseridos pelos servidores municipais. Além disso, as configurações do sistema e os direitos de acesso asseguram que os dados do paciente identificado sejam vistos apenas pelos servidores municipais. A equipe do estudo somente tem acesso aos dados anonimizados. Um número de identificação exclusivo para o estudo é atribuído a cada paciente no banco de dados do

estudo antes que este seja totalmente anonimizado seja enviado para análise.

Além dos dados coletados nos formulários SIVEP, a equipe do IP foi autorizada a acessar os registros em prontuários hospitalares dos dois hospitais de referência (FMT-HVD em Manaus e CEPEM em Porto Velho), bem como do banco de dados hospitalares (Sistema de Informações Hospitalares [SIH]) e banco de dados de mortalidade (Sistema de Informações sobre Mortalidade [SIM]) de ambos os municípios. As internações hospitalares foram vinculadas aos formulários SIVEP correspondentes dos pacientes usando um algoritmo baseado em *linkage* probabilístico. Todos os *linkages* possíveis são investigados pelos médicos dos hospitais para identificar casos de AHA com base no rastreamento de registros eletrônicos de internações para pacientes que apresentem sinais de AHA (insuficiência renal, icterícia, transfusão de sangue, malária). Todos os casos identificados foram investigados usando registros hospitalares e formulários SIVEP. As informações sobre AHA confirmada são vinculadas ao prontuário do paciente no banco de dados do estudo. A equipe do IP determinou se a AHA está ou não relacionada ao uso do medicamento após análise minuciosa dos dados clínicos e laboratoriais. A equipe do IP também contribuiu para a farmacovigilância e treinamento. Os médicos de unidades de saúde de alta e média complexidade foram incentivados a relatar efeitos colaterais por intermédio do sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Tendo em vista que o estudo se baseia em coleta de dados retrospectivos, o teste de G6PD e tratamento de pacientes com TQ ou PQ foi conduzido em conformidade com a política de tratamento, ou seja, independente do estudo. O estudo foi desenhado para ser implementado em fases:

**1ª fase** (aproximadamente 3 meses): O treinamento e fornecimento de testes de G6PD e TQ ficariam inicialmente restritos à 10 unidades de saúde de grande e médio porte (hospitais de referência, hospitais, unidades de emergência). Os dados foram coletados de pacientes com malária por *P. vivax* dessas unidades de saúde. Uma análise intermediária foi conduzida depois que os dados de 600 pacientes com *P. vivax* com  $\geq 16$  anos de idade, que não foram tratados para malária por *P. vivax* nos últimos 60 dias, foram coletados no banco de dados do estudo, de modo a decidir se o estudo poderia ser estendido a unidades de saúde de baixa complexidade. Os resultados interinos dessa fase foram apresentados ao Comitê Independente de Supervisão de Estudo (CISE), que recomendou expansão do estudo. A recomendação de expandir foi acatada pelos patrocinadores do estudo.

**2ª fase:** conforme recomendado pelo CISE, o estudo foi estendido a unidades de saúde de baixa complexidade (unidades básicas de saúde e bases operacionais) e inicialmente seria estendido também a outras unidades de saúde de média e alta complexidade. Após o treinamento dos profissionais de saúde, testes de G6PD e TQ foram fornecidos àquelas unidades de saúde. Durante essa 2ª fase, dados continuaram a ser coletados para pacientes com *P. vivax* das unidades de saúde de alta e média complexidade da 1ª fase. Outra análise intermediária foi conduzida depois que os dados de 600 pacientes com *P. vivax* com  $\geq 16$  anos de idade, que não foram tratados para malária por *P. vivax* nos últimos 60 dias, das unidades de saúde de baixa complexidade foram coletados no banco de dados do estudo.

Os dados desse relatório refletem os resultados aferidos até a segunda análise interina. O estudo continuou

enquanto as análises intermediárias estavam sendo realizadas e os resultados finais serão revisados e validados pelo CISE.

## Cenário

### Unidades de saúde

O estudo foi conduzido nos municípios de Manaus e Porto Velho.

1ª fase: foram coletados dados para pacientes com *P. vivax* de 9 unidades de saúde de alta e média complexidade, em vez das 10 planejadas inicialmente (hospitais de referência, hospitais, unidades de emergência).

2ª fase (conforme recomendado pelo CISE): foram coletados dados de pacientes com *P. vivax* de 32 unidades de saúde de baixa complexidade, em vez das 100 planejadas inicialmente (unidades básicas de saúde e bases operacionais que estejam a menos de 24 horas de distância de unidades de emergência). Nenhuma nova unidade de saúde alta e média complexidade foi incluída na 2ª fase (embora o plano inicial tenha sido envolver aproximadamente mais 10 unidades de saúde de alta e média complexidade). O número de unidades de saúde foi inferior ao esperado inicialmente, por causa do impacto da COVID-19 na reorganização dos serviços de saúde.

### Seleção de pacientes

**Critérios de inclusão:** Um paciente deve atender ao seguinte critério para ser elegível ao estudo:

Diagnosticado com malária *P. vivax* mono infecção (confirmado parasitologicamente por meio de microscopia ou teste diagnóstico rápido)

Diagnosticado com infecção mista por malária *P. vivax* / *P. falciparum* (confirmado parasitologicamente por meio de microscopia ou teste diagnóstico rápido) e com mais de 6 meses de idade.

Com diagnóstico negativo de malária *P. vivax* mono infecção ou infecção mista por malária *P. vivax* / *P. falciparum*, mas que teve diagnóstico positivo no passado.

### Critérios de exclusão

Nenhum.

### Tamanho do estudo

Cerca de 6.000 pacientes foram incluídos no banco de dados do estudo durante o período de um ano de estudo. Isto é inferior ao inicialmente estimado devido a mudanças na epidemiologia da malária e na organização dos serviços de saúde a nível estadual e municipal que resultou em menos unidades de saúde que atualmente fornecem serviços de malária.

Devido ao desenho retrospectivo do estudo e à natureza desidentificada dos dados revisados pela equipe do estudo e, portanto, ao risco muito baixo atribuído ao estudo para os pacientes, o consentimento livre e esclarecido do paciente para uso secundário de seus dados foi registrado pelo profissional de saúde no formulário SIVEP.

## Variáveis e fontes de dados

### Dados coletados do formulário SIVEP:

- Dia 1 (apresentação inicial)
- Características do paciente:
  - o Sociodemografia: idade e data de nascimento, sexo, etnia, profissão
  - o Peso
  - o Consentimento
  - o Infecções por malária: *P. vivax* nos 60 dias anteriores; malária *P. falciparum* nos 40 dias anteriores
  - o Diagnóstico de malária: data dos primeiros sintomas, teste diagnóstico (data, tipo de teste, resultados do teste), parasitemia
  - o Situação de gravidez
  - o Situação e duração de amamentação
  - o Se o paciente recebeu transfusão de sangue há menos de 60 dias
  - o Nível de hemoglobina (g/dL)
  - Atividade enzimática de G6PD
  - o Fonte de informação: teste, cartão do paciente
  - Tratamento da malária
  - o Tratamento administrado: medicamentos antimaláricos administrados (TQ, PQ, CQ, outro). Data de início, duração do tratamento prescrito
  - Características clínicas
  - o Município (nome e código)
  - o Unidade de saúde (nome e código)
  - o HCP (código)
- Dia 5 (consulta de acompanhamento)
- Avaliações de segurança
  - o Sinais de hemólise (icterícia, urina escura, outro) reportados.

### Dados coletados do prontuário do paciente nos hospitais de referência:

No caso de AHAs detectadas nos dois hospitais de referência ou outros hospitais, os dados adicionais a seguir deverão ser coletados dos prontuários dos pacientes e vinculados aos dados coletados no formulário SIVEP:

- Tempo até o início do tratamento antimalárico

- Nível de hemoglobina
- Resultados laboratoriais relevantes
- Sinais e sintomas de AHA
- Tratamento da AHA
- Hospitalização (data da internação, data da alta)
- Resultado

## Análise interina

A primeira análise interina foi realizada com dados coletados de 600 pacientes tratados em unidades de saúde de alta e média complexidade entre 9 de setembro de 2021 (primeiro paciente a consentir) e 18 de outubro de 2021 (corte de dados) em 9 unidades de saúde de alta e média complexidade (5 em Manaus e 4 em Porto Velho). Dentre eles, 148 foram tratados em unidades de alta complexidade e 452 em unidades de saúde de média complexidade. Seguindo uma recomendação positiva do Comitê Independente de Supervisão do Estudo (CISE), o estudo foi estendido para unidades de saúde de baixa complexidade. De acordo com o protocolo, o estudo continuou em unidades de saúde de alta e média complexidade. Essa segunda análise interina foi conduzida sobre dados coletados em 3.923 pacientes (3.135 foram tratados em unidades de saúde de alta/média complexidade e 788 em unidades de saúde de baixa complexidade) de 10 de setembro de 2021 (primeiro paciente a consentir) a 2 de julho de 2022 (corte de dados) em 41 unidades de saúde (9 de alta/média complexidade e 32 de baixa complexidade); 18 em Manaus e 23 em Porto Velho. Os pacientes da primeira análise interina não foram incluídos na segunda análise interina. Obs.: Como o estudo se baseia no uso secundário de dados coletados rotineiramente de todos os pacientes com malária no SIVEP-Malária, atrasos na entrada de dados no sistema eletrônico SIVEP-malária resultaram em uma sobreposição de prazos para a primeira e segunda análise interina.

Na primeira análise interina, dos 600 pacientes da população de análise, 381 (63,5%) foram tratados com TQ, 203 (33,8%) foram tratados com PQ (173 com PQ por 7 dias, 18 com PQ por 14 dias, 11 com PQ semanal e 1 paciente que recebeu uma única dose de PQ), e 16 (2,7%) não foram tratados com TQ ou PQ. A dose única de PQ recebida por 1 paciente foi administrada de forma inadequada para a cura radical de *P. vivax*.

Na segunda análise interina, dos 3.923 pacientes na população de análise, 1.758 (45%) foram tratados com TQ, 2.090 (53%) foram tratados com PQ diária ou semanal (1.697 com PQ por 7 dias, 188 com PQ por 14 dias e 205 com PQ semanal), e 75 (2%) não foram tratados com TQ ou PQ. Esses resultados serão ampliados ao final do estudo, com a reprodução dos resultados e análises finais que estão em andamento, reforçando as recomendações reproduzidas até aqui ou até mesmo fornecendo novos achados.

## Características dos pacientes

A idade média na primeira análise intermediária foi ligeiramente mais alta (37,8 anos; SD: 15,6 anos) em comparação com a da segunda análise interina (36,0 anos; SD: 15,9 anos). A idade <16 anos representou 9,3% dos pacientes (56) na primeira análise interina e 9,9% (390) na segunda. A proporção de homens foi de 64,3% / 65,6% e de pardos foi de 89,3% / 85,1% na primeira / segunda análise interina, respectivamente. Conforme apresentado na tabela 4.

**Tabela 4.** Características dos pacientes

<b>Primeira análise interina</b>	<b>TQ (N=381)</b>	<b>Todos PQ (N=203)</b>	<b>Não PQ / TQ (N=16)</b>	<b>Todos os pacientes (N=600)</b>
Homens	66%	64%	25%	64%
Média de idade ±DP (anos)	41 ± 14*	33 ± 18	30 ± 14	38 ± 16
Etnia	Pardo: 91% Branco: 6% Negro: 2%	Pardo: 87% Branco: 9% Negro: 3%	Pardo: 81% Branco: 19% Negro: 0%	Pardo: 89% Branco: 7% Negro: 2%
<b>Segunda análise interina</b>	<b>TQ (N=1,758)</b>	<b>Todos PQ (N=2,090)</b>	<b>Não PQ / TQ (N=75)</b>	<b>Todos os pacientes (N=3,923)</b>
Homens	67%	66%	39%	66%
Idade média ±SD (anos)	39 ± 14**	34 ± 16	30 ± 13	36 ± 16
Etnia	Pardo: 85% Branco: 11% Negro: 3%	Pardo: 85% Branco: 10% Negro: 3%	Pardo: 87% Branco: 9% Preto: 1%	Pardo: 85% Branco: 10% Negro: 3%

\* 2 pacientes <16 anos de idade; \*\*3 pacientes <16 anos de idade

No total, houve 133 / 893 mulheres em idade fértil (16 a <50 anos de idade) e 6 / 29 gestações foram relatadas em mulheres na primeira / segunda análise interina respectivamente, nenhuma delas foi tratada com TQ ou PQ.

A maioria dos pacientes foi testada para malária com uma lâmina de sangue (98,3% / 97,9% na primeira / segunda análise interina, respectivamente), os outros pacientes foram testados com teste rápido (RDT).

## Teste de G6PD

Uma proporção maior de pacientes foi testada para atividade de G6PD na segunda análise interina 93,7% (3.677/3.923) em comparação com a primeira análise interina 90,7% (544/600). Os pontos de corte no rótulo do produto foram atualizados pela fabricante SD Biosensor para serem mais conservadores para amostras deficientes em G6PD com base em um conjunto mais amplo de dados clínicos, incluindo dados coletados no Brasil. Os pontos de corte também foram atualizados no rótulo do teste STANDARD™ G6PD aprovado pela Anvisa. No TRuST, foram adotados os pontos de corte finais aprovados: pacientes com resultado G6PD ≤4,0 U/g Hb devem ser classificados como deficientes. Pacientes com atividade da enzima G6PD de 4,1 a 6,0 U/g Hb devem ser considerados intermediários e aqueles com resultados de G6PD ≥6,1 U/g Hb devem ser classificados como normais. Na primeira análise interina, entre aqueles testados para atividade de G6PD, 21 (3,9%) pacientes (17 [4,8%] homens e 4 [2,1%] mulheres) tinham atividade enzimática G6PD deficiente (≤4.0 U/g Hb), 70 (12,9%) pacientes (43 [12]. 1%] homens e 27 [14,3%] mulheres) tiveram atividade enzimática G6PD intermediária (4,1 a 6,0 U/g Hb), e 453 (83,3%) pacientes (295 [83,1%] homens e 158 [83,6%] mulheres) tiveram

atividade enzimática G6PD normal ( $\geq 6.1$  U/g Hb).

Na segunda análise interina, 263 (7,2%) pacientes (169 [7,0%] homens e 94 [7,5%] mulheres) tinham atividade enzimática G6PD deficiente ( $\leq 4.0$  U/g Hb), 984 (26,8%) pacientes (692 [28,5%] homens e 292 [23,4%] mulheres) tiveram atividade enzimática G6PD intermediária (4,1 a 6,0 U/g Hb), e 2.430 (66,1%) pacientes (1.570 [64,6%] homens e 860 [69,0%] mulheres) tiveram atividade enzimática G6PD normal ( $\geq 6,1$  U/g Hb).

Na primeira análise interina, entre os 56 pacientes <16 anos de idade, 44 (79%) pacientes foram testados para deficiência de G6PD e 12 (21%) não foram testados. 9,1% (4/44) tinham deficiência de atividade enzimática de G6PD. Entre os 544 pacientes  $\geq 16$ , 500 (92%) pacientes foram testados para deficiência de G6PD e 44 (8%) não foram testados. 3,4% (17/500) tinham deficiência de atividade enzimática de G6PD (13 homens [4,0%] e 4 mulheres [2,3%]).

Na segunda análise interina, entre os 390 pacientes <16 anos de idade, 341 (87,4%) foram testados para atividade de G6PD e 49 (12,6%) pacientes não foram testados para atividade de G6PD. Entre os pacientes <16 anos de idade com resultados de atividade enzimática da G6PD, 31 (9,1%) apresentavam atividade enzimática deficiente da G6PD (16 [7,7%] homens e 15 [11,4%] mulheres). Entre os 3.533 pacientes  $\geq 16$  anos de idade, 3.336 (94,4%) foram testados para atividade de G6PD e 197 (5,6%) pacientes não foram testados para atividade de G6PD. Entre os pacientes  $\geq 16$  com resultados de atividade enzimática de G6PD, 232 (7,0%) apresentavam atividade enzimática deficiente da G6PD (153 [6,9%] homens e 79 [7,1%] mulheres). A tabela 5 apresenta os resultados da primeira e segunda análise interina.

**Tabela 5.** Resultados da primeira e segunda análise interina

Primeira análise interina	Sexo		Todos os pacientes N=600
	Homem N=386	Mulher N=214	
Atividade G6PD (U/g Hb), n (%)			
n	386	214	600
$\leq 4.0$	17 (4.8)	4 (2.1)	21 (3.9)
4.1 até 6.0	43 (12.1)	27 (14.3)	70 (12.9)
$\geq 6.1$	295 (83.1)	158 (83.6)	453 (83.3)
Sem teste	31	25	56
<b>&lt;16 anos</b>			
<b>Atividade G6PD (U/g Hb), n (%)*</b>			
n	36	20	56
$\leq 4.0$	4 (13.8)	0	4 (9.1)
4.1 to 6.0	1 (3.4)	3 (20.0)	4 (9.1)
$\geq 6.1$	24 (80.0)	12 (80.0)	36 (81.8)
Sem teste	7	5	12
<b><math>\geq 16</math> anos</b>			
<b>Atividade G6PD (U/g Hb), n (%)*</b>			
n	350	194	544
$\leq 4.0$	13 (4.0)	4 (2.3)	17 (3.4)
4.1 até 6.0	42 (12.9)	24 (13.8)	66 (13.2)
$\geq 6.1$	271 (83.1)	146 (83.9)	417 (83.4)

Sem teste	24	20	44
<b>Segunda análise interina</b>	Homem N=2,573	Mulher N=1,350	Todos os pacientes N=3,923
<b>Geral</b>			
<b>Atividade G6PD (U/g Hb), n (%)*</b>			
n	2,431	1,246	3,677
≤4.0	169 (7.0)	94 (7.5)	263 (7.2)
4.1 até 6.0	692 (28.5)	292 (23.4)	984 (26.8)
≥6.1	1,570 (64.6)	860 (69.0)	2,430 (66.1)
Sem teste	142	104	246
<b>&lt;16 anos</b>			
<b>Atividade G6PD (U/g Hb), n (%)*</b>			
n	209	132	341
≤4.0	16 (7.7)	15 (11.4)	31 (9.1)
4.1 até 6.0	41 (19.6)	27 (20.5)	68 (19.9)
≥6.1	152 (72.7)	90 (68.2)	242 (71.0)
Sem teste	27	22	49
<b>≥16 anos</b>			
<b>Atividade G6PD (U/g Hb), n (%)*</b>			
n	2,222	1,114	3,336
≤4.0	153 (6.9)	79 (7.1)	232 (7.0)
4.1 até 6.0	651 (29.3)	265 (23.8)	916 (27.5)
≥6.1	1,418 (63.8)	770 (69.1)	2,188 (65.6)
Sem teste	115 (4.5)	82 (6.9)	197 (5.6)

\* Percentagens calculadas em pacientes que fizeram um teste de G6PD

### Tratamentos do estágio sanguíneo da malária

96,0% / 95,1% dos pacientes foram tratados com CQ por 3 dias para infecção no estágio sanguíneo na primeira/segunda análise interina, respectivamente. No grupo tratado com TQ, 100% / 99,9% dos pacientes receberam CQ por 3 dias como tratamento para o estágio sanguíneo na primeira/segunda análise interina, respectivamente. Na segunda análise interina, 1 paciente (<0,1%) foi tratado com arteméter-lumefantrina e 1 paciente (<0,1%) com artesunato-mefloquina como tratamento para o estágio sanguíneo no grupo tratado com TQ.

### Resultados primários

#### Uso apropriado e não uso apropriado de TQ

O desfecho primário é a porcentagem de pacientes com *P. vivax* com idade ≥16 anos (excluindo aqueles que foram tratados com *P. vivax* nos últimos 60 dias) tratados ou não com TQ de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD (Uso apropriado de TQ + Não uso apropriado de TQ) / (Uso total de TQ + Não uso apropriado de TQ) \* 100).

Na primeira análise interina, havia 543 pacientes com ≥16 anos de idade que não foram tratados contra a malária

*P. vivax* nos últimos 60 dias. Entre eles, 379 pacientes (69,8%) foram tratados com TQ (120 [85,1%] em unidades de saúde de alta complexidade nível superior [hospitais] e 259 [64,4%] em unidades de saúde de média complexidade [cuidados de emergência]). Todos eles receberam uso apropriado de TQ baseado na atividade enzimática G6PD ( $\geq 6.1$  U/g Hb). Além disso, 82 pacientes (7 em unidades de alta complexidade e 75 em unidades de média complexidade) receberam o não uso apropriado da TQ baseado na atividade da enzima G6PD ( $< 6.1$  U/g Hb) e 44 pacientes (5 em unidades de alta complexidade e 39 em unidades de média complexidade) receberam o não uso apropriado da TQ baseado na atividade desconhecida da enzima G6PD.

O desfecho primário foi, portanto, avaliado em 505 pacientes (379 pacientes tratados com TQ e 126 pacientes que receberam o não uso apropriado da TQ com base na atividade da enzima G6PD (82) ou com base na atividade desconhecida da enzima G6PD (44)).

O percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 16$  anos, que não foram tratados para malária por *P. vivax* nos últimos 60 dias, tratados ou não com TQ de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD foi, portanto, 100%, conforme tabela 6.

**Tabela 6.** Percentual de pacientes não tratados para malária

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Pacientes $\geq 16$ anos de idade não tratados para <i>P. vivax</i> nos últimos 60 dias, n	141	402	543
<b>Desfecho primário</b>			
Uso apropriado do TQ ( $\geq 6.1$ U/g Hb /atividade normal G6PD)	120	259	379
Não uso apropriado de TQ			
· $< 6.1$ U/g Hb Atividade G6PD	7	75	82
· Atividade desconhecida do G6PD	5	39	44
Uso total de TQ	120	259	379
<b>Total uso e não-uso apropriado de TQ</b>	<b>132</b>	<b>373</b>	<b>505</b>
<b>Uso e não uso apropriado de TQ*</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Na segunda análise interina, havia 3.533 pacientes com  $\geq 16$  anos de idade que não haviam sido tratados para a malária *P. vivax* nos últimos 60 dias. Entre eles, 1.755 pacientes (49,7%) foram tratados com TQ (1.490 [52,0%] em unidades de de alta/média complexidades [hospitais ou atendimento de emergência] e 265 [39,8%] em unidades de baixa complexidade [unidades básicas de saúde e bases operacionais]). Dos 1.755 pacientes tratados com TQ, 1.742 pacientes (99,3%) foram apropriadamente tratados com TQ com base na atividade enzimática G6PD adequada ( $\geq 6.1$  U/g Hb). Além disso, 1.332 pacientes foram apropriadamente não tratados com TQ com base na atividade inadequada da enzima G6PD ( $< 6.1$  U/g Hb, 1.135 pacientes) ou atividade desconhecida da enzima G6PD (197 pacientes). Um total de 13 pacientes (11 em unidades de alta/média complexidade e 2 em unidades de baixa complexidade) foram tratados inadequadamente

com TQ com base na atividade inadequada da enzima G6PD (5 G6PD deficientes; 8 G6PD intermediários (5 homens; 3 mulheres). Nenhum paciente foi tratado com TQ com base na atividade da enzima G6PD desconhecida.

O desfecho primário, portanto, avaliado em 3.087 pacientes (1.755 pacientes tratados com TQ e 1.332 pacientes adequadamente não tratados com TQ baseado na atividade da enzima G6PD ou na atividade desconhecida da enzima G6PD).

O percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 16$  anos, que não tinham sido tratados para a malária *P. vivax* nos últimos 60 dias, tratados ou não com TQ de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD foi, portanto, 99,6% (99,6% em unidades de alta/média complexidade e 99,7% em unidades de baixa complexidade), conforme observado na tabela 7, abaixo.

**Tabela 7.** Percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 16$  anos, que não tinham sido tratados para a malária *P. vivax* nos últimos 60 dias, tratados ou não com TQ de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD

Segunda análise interina	Unidades de alta/média complexidade	Unidades de baixa complexidade	Todas as unidades
Pacientes $\geq 16$ anos de idade não tratados para <i>P. vivax</i> nos últimos 60 dias, n	2,868	665	3,533
<b>Desfecho primário</b>			
Uso adequado de TQ ( $\geq 6,1$ U/g Hb / atividade G6PD normal)	1,479	263	1,742
Não uso apropriado de TQ	979	353	1,332
· <6.1 U/g Hb Atividade G6PD	810	325	1,135
· Atividade desconhecida de G6PD	169	28	197
Uso inapropriado de TQ	11	2	13
· <6.1 U/g Hb Atividade G6PD	11	2	13
· Atividade desconhecida do G6PD	0	0	0
<b>Total uso apropriado e não-uso apropriado de TQ</b>	<b>2,458</b>	<b>616</b>	<b>3,074</b>
Uso total do TQ	1,490	265	1,755
<b>Total uso e não-uso apropriado da TQ</b>	<b>2,469</b>	<b>618</b>	<b>3,087</b>
<b>Uso e não uso apropriado da TQ</b>	<b>99.6%</b>	<b>99.7%</b>	<b>99.6%</b>

## Resultados secundários

### Uso e não uso apropriado de PQ

O primeiro desfecho secundário é a porcentagem de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 6$  meses tratados ou não com PQ diário de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD (Uso apropriado de PQ diária + Não uso apropriado de PQ diária) / (Uso total de PQ + Não uso apropriado de PQ diária) \* 100).

Na primeira análise interina, entre os 600 pacientes  $\geq 6$  meses de idade, 191 pacientes (31,8%) foram tratados com PQ diária (22 [14,9%] em unidades de saúde de alta complexidade e 169 [37,4%] em unidades de média

complexidade). Entre eles, 135 (70,7%) receberam uso apropriado de PQ diária com base na atividade da enzima G6PD ( $\geq 4,1$  U/g Hb). Além disso, 11 pacientes adequadamente não receberam PQ diária com base na atividade da enzima G6PD (pacientes com atividade da enzima G6PD  $\leq 4,0$  U/g Hb tratados com não uso de PQ diário) e 10 pacientes adequadamente não receberam PQ com base na atividade desconhecida da enzima G6PD. Em relação ao uso inapropriado de PQ, no total, 10 pacientes (todos em unidades de saúde de média complexidade) receberam uso inapropriado de PQ diária com base na atividade da enzima G6PD (pacientes com atividade da enzima G6PD  $\leq 4,0$  U/g Hb tratados com PQ diária) e 46 pacientes (2 em unidades de saúde de alta complexidade e 44 em unidades de saúde de média complexidade) receberam uso inapropriado de PQ com base na atividade desconhecida da enzima G6PD.

**O percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 6$  meses tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática de G6PD foi, portanto, 72,3%.** O percentual de pacientes que receberam PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade da enzima G6PD foi maior em hospitais de alta complexidade do que em unidades de média complexidade (91,7% vs. 69,7%) – tabela 8.

**Tabela 8.** Percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 6$  meses tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática de G6PD

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
<b>Desfecho secundário</b>			
Pacientes >6 meses de idade, n	148	452	600
Uso inapropriado de PQ diária, n (%)	0	10	10
Uso de PQ diária com ausência de atividade de G6PD, n (%)	2	44	46
Uso apropriado da PQ diária ( $\geq 4.1$ U/g Hb atividade de G6PD)	20	115	135
Não uso apropriado da PQ diária $\leq 4.0$ U/g Hb atividade G6PD)	2	9	11
Não uso da PQ diária com atividade G6PD ausente*	4	6	10
Uso total do PQ	22	169	191
<b>Total uso e não-uso apropriado da PQ diária</b>	<b>24</b>	<b>178</b>	<b>202</b>
<b>Uso apropriado da PQ diária e não uso da PQ diária</b>	<b>91.7%</b>	<b>69.7%</b>	<b>72.3%</b>

\* Não utilização de PQ diária com ausência de atividade G6PD não incluída no cálculo da porcentagem de uso apropriado de PQ e não utilização de PQ

Na segunda análise interina, entre os 3.923 pacientes  $\geq 6$  meses de idade, 1.885 pacientes (48,0%) foram tratados com PQ diária (1.453 [46,3%] em unidades de alta/média complexidade e 432 [54,8%] em unidades de baixa complexidade). Dos 1.885 pacientes tratados com PQ diária, 1.595 (84,6%) foram adequadamente tratados com PQ diária baseado na atividade adequada da enzima G6PD ( $\geq 4.1$  U/g Hb). Além disso, 219 pacientes adequadamente não foram tratados com PQ diária baseado na atividade enzimática G6PD inadequada ( $\leq 4.0$  U/g Hb; 192 pacientes) ou atividade enzimática G6PD desconhecida (27 pacientes). Um total de 71 pacientes (63 em unidades de saúde de alta/média complexidade e 8 em unidades de baixa complexidade) foram tratados inadequadamente com PQ diária baseado na atividade inadequada da enzima G6PD ( $\leq 4.0$  U/g Hb) e 219 pacientes foram tratados inadequadamente com PQ diária baseado na atividade desconhecida da enzima G6PD (182 em unidades de alta/média complexidade e 37 em unidades de

baixa complexidade).

O percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 6$  meses tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD foi, portanto, de 86,2% (tabela 9). O percentual de pacientes que foram tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade da enzima G6PD foi menor em hospitais de alta e média complexidade do que em unidades de saúde de baixa complexidade (84,5% vs. 91,4%) – tabela 9.

**Tabela 9.** Percentual de pacientes com *P. vivax* com idade de  $\geq 6$  meses tratados ou não com PQ diária de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática

Segunda análise interina	Unidades de alta/média complexidade	Unidades de baixa complexidade	Todas as unidades
Desfecho secundário			
Pacientes $\geq 6$ meses de idade, n	3,135	788	3,923
Uso apropriado da PQ diária ( $\geq 4.1$ U/g Hb)	1,208	387	1,595
Não uso apropriado da PQ diária	129	90	219
· $\leq 4.0$ U/g Hb atividade de G6PD	108	84	192
· atividade desconhecida do G6PD	21	6	27
Uso inapropriado do PQ diária	245	45	290
· $\leq 4.0$ U/g Hb atividade G6PD	63	8	71
· atividade desconhecida do G6PD	182	37	219
<b>Total uso apropriado e não-uso apropriado da PQ diária</b>	<b>1,337</b>	<b>477</b>	<b>1,814</b>
Uso total do PQ diário	1,453	432	1,885
<b>Uso total e não-uso apropriado da PQ diária</b>	<b>1,582</b>	<b>522</b>	<b>2,104</b>
<b>Uso apropriado de PQ e não uso de PQ</b>	<b>84.5%</b>	<b>91.4%</b>	<b>86.2%</b>

A adesão aos testes de G6PD foi maior para TQ tanto na primeira como na segunda análise interina (100% / 99,6% respectivamente) do que para PQ diária (72,3% / 86,2% respectivamente) e a não adesão aos testes de G6PD para PQ diária foi mais frequentemente observada em unidades de alta/média complexidade na segunda análise interina.

A PQ semanal foi fornecida apropriadamente a 90% / 91,7% dos 11/ 205 pacientes na primeira /segunda análise interina, respectivamente, com base na atividade da G6PD ( $\leq 4.0$  U/g Hb) ou na atividade desconhecida da G6PD.

Em geral, entre os 203 / 2.090 pacientes com *P. vivax* com idade  $\geq 6$  meses tratados com PQ diária ou semanal, a porcentagem de pacientes tratados de acordo com o nível apropriado de atividade enzimática G6PD foi de 70,9% / 85,3% na primeira / segunda análise interina.

#### Características dos pacientes tratados com TQ

Dos 381 /1.758 pacientes tratados com TQ, 97,9% (95% CI: 96,5%, 99,3%) / 98,0% (95% CI: 97,2%, 98,6%) receberam TQ na primeira / segunda análise interina respectivamente com base na aplicação correta do algoritmo de

tratamento (atividade G6PD  $\geq 6.1$  U/g Hb, idade  $\geq 16$  anos, não amamentando [ou ausência da informação sobre amamentação para mulheres  $< 16$  anos -  $\geq 50$  anos], e não grávidas [ou não aplicável]). Os resultados foram comparáveis entre unidades de alta e média complexidade (97,5% [95% CI: 94,7%, 100,0%] e 98,1% [95% CI: 96,4%, 99,7%], respectivamente) na primeira análise intermediária e entre unidades de saúde de alta/média complexidade (98,1%, 95% CI: 97,2%, 98,7%) e em unidades de baixa complexidade (97,4%, 95% CI: 94,6%, 98,9%) na segunda análise interina.

Na primeira análise interina, no total, 8 (2,1%) pacientes não receberam TQ com a aplicação correta do algoritmo de tratamento: 3 (2,5%) pacientes em hospitais de alta complexidade e 5 (1,9%) pacientes em unidades de média complexidade. Dos 8 pacientes que não receberam TQ com a aplicação correta do algoritmo de tratamento, 2 tinham  $< 16$  anos de idade e 6 tinham informações sobre amamentação ausentes (tabela 10).

**Tabela 10.** Características dos pacientes tratados com TQ - primeira análise interina

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Pacientes que receberam TQ baseado na aplicação correta do algoritmo de tratamento, n (%)			
n	120	261	381
Sim	117 (97.5)	256 (98.1)	373 (97.9)
95% CI: Wald	(94.7, 100.0)	(96.4, 99.7)	(96.5, 99.3)
Não	3 (2.5)	5 (1.9)	8 (2.1)
<b>Atividade G6PD (<math>\geq 6.1</math> U/g Hb), n (%)</b>			
Sim	120 (100.0)	261 (100.0)	381 (100.0)
Idade correta ( $\geq 16$ anos), n (%)			
Sim	120 (100.0)	259 (99.2)	379 (99.5)
Não	0	2 (0.8)	2 (0.5)

Na segunda análise interina, no total, 36 (2,0%) pacientes foram tratados inapropriadamente com TQ com base na aplicação incorreta do algoritmo de tratamento: 29 (1,9%) pacientes em unidades de alta/média complexidade e 7 (2,6%) pacientes em unidades de baixa complexidade. Desses 36 pacientes, 15 não tinham informações sobre amamentação, 13 tinham  $< 6,1$  U/g Hb atividade enzimática G6PD (5 pacientes com atividade enzimática G6PD  $\leq 4.0$  U/g Hb; 8 com atividade enzimática G6PD 4,1-6,0 U/g Hb [3 mulheres; 5 homens]), 5 estavam amamentando (duração da amamentação: 330 a 1095 dias), e 3 tinham  $< 16$  anos de idade (idade mínima de 14 anos).

**Tabela 11.** Características dos pacientes tratados com TQ - segunda análise interina

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Pacientes que receberam TQ baseado na aplicação correta do algoritmo de tratamento, n (%)			
n	1,493	265	1,758
Sim	1,464 (98.1)	258 (97.4)	1,722 (98.0)
95% CI: Wald	(97.2, 98.7)	(94.6, 98.9)	(97.2, 98.6)
Não	29 (1.9)	7 (2.6)	36 (2.0)
<b>Atividade G6PD (<math>\geq 6.1</math> U/g Hb), n (%)</b>			

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Sim	1,482 (99.3)	263 (99.2)	1,745 (99.3)
Não	11 (0.7)	2 (0.8)	13 (0.7)
Idade correta ( $\geq 16$ anos), n (%)			
Sim	1,490 (99.8)	265 (100.0)	1,755 (99.8)
Não	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Pacientes do sexo feminino em idade fértil e não amamentando, n (%)	364	73	437
Ausente	11 (3.0)	4 (5.5)	15 (3.4)
Sim	349 (95.9)	68 (93.2)	417 (95.4)
Não	4 (1.1)	1 (1.4)	5 (1.1)

Na primeira análise interina, dos 417 pacientes  $\geq 16$  anos com atividade da enzima G6PD normal que não foram tratados para malária por *P. vivax* nos últimos 60 dias, 90,9% foram tratados com TQ (8,4% foram tratados com PQ e 0,7% não foram tratados com TQ ou PQ). Na segunda análise interina, dos 2.188 pacientes  $\geq 16$  anos com atividade normal da enzima G6PD, 79,6% foram tratados com TQ, 19,0% foram tratados com PQ e 1,4% não foram tratados com TQ ou PQ.

#### Características dos pacientes tratados com PQ

Na primeira análise interina dos 191 pacientes tratados com PQ diária na População de Análise, 46 (24,1%) não tinham teste de G6PD e 10 (5,2%) tinham atividade enzimática de G6PD deficiente.

Entre os pacientes tratados com PQ diário, 69,6% receberam PQ diário com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento (atividade G6PD  $\geq 30\%$ , idade  $\geq 6$  meses, não amamentação/amamentação a partir do 2º mês de lactação [ou ausência de amamentação feminina  $< 16$  anos ou  $\geq 50$  anos], não grávidas [ou não se aplica]): 86,4% em hospitais de nível superior e 67,5% em estabelecimentos de nível médio. No geral, 30,4% dos pacientes tratados com PQ diário não receberam PQ diário com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento. A adesão ao algoritmo de tratamento foi maior para TQ do que para PQ diário, sendo a não adesão ao algoritmo de tratamento para PQ diário mais frequente em unidades de nível médio.

Além disso, dos 11 pacientes tratados com PQ semanal, 9 pacientes (81,8%) receberam PQ semanal com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento (atividade de G6PD  $< 30\%$  ou não testada, idade  $\geq 6$  meses, não amamentação/amamentação de 2º mês de lactação [ou ausência de informação sobre amamentação feminina  $< 16$  anos ou  $\geq 50$  anos], não grávida [ou não aplicável]).

**Tabela 12.** Características dos pacientes tratados com PQ - primeira análise interina

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Pacientes que receberam PQ <u>diária</u> com base na correta aplicação do algoritmo de tratamento, n (%)			
n	22	169	191

Primeira análise interina	Unidades de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Sim	19 (86.4)	114 (67.5)	133 (69.6)
Não	3 (13.6)	55 (32.5)	58 (30.4)
Pacientes que receberam PQ semanal com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento, n (%)			
n	3	8	11
Sim	3 (100.0)	6 (75.0)	9 (81.8)
Não	0	2 (25.0)	2 (18.2)
Pacientes que receberam PQ diária ou semanal com base na atividade correta da G6PD, n (%)			
Faltam	25	188	203
Sim	3 (12.0)	44 (23.4)	47 (23.2)
Sim	22 (88.0)	122 (64.9)	144 (70.9)
Não	0	12 (6.4)	12 (5.9)
Pacientes que receberam PQ diária ou semanal com base na idade correta ( $\geq 6$ meses), n (%)			
Não	25	178	203
sim	25 (100.0)	178 (100.0)	203 (100.0)

Na segunda análise interina, dos 1.885 pacientes tratados com PQ diária, 83,9% receberam PQ diária com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento. A proporção de pacientes tratados com PQ diária com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento foi maior em unidades de baixa complexidade (88,4%) do que em unidades de alta/média complexidade (82,6%). A adesão ao algoritmo de tratamento foi, portanto, maior para TQ (98,0%) do que para PQ diária (83,9%).

No geral, 303 (16,1%) pacientes que receberam PQ diária foram tratados com uma aplicação incorreta do algoritmo de tratamento (17,4% em unidades de alta e média complexidade e 11,6% em unidades de baixa complexidade). Dos 303 pacientes que não receberam PQ diária com a aplicação correta do algoritmo de tratamento, 71 tinham  $\leq 4,0$  U/g Hb atividade da enzima G6PD, 219 a atividade da enzima G6PD estava ausente e 16 tinham ausência de informações sobre amamentação (3 mulheres com ausência de informação sobre amamentação também tinham ausência de informação sobre a atividade da enzima G6PD).

Com base nas diretrizes brasileiras de tratamento, pacientes sem episódio de *P. vivax* nos últimos 60 dias devem ser tratados com CQ por 3 dias + PQ por 7 dias e aqueles com episódio de *P. vivax* nos últimos 60 dias devem ser tratados com ACT por 3 dias + PQ por 14 dias. A porcentagem de pacientes que receberam PQ por 7 dias com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento e sem episódio de *P. vivax* nos últimos 60 dias foi de 84,0% (82,4% em unidades de alta/média complexidade e 88,9% em unidades de baixa complexidade). Nenhum paciente (0%) recebeu PQ por 14 dias com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento e com um episódio de *P. vivax* nos últimos 60 dias (todos os 188 pacientes que receberam PQ por 14 dias não foram tratados para malária por *P. vivax* nos últimos 60 dias).

Dos 205 pacientes tratados com PQ semanal, 186 pacientes (90,7%) receberam PQ semanalmente com base na aplicação correta do algoritmo de tratamento (85,0% em unidades de alta e média complexidade e 98,8% em unidades de baixa complexidade). Dos 19 pacientes que não receberam PQ semanal com aplicação correta do algoritmo de

tratamento, 17 tinham atividade da enzima G6PD  $\geq 4,1$  U/g Hb e 2 não tinham informações sobre amamentação.

**Tabela 13.** Características dos pacientes tratados com PQ - segunda análise interina

Primeira análise interina	Instalações de alta complexidade	Unidades de média complexidade	Todas as unidades
Pacientes que receberam PQ diária com base na correta aplicação do algoritmo de tratamento, n (%)			
n	1,453	432	1,885
Sim	1,200 (82.6)	382 (88.4)	1,582 (83.9)
Não	253 (17.4)	50 (11.6)	303 (16.1)
Pacientes que receberam PQ semanal com base na correta aplicação do algoritmo de tratamento, n (%)			
n	120	85	205
Sim	102 (85.0)	84 (98.8)	186 (90.7)
Não	18 (15.0)	1 (1.2)	19 (9.3)
Pacientes que receberam PQ diária com base na atividade correta de G6PD, n (%)			
n	1,453	432	1,885
Sim	1,208 (83.1)	387 (89.6)	1,595 (84.6)
Não	63 (4.3)	8 (1.9)	71 (3.8)
Ausente	182 (12.5)	37 (8.6)	219 (11.6)
Pacientes que receberam PQ diária ou semanal com base na idade correcta ( $\geq 6$ meses), n (%)			
n	1,573	517	2,090
Sim	1,573 (100.0)	517 (100.0)	2,090 (100.0)
Pacientes do sexo feminino em idade fértil, que receberam PQ diária ou semanal e não estão amamentando (1º mês), n (%)			
n	294	101	395
Ausente	11	7	18
Sim	294 (100.0)	101 (100.0)	395 (100.0)
Pacientes que receberam PQ de 14 dias com episódio de <i>P. vivax</i> nos últimos 60 dias, n (%)			
n	169	19	188
Ausente	0	0	0
Não	169 (100.0)	19 (100.0)	188 (100.0)

Dos 2.188 pacientes com idade  $\geq 16$  anos com atividade enzimática G6PD normal, 446 (20,4%) não receberam TQ embora pudessem ter sido tratados com TQ (13,9% em unidades de alta e média complexidade e 7,1% em unidades de baixa complexidade): 415 pacientes (19,0%) foram tratados com PQ e 31 (1,4%) não foram tratados com TQ ou PQ. Isto pode indicar que alguns profissionais de saúde preferiram usar o tratamento com o qual estão familiarizados e estão acostumados a prescrever.

Das 413 mulheres em idade fértil (16 a <50 anos de idade) tratadas com PQ, todas elas relataram não estar grávida e 395 relataram não estar amamentando ou estar amamentando a partir do 2º mês de lactação (informações ausentes para 18 mulheres).

#### Dados de segurança

As internações nos hospitais de referência e em outros hospitais dos municípios devido a suspeitas de Anemia Hemolítica Aguda (AHA) foram linkadas aos formulários SIVEP correspondentes dos pacientes usando um algoritmo baseado em *linkage* probabilístico. Após o *linkage* probabilístico do SIVEP e dos registros hospitalares, foram identificadas correspondências entre os pacientes que consentiram com o compartilhamento de dados. Todos estes pacientes foram hospitalizados, portanto estes casos foram considerados como Efeitos Adversos Graves (EAG), mas só recentemente foram relatados à Anvisa, pois foram detectados pós-priori devido ao *linkage* probabilístico dos casos.

Na primeira análise interina, cinco casos de AHA foram identificados em pacientes tratados com PQ diária. 1 era uma paciente do sexo feminino com atividade intermediária de G6PD; 4 eram pacientes masculinos (3 com deficiência de G6PD; 1 com atividade normal de G6PD).

Na segunda análise interina, das 96 correspondências, 10 pacientes foram hospitalizados devido ao AHA e 86 por outras causas. Dos 10 AHA, 5 foram considerados pelo Pesquisador Principal (PI)/Co-pesquisador Principal (PI) como relacionados ao uso de antimaláricos: 4 estavam relacionados ao uso de PQ, todos hospitalizados por AHA (3 pacientes masculinos com deficiência de G6PD, 1 paciente feminino com atividade da enzima G6PD intermediária), e 1 estava relacionado ao uso da TQ, mas para este paciente, a hospitalização foi inicialmente devido ao aumento da metemoglobina e não devido à AHA (paciente com atividade normal da enzima G6PD). Os 5 restantes foram considerados pelo PI / co-PI como devido à malária e não relacionados com o tratamento antimalárico fornecido.

Dos 86 pacientes hospitalizados por outras causas, e, portanto, considerados como EAGs, 30 estavam fazendo uso de CQ+TQ e 56 o uso do CQ+PQ. 4/86 desses casos foram considerados pelo PI/co-PI como relacionados / provavelmente relacionados ao uso de antimaláricos. 1/4 foram considerados como relacionados à CQ+TQ (1 paciente deficiente em G6PD com rabdomiólise e anemia grave tratada por engano com TQ após um erro de transcrição de seu resultado G6PD no formulário SIVEP); 3/4 casos foram considerados provavelmente relacionados à CQ+PQ (2 casos com metemoglobinemia leve, 1 com suspeita de metemoglobinemia). 82/86 foram considerados pelo PI/co-PI como não relacionados ao uso de antimaláricos (67/82 foram hospitalizados principalmente devido a sintomas relacionados à malária, como febre e vômitos). Dos 15/82 outros casos, 2/82 casos devido ao relato de uma trombocitopenia, 1/82 principalmente por sintomas de malária e aumento discreto de creatinina, 1/82 de hemorragia conjuntival autolimitada, 4/82 foram devidos à co-morbidade (dengue (2) / pielonefrite / influenza), 7/82 por outros motivos (hepatopatia crônica, asma (2), HIV, TB, cardiopatia, diabetes). Todos os pacientes tiveram alta após a recuperação.

Seguindo o *linkage* do SIVEP com os registros de mortalidade, nenhuma das 8 mortes em indivíduos que em algum momento tinham sido tratados com TQ ou PQ estava relacionada ao tratamento antimalárico.

Em geral, as hospitalizações foram mais frequentes em pacientes com níveis inadequados de atividade de G6PD tratados com PQ diária, em comparação ao uso de TQ. Nenhuma morte foi detectada relacionada ao uso de antimaláricos durante o período de implementação, mesmo quando PQ ou TQ foram utilizadas inadequadamente após os testes de G6PD. Houve 5 casos de AHA em que a possível causa não foi o uso de uma 8-aminoquinolina, mas a infecção pela malária

em si. Isto foi concluído após as análises detalhadas dos testes bioquímicos de sangue realizados em duas unidades de referência em Manaus e Porto Velho.

Uma comparação dos EAGs pelo nível de complexidade da unidade de saúde (alta/média e baixa) ainda não está disponível, mas será feita em última análise.

Somente quando estes exames não estão disponíveis (uma situação comum em áreas remotas), a simples queda nos níveis de Hb poderia ser eventualmente interpretada como AHA relacionada ao uso de antimaláricos. No Brasil, o G6PDd A- é a principal variante deficiente encontrada na população. Portanto, a experiência e as conclusões deste relatório podem não ser aplicáveis a outros ambientes, onde outras variantes mais severas podem ocorrer.

## Discussão e conclusões

Os resultados da primeira e o segunda análises interinas realizadas em 600 e 3.923 pacientes respectivamente, mostraram que, em geral, 100% e 99,6% dos pacientes respectivamente foram tratados apropriadamente com TQ baseado na atividade da enzima G6PD em unidades de saúde de alta, média e baixa complexidade nos municípios de Manaus (Estado do Amazonas) e Porto Velho (Estado de Rondônia). Na segunda análise interina as taxas de tratamento adequado com TQ foram comparáveis tanto em unidades de alta/média complexidade (99,6%) quanto em unidades de baixa complexidade (99,7%). A adesão ao algoritmo de tratamento mostrou-se maior para TQ do que para PQ diária em ambas as análises (primeira análise interina: 97,9% vs. 69,6% respectivamente; segunda análise interina 98,0% vs. 83,9%, respectivamente). Entre os pacientes com idade  $\geq 16$  anos e com atividade normal de G6PD, na primeira / segunda análise interina respectivamente, 91% / 80% foram tratados com TQ, 8% e 19% foram tratados com PQ ao invés de TQ, e 1% / 1% não foram tratados com nenhum dos dois medicamentos (alguns deles devido à gravidez). Entretanto, esta aplicação incorreta das diretrizes em termos de tratamento com PQ não representa um risco de segurança para os pacientes.

Um total de 12,1% (43/355) e 28,5% (692/2.431) indivíduos do sexo masculino tiveram uma atividade G6PD considerada intermediária (entre 4,1 U/g Hb e 6,0 U/g Hb) na primeira e segunda análise interina, respectivamente.

Esta maior proporção de homens com atividade G6PD intermediária não é totalmente compreendida. Pode ser devido a testagem de mais usuários com maior variabilidade na competência dos profissionais de saúde ou isso pode estar relacionado a um lote específico. Esse desvio também foi relatado em outros países que expandiram a testagem de G6PD para várias localidades. Dados recentes do estudo SafePrim confirmam que esses homens com atividade de G6PD entre 4,0 e 6,1 U/g Hb são, por genótipo, homozigotos de homens com atividade normal (55).

As consequências clínicas são: 1) o desvio para níveis mais baixos de atividade de G6PD não resulta em um aumento no risco de hemólise 2) homens que de outra forma seriam elegíveis para TQ recebem PQ diária por 7 dias. Considerando que homens são homozigotos para G6PD e com a intenção de minimizar a exposição de mulheres

heterozigotas para G6PD ao medicamento, a bula da tafenoquina tem uma indicação estabelecida para uso em indivíduos com atividade de G6PD  $\geq$  70% de atividade de G6PD.

À medida que os programas de tratamento de malária desenvolvem mais experiência com o uso da tafenoquina nos cuidados de rotina, atividades específicas e pacotes de evidências devem ser considerados para minimizar o desvio de G6PD no teste e/ou disponibilizar tafenoquina para homens com atividade de G6PD entre 4,1 e 6,0 U/g Hb. Pesquisas adicionais são necessárias para definir e validar o limite correto que deverá ser usado.

Após a triagem da AHA nos hospitais de referência e em outros hospitais dos municípios, foram detectados 15 casos de AHA (5 na primeira análise interina e 10 na segunda). 9 foram considerados como relacionados à PQ (5 na primeira análise interina; 4 na segunda) e foram hospitalizados devido a AHA. Destes casos de AHA relacionados à PQ, 6 eram pacientes masculinos com deficiência de G6PD, 1 paciente masculino com atividade normal de G6PD, 2 pacientes femininos com atividade intermediária da enzima G6PD). 1 paciente do sexo feminino foi hospitalizada devido ao uso de TQ com atividade normal da enzima G6PD, mas para esta paciente a hospitalização foi devido ao aumento da metemoglobina. 5 Casos de AHA foram considerados como associados à malária e não relacionados ao tratamento antimalárico fornecido. Um caso de rabdomiólise foi relatado em uma paciente com deficiência de G6PD do sexo feminino que também sofreu de anemia grave após tratamento com TQ prescrito por engano após um erro de transcrição de seu resultado de G6PD para o formulário SIVEP. Nenhuma morte foi detectada relacionada ao uso de antimaláricos durante o período de implementação, mesmo quando PQ ou TQ foram utilizadas inadequadamente após o teste de G6PD. Isso pode refletir o metabolismo retardado da TQ em mais metabólitos oxidativos ou um mecanismo de autodefesa no qual a medula óssea é desafiada a produzir mais reticulócitos, compensando uma atividade periférica normal de G6PD. Ambas as hipóteses precisam de mais investigação.

Estes resultados sugerem que o treinamento dos profissionais de saúde para usar os testes de G6PD, e aplicar o algoritmo de tratamento foi apropriado. Os resultados foram semelhantes em ambas as análises interinas.

### 7.3 QualiTRuST - Compreensão e aceitabilidade de profissionais de saúde e de pacientes, em relação ao uso do teste quantitativo de G6PD antes da cura radical do *Plasmodium vivax* (dados não publicados, confidencial)

#### Objetivo

O estudo QualiTRuST tem como objetivo avaliar a aceitabilidade entre profissionais de saúde e pacientes sobre o esquema de tafenoquina e o teste G6PD implementados no âmbito do estudo TRuST nos municípios de Manaus e Porto Velho.

#### Metodologia

O estudo empregou métodos qualitativos para coleta e análise de dados explorando as áreas de investigação definidas no protocolo. A coleta de dados se deu por meio de entrevistas individuais em profundidade (EPs) e discussões de grupos focais (GFs) para obter opiniões e diferentes perspectivas de pacientes e profissionais de saúde. Os profissionais de saúde entrevistados atuavam em unidades de atenção especializada em saúde de média e alta complexidade, responsáveis pelo diagnóstico e/ou tratamento e/ou dispensação de medicamentos. Os pacientes foram todos aqueles diagnosticados e tratados para malária por *P. vivax* com tafenoquina ou primaquina. As entrevistas em profundidade com os pacientes foram realizadas em suas residências, e as entrevistas com os profissionais de saúde, nas unidades de saúde. Discussões de grupos focais foram realizadas nos hospitais de referência [Centro de Pesquisa em Medicina Tropical/Laboratório CEMETRON (CEPEM/CEMETRON) e Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)]. A duração média das entrevistas em profundidade com os pacientes foi de 20 minutos e, com os profissionais de saúde, 40 minutos. Os GFs duravam cerca de 90 minutos, incluindo a introdução e uma pausa para o café.

A equipe do estudo QualiTRuST foi composta por 1 pesquisador principal, 1 coordenador de campo, 1 assistente de pesquisa, 5 pesquisadores qualitativos/transcritores e um revisor de transcrições, todos vinculados à equipe de pesquisa qualitativa (EPQ) da FMT- HVD. Um guia de entrevistas semiestruturado com áreas-chave de investigação foi adaptado para a segunda fase com base nas respostas da primeira fase.

O estudo foi realizado em duas fases, inicialmente em unidades de saúde de alta e média complexidade e posteriormente estendido para unidades de saúde de baixa complexidade, de acordo com a implementação do TRuST. As discussões foram realizadas com um total de 212 participantes (97 pacientes e 115 profissionais de saúde) ao longo das duas fases (102 na primeira fase e 115 na segunda). Foram realizadas entrevistas em profundidade com 88 pacientes (48 na primeira fase e 49 na segunda) e 91 profissionais de saúde (41 na primeira fase e 50 na segunda). Discussões de grupos focais foram realizadas com 14 pacientes (9 na primeira fase e 5 na segunda) e 24 profissionais de saúde (13 na primeira fase e 11 na segunda).

## Principais achados

### Tafenoquina -TQ em dose única

#### ***Duração de tratamento mais curta e valorização de poucos comprimidos***

A maioria dos profissionais de saúde relatou que a TQ representa um avanço significativo para a cura da malária, a administração do medicamento em dose única e a menor duração do tratamento, foram valorizados sendo considerado um importante aspecto positivo proporcionando maior adesão e conseqüente redução de abandono do tratamento.

Segue abaixo o relato de um profissional de saúde, que descreve esse aspecto:

*“Não tem nada melhor do que tomar uma dose que já resolve [melhora do paciente]. Normalmente, os doentes acabam por não fazer o tratamento completo, acabam por voltar a ter [a mesma] malária de antes. Então isso é muito ruim, e a TQ é o ideal, porque você toma naquele dia e não precisa se preocupar mais no dia seguinte” (Participante 4, microscopista, Porto Velho).*

Para pacientes que tiveram episódios recorrentes de malária no passado, o valor da TQ também foi reconhecido pela importância do conforto posológico, também identificado como grande vantagem do tratamento, comparado com a ocorrência de eventos adversos como náuseas e falta de apetite durante o maior período de tratamento com a primaquina (PQ). Ademais, houve destaque para percepção de uma melhora sintomática mais rápida em comparação com a PQ, diminuindo as chances de recaída, conforme observado nos relatos abaixo:

*“[...] Está sendo implementado agora como um novo medicamento [TQ], e eles gostam porque é moderno, porque passa de 4,5,7 comprimidos para 1. É muito viável e prático para eles. Então eles aceitam bem [...]” (Participante 4, bioquímica, Manaus).*

*“[...] eu estava tomando esse remédio [TQ], e foi melhor. Achei ótimo porque não tinha aquele gostinho amargo. Quando tomamos aquele remédio antigo [PQ] ficamos com um gosto amargo na boca. Com este, nada disso, eu não senti nada [...] É porque você não precisa tomar aquele monte de remédio, e quando eu tomei aquele remédio eu senti mais reação porque com ele eu senti muita vontade de vomitar, a comida não desce direito. Este não é o mesmo. Comi bem, não senti tanto efeito dele, achei ótimo” (Paciente 26, Manaus).*

#### **Embalagem de tafenoquina valorizada, embora volumosa para uso em campo**

Outro aspecto valorizado pelos profissionais de saúde de alta e média complexidade, foi o fornecimento da TQ em embalagens lacradas e individuais para os pacientes, pois consideravam que o uso do medicamento personalizado aumentava a confiança dos pacientes, por receber um tratamento mais direcionado.

*“As caixinhas que eles dão com o remédio [TQ] vem lacradas [...]. Eu acho que isto é o correto. Porque, se já mexeu nele [remédio], até eu ficaria surpreso [...]. Quando já está fora da embalagem, é como quando você vai na loja e compra os comprimidos – eles já estão fora da embalagem. Acho que está errado” (Paciente 31, Manaus).*

Um ponto crítico para os agentes de combate a endemias em unidades de baixa complexidade são as embalagens volumosas, devido às restrições de espaço em suas sacolas. Desse modo, eles geralmente removem a embalagem externa e fornecem a TQ no blister. A descrição abaixo revela a realidade desses profissionais:

*“A tafenoquina vai para eles fora da caixa, só no blister, então nossos colegas podem carregar porque o espaço [na bolsa] é pequeno [...] e eles estão sempre cheios de materiais como: lâminas, bisturi, papel, um monte de coisa, então tirar da caixa diminui o volume para o transporte [...] a embalagem deveria ser menor, como a da cloroquina, para diminuir o volume. Seria muito mais prático para o nosso trabalho.” (Participante 40, profissional de saúde, Porto Velho).*

#### Teste G6PD

#### **Os profissionais de saúde associam a necessidade de teste de G6PD com tafenoquina, mas nem sempre com primaquina**

Profissionais de saúde/médicos entenderam a importância do processo de implementação de TQ e testes de G6PD. No entanto, a maioria deles associou o teste G6PD apenas ao tratamento com TQ para prevenir hemólise e ignorou a relevância do teste G6PD para PQ. Além disso, diante de um resultado muito baixo de teste de G6PD, os profissionais sempre realizam um novo teste.

Houve uma boa compreensão da necessidade de testar mulheres para a atividade de G6PD para cada episódio de malária apresentando melhora ao longo do tempo, conforme apresentado nos relatos abaixo:

*“[...] O teste é importante sim, claro, né? Porque a gente sabe quando o paciente tem problema com o G6PD. [...] eu me sinto mais seguro quando o G6PD está bom, pode dar TQ tranquilo” (Participante 18, médico, Manaus).*

*“[...] Se ele [G6PD] ficar abaixo de 6, não é 7, é 6, porque eu não tenho minhas anotações aqui, ele [paciente] não pode tomar TQ. Ele não consegue tomar TQ porque não tem essa enzima protetora. Ele pode ter hemólise, certo? [...] Aí ele vai ter que tomar a PQ e ter acompanhamento.” (Participante 10, bioquímico, Manaus).*

#### **A maioria dos pacientes entende a necessidade do teste de G6PD**

Os pacientes entendem que seu sangue deve ser testado para escolha do tratamento, principalmente nas unidades de saúde onde o exame é feito na frente do paciente.

*“Ele tirou sangue do meu dedo e disse que se eu não tivesse uma porcentagem de uma substância, eu não poderia tomar [TQ]. Então, se eu tiver esse percentual, eu não lembro direito o número, eu poderia tomar, e no meu [teste] dizia que eu poderia tomar” (Paciente 30, Manaus).*

### **Curva de aprendizado acentuada na realização de testes G6PD**

A curva de aprendizado dos profissionais representou uma barreira inicial, pelo maior gasto de tempo para execução das tarefas realizadas de forma sequencial, entretanto a falta de confiança inicial na realização dos testes G6PD foi superada com a prática.

*“No começo, tive muita dificuldade [...]. Mesmo na realização do passo a passo [do teste]. Eu, nós, por exemplo, era assim: 'deu errado por causa do tempo que ficou no aparelho'. Então, até aprender a fazer o teste direitinho, não foi muito bom. Ficávamos um pouco nervosos, porque tinha um paciente esperando. Na hora da coleta dos dados não houve controle de qualidade pelo posto de saúde [para ser atendido], nós tivemos que fazer o teste, deu erro. Mas enfim, acho que é uma questão de tempo e de adaptação” (Participante 8, microscopista, Porto Velho).*

*“Os colegas fizeram a formação e já começaram a trabalhar, mas, no meu entender, não está mal. Quanto mais você pratica [realizando o teste], mais rápido você ganha experiência e agilidade para trabalhar com o aparelho” (Participante 35, agente de combate de endemias, Manaus).*

*“[...] Aaahhh muito ágil, porque antes a gente ainda era meio lento né, ao manusear o aparelho. Hoje é mais rápido de fazer, porque no começo demora um pouco mais, porque a gente fazia passo a passo. Nos sentimos mais seguros fazendo o teste.” (Participante 29, enfermeira, Porto Velho).*

### **Desafios do teste de G6PD no campo**

As habilidades e competências que os agentes de combate às endemias que atuam nas bases operacionais, foram ampliadas de forma considerável, uma vez que além da realização de suas atividades habituais passaram a realizar o teste

G6PD e a selecionar o tratamento dos pacientes com base nos resultados do G6PD, além de improvisar o local de realização do teste, por exemplo, mesas, bancos ou até mesmo no assento das motocicletas.

*“Eu chego na residência com o tratamento e digo: 'Veja! Seu teste deu positivo - agora você vai me dar o dedo', então eu coloco o equipamento em cima de uma mesa ou em qualquer outro lugar onde eu possa fazer o teste” (Participante 29, profissional de saúde, Manaus).*

O incremento de atividades representou um aumento da carga cognitiva desses profissionais e de suas responsabilidades, resultando em pressão adicional, o fato de realizar o teste na frente dos pacientes/famílias, furando o dedo do paciente, por vezes mais de uma vez, pela ocorrência de erros. Esses agentes ficaram preocupados em cometer erros e se sentirem incapazes profissionalmente, o relato abaixo é capaz de descrever isso de forma breve.

*“O único problema com o teste é que às vezes ele dá erro. Houve alguns erros e tivemos que repetir o teste. Isso gera insegurança nas pessoas. Fica aquela dúvida: 'Será que o resultado do segundo teste é mesmo o valor de G6PD que o paciente apresenta?’” (Participante 35, profissional de saúde, Manaus).*

Foi identificada preocupação por parte dos profissionais de saúde sobre a capacidade de usar o teste durante a temporada de alta transmissão da malária para atender à demanda por amostras de sangue e exames. Isso porque no início da implementação os profissionais achavam que o uso do teste de G6PD tornava o tratamento da malária mais lento. Isso pode ser observado no trecho a seguir:

*“Em setembro tem muita malária, é quando o rio seca. No dia em que eu tiver dez pacientes para tratar, quero ver essa máquina [teste G6PD]. Deus sabe que horas a gente vai sair [da casa do paciente], à noite na mata, a gente vai ter que dormir lá [nas trilhas]”. (Participante 58, profissional de saúde, grupo focal, Manaus).*

Os profissionais de saúde tiveram a impressão de que o teste funciona melhor em ambiente fechado do que ao ar livre.

## Sinais de hemólise

### **Os profissionais de saúde conhecem os principais sinais de hemólise**

Foi unânime entre os profissionais de saúde a presença de urina escura como importante sinal clínico de AHA. Além deste, a maioria mencionou a presença de pele e olhos amarelados como sinais de hemólise.

*“A gente orienta sobre os sintomas, a gente dá o informativo [revista em quadrinhos] que também é distribuído pelo Ministério da Saúde, a gente dá o cartão de malária contendo os sintomas, os sinais de hemólise, a gente também orienta que se ele sentir alguma desses sintomas, como urina cor de Coca-Cola, pele e olhos amarelados, se ele sentir algum desses sintomas, que ele volte aqui ou procure um posto de saúde, com urgência! Esses são os sinais de alerta [...]. A urina escura é sinal de hemólise [...].” (Participante 29, enfermeira, Porto Velho).*

### **Os pacientes têm diferentes interpretações/percepções quanto aos sinais de hemólise**

A percepção dos pacientes quanto aos sinais de hemólise foi variada, uma vez que aqueles com baixos níveis de atividade de G6PD estão acostumados a presença de urina escura durante o tratamento. De outra forma, os pacientes com níveis mais altos de atividade de G6PD se mostraram mais sensíveis quanto à necessidade de busca por atendimento médico na presença de urina escura. Tal sinal também está fortemente associado ao próprio quadro clínico de malária.

*“Eles falaram que se minha urina estivesse escura, eu deveria procurar um médico [...]. Como cor de café escuro. Fui muito atenciosa e graças a Deus não aconteceu comigo [...]. Essa urina escura pode ser causada por falta de água, quando ficamos doentes, não queremos beber água, bebemos menos.” (Paciente 44, Manaus).*

## **Treinamento**

### **Treinamento prático necessário em condições do mundo real**

Nas unidades de saúde de baixa complexidade, os profissionais de saúde destacaram a necessidade de aulas práticas que simulassem o ambiente de trabalho de campo. Segundo relatos, o treinamento em laboratório não os prepara adequadamente para a complexidade da realização do teste em campo.

### **Necessidade de sessões de treinamento mais longas e interativas**

Os profissionais de saúde sugeriram sessões de treinamento/atualização de treinamento mais longas a fim de permitir uma maior compreensão e apropriação do conteúdo teórico-prático.

*“Foi muito rápido, no meu ponto de vista deveria ser mais aprofundado, mais longo, com um conteúdo mais rico em informações para a gente pegar um pouco mais de confiança.*

*Deveríamos ter um novo treino, um treino específico para fazer o teste." (Participante 42, profissional de saúde, Manaus).*

*"[...] Dentro do nosso programa de atenção à malária, eu acho que a gente sempre precisaria ter uma recapitação, vamos recapitar, recapitar no sentido de que a gente está sempre revendo [revisando o assunto] [...]. Acho que às vezes algumas coisas passam despercebidas, porque a gente já está acostumado com aquela rotina que às vezes pode ser assim [de esquecer]." (Participante 10, microscopista, Porto Velho).*

Alguns profissionais de saúde consideraram o treinamento online ineficaz e buscaram maneiras de evitar a avaliação.

### **Estratégias para aprimorar o conhecimento**

Os profissionais de saúde, principalmente de Manaus, criaram um grupo de Whatsapp entre eles, onde compartilham casos, ocorrências e dúvidas sobre os procedimentos de implementação. Essa cooperação profissional, segundo eles, contribuiu para o compartilhamento do conhecimento prático e para o desenvolvimento da confiança nos procedimentos.

*"Criamos um grupo para bater papo nesse período de aprimoramento dos estudos, quando eles repassavam o conhecimento para nós. Nesse aspecto, foi ótimo. Eu gostei muito, muito. A disposição de tirar dúvidas sobre qualquer assunto" (Participante 11, médico, Porto Velho).*

Algumas unidades de saúde introduziram grupos de conversa entre os profissionais, o que se mostrou uma estratégia importante para discutir problemas e reforçar aprendizados.

### **Materiais didáticos**

#### **Materiais educacionais de conteúdo acessível aos pacientes**

A maioria dos pacientes que recebeu a revista em quadrinhos "Falando sobre Malária" a descreveu como "boa", "ótima" e "bem explicada", pois continha informações relevantes sobre diagnóstico e tratamento. Também foi valorizada a ilustração de métodos para prevenir a malária. Todos os pacientes entrevistados guardaram o material e mostraram durante a entrevista.

"[...] ela [a história em quadrinhos] explica os sintomas, qual é o sintoma da malária, as reações que ela causa, a urina, dor de cabeça, febre. [...] quando a pessoa sente esses sintomas, deve ir ao médico ou um posto avançado de malária [...] Achei legal, porque lá você pode ler e vai ver os sintomas, porque às vezes a gente tem alguma coisa e não sabe o que é. Já conheço os sintomas da malária, por isso não vou mais ao médico. Vou direto ao posto avançado de malária [...]" (Paciente 26, Manaus).

### **O Cartão de malária como facilitador para profissionais e pacientes**

A maioria dos profissionais de saúde das unidades de baixa complexidade relatou que o cartão da malária facilita a rotina de trabalho, pois contém informações necessárias como: tratamento, resultado do G6PD, última malária e dia do retorno para consulta médica. No entanto, eles relatam que alguns pacientes perdem ou danificam esse cartão, o que dificulta a captação de informações antigas em casos de infecções múltiplas.

"No cartão colocamos os dados do paciente, malária atual, resultado do G6PD e hemoglobina [...]. Eles já vêm com o cartão, porque eles fazem o teste na cidade, então nesse caso a gente não precisa fazer o G6PD de novo [...]. É importante, é útil. Com o cartão, a gente não precisa mais picar o dedo do paciente" (Participante 40, profissional de saúde, Porto Velho).

Os pacientes, especialmente aqueles que vivem em áreas de alta transmissão e contraem malária de forma recorrente, valorizam o cartão de malária, pois ele contém informações e um histórico sobre seus tratamentos. A maioria dos pacientes não relaciona a cor do cartão ao resultado do teste G6PD ou à possibilidade de tomar TQ.

### **Conclusão**

Os dados coletados na primeira fase do estudo forneceram informações sobre as áreas de melhoria em relação ao treinamento, comunicação e compreensão geral. Isso motivou o emprego de mudanças na metodologia de treinamento para a segunda fase do TRuST, que também se concentrou em sanar dúvidas e reduzir inseguranças sobre a implementação, fortalecendo o engajamento dos profissionais de saúde na comunicação efetiva com os pacientes.

Na segunda fase do estudo QualiTRuST, além de explorar as mesmas áreas de investigação da primeira fase, informações complementares foram coletadas para avaliar qualquer diferença relacionada à prática diária após as mudanças no treinamento do TRuST.

Ao final do estudo, as evidências geradas foram utilizadas na produção de orientações e enquadramentos para melhorar o treinamento no contexto da implementação destas duas ferramentas. Os conhecimentos adquiridos com o

QualiTRuST resultaram em estratégias facilitadoras úteis para o auxílio de possíveis implementações da tafenoquina e do teste STANDARD™ G6PD em outros países endêmicos da malária, colaborando para o enfrentamento e alcance da cura radical desta doença.

Versão preliminar

## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA (dados não publicados, confidencial)

### Análise de custo-efetividade

Esta seção descreve uma análise de custo-efetividade, comparando duas estratégias de tratamento da malária, a saber: a primeira com o uso da tafenoquina após a realização de teste quantitativo de G6PD STANDARD™ da SD Biosensor; a segunda com a terapia vigente no Brasil, que consiste na administração de primaquina durante 7 dias sem testagem prévia de G6PD. Em uma segunda análise, o uso da tafenoquina após testagem quantitativa de G6PD e comparada à primaquina após o mesmo teste, uma vez que recente atualização das diretrizes do tratamento de malária no Brasil, recomenda que caso esteja disponível no serviço de saúde um teste para detecção de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), esse deve ser realizado.

A análise econômica foi realizada por meio de um modelo do tipo árvore de decisão, incluindo pacientes com diagnóstico de malária por *P. vivax* no Brasil. O horizonte temporal adotado foi de 12 meses, na perspectiva do provedor de serviços de saúde (Sistema Único de Saúde - SUS) para o ano de 2020.

A estrutura foi adaptada a partir de um modelo previamente desenvolvido para a Tailândia usando o software estatístico R (57, 58). O modelo foi projetado para pacientes maiores de 16 anos (não há versão pediátrica da tafenoquina disponível no Brasil) infectados por *P. vivax*, sem complicações.

Foram apresentados diferentes caminhos para homens e mulheres a fim de responder às suas diferenças em termos de riscos e desfechos e adotados os seguintes pressupostos:

- As mulheres grávidas não devem ser tratadas com primaquina devido ao status desconhecido de G6PD do feto. Dessa forma, foi presumido que as mulheres saberiam se estariam grávidas e, portanto, o custo do teste de gravidez não foi incluído.
- A deficiência de G6PD foi dividida em dois grupos: grave (<30% de atividade da enzima) e intermediário (30-70% de atividade da enzima).
- Uma vez que as diretrizes brasileiras publicadas em novembro de 2021 permitem que as mulheres lactantes que estão amamentando filhos de mais de um mês sejam tratadas com primaquina, elas foram elegíveis à primaquina.
- Grávidas e lactantes foram excluídas de receber tafenoquina no modelo.
- A eficácia da tafenoquina e da primaquina de baixa dosagem foram consideradas equivalentes.
- A efetividade da primaquina foi presumida como binária: ou o paciente seguia todo o esquema e tinha recorrências associadas com o ciclo completo, ou não seguia o esquema completo e tinha recorrências associadas com o não recebimento da cura radical.

- Na análise de caso base, foi presumido que todos os homens com deficiência de G6PD teriam atividade de G6PD <30%.
- Foi pressuposto que 28% dos homens tinham atividade intermediária de G6PD usando dados da análise final do estudo TRuST para informar essa estimativa.
- A probabilidade de ter um episódio hemolítico grave em pacientes com deficiência elevada de G6PD tratados com a cura radical foi de 3,8% (56).
- Foi presumido que 3,1% dos pacientes com níveis intermediários de G6PD que receberam prescrição da cura radical (excluindo a PQ de 8 doses semanais) teriam um evento hemolítico grave exigindo hospitalização (59). Entre os que exigiriam hospitalização, foi presumido que 1,1% iriam morrer como resultado da hemólise (56).

Foram exploradas as seguintes estratégias de tratamento:

**Estratégia de tafenoquina:** Teste quantitativo de G6PD e prescrição de tafenoquina em dose única às pessoas com atividade de G6PD de pelo menos 70%.

Os pacientes que apresentaram resultados intermediários do teste (30-70% de atividade de G6PD) recebem prescrição de terapia de 7 dias de primaquina não supervisionada (0,5 mg/kg/dia). Pacientes com atividade de G6PD <30% são tratados com 8 doses semanais de primaquina (0,75 mg/kg/dose).

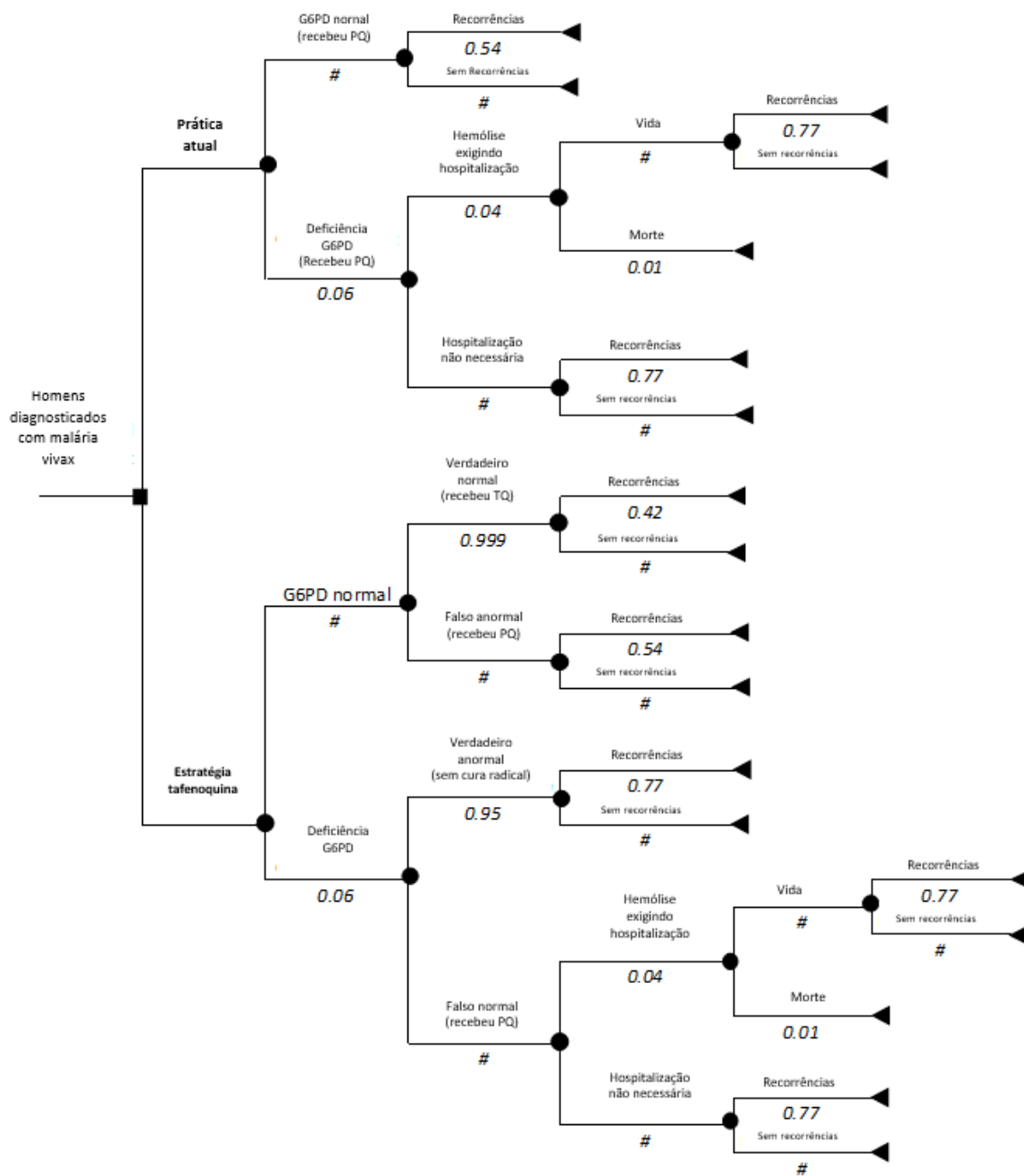
A estratégia de tafenoquina foi comparada com as duas estratégias a seguir em análises distintas:

**Prática atual:** Terapia de 7 dias de primaquina de baixa dosagem (0,5 mg/kg/dia) sem teste de G6PD.

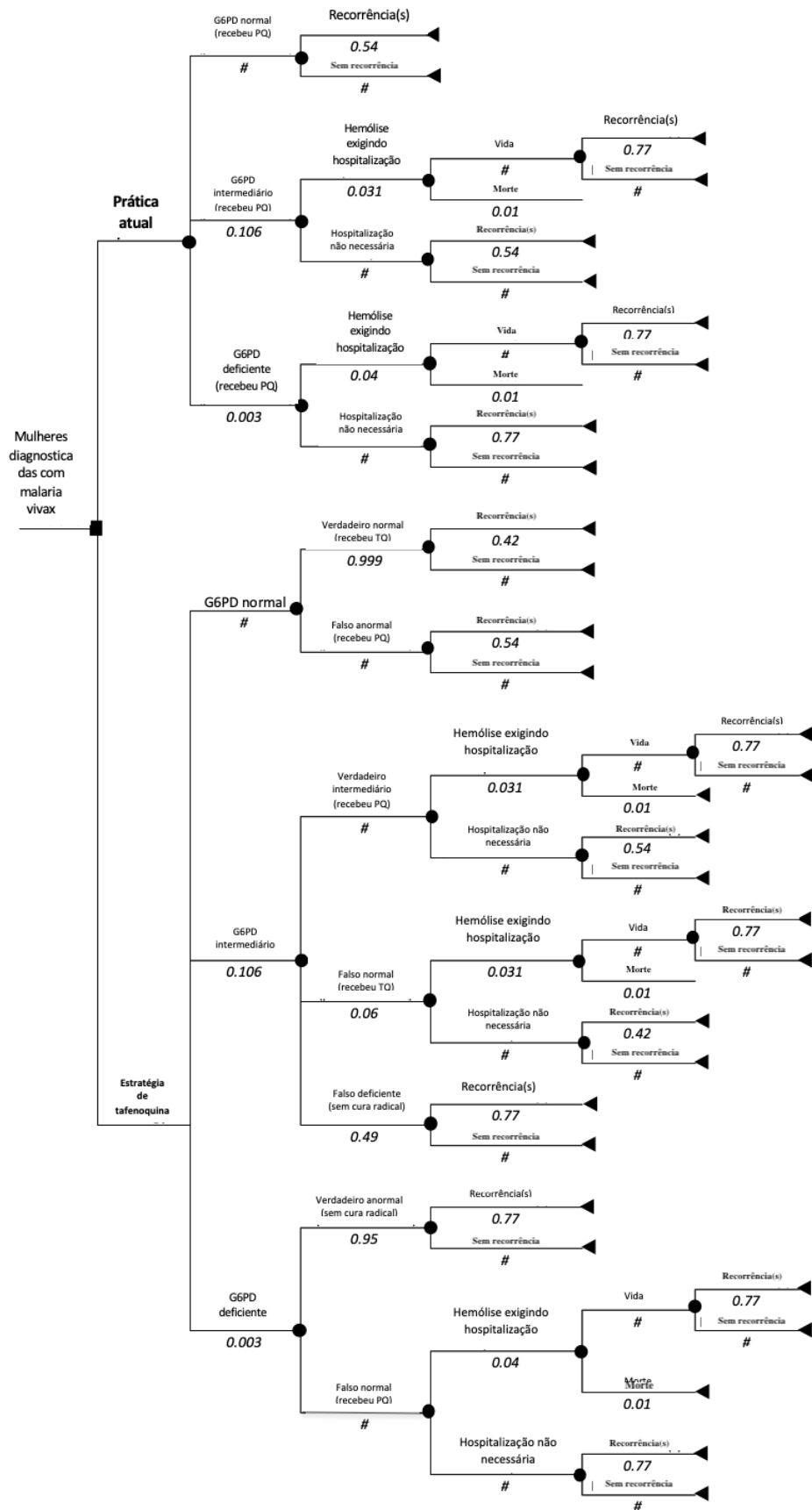
**Estratégia de testagem para primaquina:** Terapia de 7 dias de primaquina de baixa dosagem não supervisionada (0,5 mg/kg/dia) para pacientes com atividade de G6PD  $\geq$ 30% determinada por teste quantitativo de G6PD. Pacientes com atividade de G6PD <30% são tratados com 8 doses semanais de primaquina (0,75 mg/kg/dose).

A análise do caso base calculou o custo dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) evitados para as duas comparações usando uma taxa de desconto de 5%.

As figuras 13 e 14 apresentam a estrutura da árvore de decisão construída considerando homens e mulheres diagnosticados com malária para avaliação das estratégias de tratamento. Especialistas no tratamento da malária foram consultados antes e durante a fase de construção dos modelos. Todos os parâmetros e estruturas foram revisados e validados.



**Figura 13.** Árvore de decisão representando homens diagnosticados com malária comparando cenários da prática clínica atual com a estratégia da tafenoquina



**Figura 14.** Árvore de decisão representando mulheres diagnosticadas com malária comparando cenários da prática clínica atual com a estratégia da tafenoquina

## Descrição dos parâmetros usados no modelo

**Tabela 14.** Parâmetros e fontes de probabilidade do modelo

Parâmetro	Caso base (baixo – alto)	Distribuição	Fontes e notas
Número anual de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> por clínica	55 (1 – 2385)	Normal	(60)
Taxa de desconto do dispositivo quantitativo de G6PD	0,05 (0 – 0,10)	Não modificado na ASP	Ministério da Saúde
Vida útil do dispositivo quantitativo de G6PD, em anos	5 (3 – 10)	Normal	Pressuposto
Proporção de pacientes que aderem ao esquema de 7 dias de primaquina	0,67 (0,54 – 0,84)	Beta	(61) para caso base, (62) para valor baixo, meta-análise de (63, 64, 65) para valor alto
Proporção de pacientes homens com malária vivax	0,61 + 20%	Beta	(66)
Proporção de pessoas que têm ao menos uma recorrência no ano seguinte se tratadas somente com cloroquina	0,77 (0,40 – 0,85)	Beta	(21)
Risco relativo de ter ao menos uma recorrência no ano seguinte se tratado com cloroquina + cura radical em comparação com somente cloroquina	0,55 (0,39 – 0,78)	Lognormal	(21)
Número médio de recorrências naqueles tratados somente com cloroquina que tiveram ao menos uma recorrência	3,8 + 30%	Normal	(21, 67)
Número médio de recorrências naqueles tratados com cloroquina + cura radical que tiveram ao menos uma recorrência	1,7 + 30%	Normal	(21, 67)
Proporção de homens com deficiência grave de G6PD (<30%)	0,056 + 20%	Beta	(68)
Proporção de mulheres com deficiência grave de G6PD (<30%)	0,003 + 20%	Exponencial	Aplicação da equação <i>Heidy-Weinberg</i> à proporção de homens com deficiência grave de G6PD (68).
Proporção de mulheres com atividade intermediária de G6PD (30- 70%)	0,104 + 20%	Beta	Aplicação da equação <i>Heidy-Weinberg</i> à proporção de homens com deficiência grave de G6PD (68).
Sensibilidade do teste quantitativo de G6PD para deficiência grave em homens	0,999 (0,94 – 1,00)	Beta	(69) Embora o estudo tenha encontrado 100% de sensibilidade, ela foi reduzida para 99.9% para permitir erro humano.
Proporção de verdadeiros intermediários que testam com atividade <30% (sem cura radical)	0,49 + 20%	Beta	(69)
Proporção de verdadeiros intermediários que testam com $\geq$ 70% (com prescrição de TQ)	0,06 + 50%	Beta	(69)
Especificidade de teste quantitativo de G6PD	0,95 (0,90 – 0,98)	Beta	(69)
Probabilidade de hemólise exigindo hospitalização se G6PD (atividade <30%) e prescrição de cura radical	0,038 (0,015 – 0,061)	Beta	[56] Caso base no ponto médio entre valores baixos e altos.
Probabilidade de hemólise se G6PD for intermediária (atividade 30 - 70%) e com prescrição de cura radical	0,031 (0,001 – 0,038)	Exponencial	(59)

Parâmetro	Caso base (baixo – alto)	Distribuição	Fontes e notas
Mortalidade devido a hemólise se G6PD e com prescrição de cura radical	0,03 (0,01 – 0,05)	Beta	(56)
Proporção de mulheres grávidas	0,023 + 20%	Beta	(70)
Proporção de mulheres lactantes	0,06 + 20%	Beta	Estudo TRUST

ASP = análise de sensibilidade probabilística

## Medidas de efetividade

### 1) Cura radical

A efetividade da cura radical foi calculada usando a eficácia da cura radical com um ensaio clínico que avaliava o risco de recorrência durante seis meses em pacientes tratados com cloroquina mais 14 dias de primaquina supervisionada para cada episódio de *P. vivax* (0,25 mg/kg/dia) comparada com aqueles tratados com tafenoquina (300 mg) (21). No total, 77% das pessoas tratadas somente com cloroquina tiveram pelo menos uma recorrência, e o risco relativo após a cura radical foi de 0,55. A eficácia da primaquina depende da dose total recebida. Como a terapia com primaquina no ensaio era supervisionada, a eficácia representa uma adesão total ao esquema. Um estudo de adesão a um esquema de 7 dias no Brasil mostrou que somente 67% dos pacientes tomaram todas as suas doses de primaquina, conforme apresentado na descrição dos parâmetros usados no modelo – tabela 14, acima (61).

Para cada recorrência, o custo e o valor de DALY usado foram obtidos de episódios clínicos, episódios de malária grave e episódios que resultaram em morte, que foram ponderados proporcionalmente. A probabilidade de a malária por *P. vivax* foi derivada de uma meta-análise de estudos clínicos usando os casos com anemia grave; outros sintomas causados pela malária por *P. vivax* grave não foram incluídos (71). A Tabela 15 mostra o impacto das estratégias nos pacientes com base no seu status de G6PD e no resultado do teste.

**Tabela 15.** Aplicação da cura radical e desfechos do tratamento em termos de recorrências por status de G6PD para cada estratégia.

Status de G6PD	Resultado do teste	Hemólise grave exigindo hospitalização	Prática atual	Estratégia de testagem para primaquina	Estratégia de tafenoquina	
Deficiência grave de G6PD (atividade <30%)	Verdadeiro anormal	Sim	CQ	CQ	MR	
		Não				
	Falso intermediário	Sim		CQ	CQ	CQ
		Não				
Deficiência intermediária de G6PD (atividade 30-70%)	Classificado corretamente com atividade 30-70%	Sim	CQ	CQ	CQ	
		Não	MR	MR	MR	
	Classificado incorretamente como G6PD normal	Sim	CQ	CQ	TQ	
		Não	MR	MR	TQ	
	Classificado incorretamente com	Sim	CQ	MR	MR	
		Não	MR			

Status de G6PD	Resultado do teste	Hemólise grave exigindo hospitalização	Prática atual	Estratégia de testagem para primaquina	Estratégia de tafenoquina
	deficiência grave de G6PD				
G6PD normal (atividade $\geq 70\%$ )	Verdadeiro normal	N/D	MR	MR	TQ
	Falso anormal	N/D		MR	

LEGENDA: (CQ = efetividade de cloroquina, TQ = efetividade de tafenoquina, MR = resultado misto de CQ e primaquina ponderada por adesão). Observe que foi presumido que os que recebem PQ e tiveram deficiência grave de G6PD ou tiveram um evento hemolítico grave precisando de hospitalização com deficiência intermediária de G6PD não concluíram seu ciclo de PQ, portanto tiveram o desfecho de recebimento de CQ.

## 2) DALY

Foram usados como medida de efetividade os anos de vida perdidos, ajustados por incapacidade (DALYs). Os pesos dos DALYs foram obtidos no Global Burden of Disease Study de 2017 para malária e anemia (72). Esses pesos foram combinados com os pressupostos sobre a duração da doença (57) e as tabelas de vida sobre mortalidade no Brasil (28). A carga dos DALYs para cada estratégia incluía o episódio inicial e quaisquer eventos hemolíticos graves associados com o tratamento. As recorrências ponderadas pela gravidade da doença (clínica ou grave) e pela mortalidade também foram incluídas. A Tabela 16 mostra os parâmetros usados nos cálculos dos DALYs.

**Tabela 16.** Parâmetros e fontes do modelo para os anos de vida ajustados por incapacidade

Parâmetro	Caso base (baixo, alto)	Distribuição	Fontes e notas
Hospitalização causada por <i>P. vivax</i> grave (para recorrências)	0,03 + 50%	Beta	(73)
Mortalidade causada por <i>P. vivax</i> (para recorrências)	0,0003 (0 – 0,0005)	Beta	(73) com faixa presumida
Duração da incapacidade para malária clínica, em dias	3 (1 – 7)	Beta	Pressuposto
Duração da incapacidade para malária grave, em dias	7 (3 – 10)	Beta	Pressuposto
Duração da incapacidade por anemia causada por malária clínica, em meses	1 (0,5 – 2)	Beta	Pressuposto
Duração da incapacidade por anemia causada por malária grave, em meses	3 (1 – 6)	Beta	Pressuposto
Peso da incapacidade para malária clínica	0,051 (0,032 – 0,074)	Gama	(72)
Peso da incapacidade para malária grave	0,133 (0,088 – 0,190)	Gama	(72)
Peso da incapacidade para anemia moderada causada por malária vivax	0,052 (0,034 – 0,076)	Gama	(72)
Peso da incapacidade para anemia grave causada por malária grave ou hemólise	0,149 (0,101 – 0,209)	Gama	(72)
Expectativa de vida para homens entre 25-29 anos no Brasil	48,9 + 20%	Gama	(74)
Expectativa de vida para mulheres entre 15-19 anos no Brasil	52 + 20%	Gama	(74)

## Custos

Os custos de produtos e prestação de serviços foram obtidos na região do Amazonas e estão relatados em reais brasileiros de 2020 (R\$):

- Custo de testagem de G6PD com um teste quantitativo:** incluíram o custo do dispositivo, uma coleta de sangue adicional, uma tira para teste, garantia de qualidade alta e baixa (administrada mensalmente) e custos de treinamento;
- Custo de treinamento para o teste quantitativo:** incluíram o aluguel da sala, o tempo do pessoal, artigos de papelaria e alimentação. O total chegou a R\$ 298 por unidade (R\$ 149 por pessoa com duas pessoas treinadas por unidade). Os custos de treinamento foram divididos pelo número de pacientes por unidade de saúde;
- Custo de hospitalização:** para episódios hemolíticos graves dos pacientes, incluindo o custo de transfusão para aqueles que precisassem;
- Custos de recorrências:** incluem testes de diagnóstico, medicamentos e custos clínicos para o número de recorrências (ponderado pela proporção de casos graves). Para a *estratégia de tafenoquina* e a *estratégia de testagem para primaquina*, foi presumido que a testagem de deficiência de G6PD seria necessária para cada recorrência.

**Tabela 17.** Parâmetros e fontes de custos do modelo. Todos os custos estão listados em reais brasileiros de 2020.

Parâmetro	Caso base (baixo – alto)	Distribuição	Fontes e notas
Episódio hemolítico que exige hospitalização	445,97 (254,26 – 637,38)	Gama	(60)
Recorrência grave de <i>P. vivax</i>	302,63 (264,97 – 340,28)	Gama	(60)
Tratamento com primaquina (esquema totalmente de baixa dosagem)	2,2	Não modificado em análises de sensibilidade	Ministério da Saúde
Tratamento com primaquina (8 doses semanais)	3,8	Não modificado em análises de sensibilidade	Ministério da Saúde
Tratamento com tafenoquina	9,2 (7,3 – 10,8)	Gama	Pressuposto da CMED - PMVG 18%, 0% e do TRuST (ICMS 4%)
Episódio inicial e recorrência clínica de <i>P. vivax</i>	37 (19 – 56)	Gama	(75)
Leitor do teste semiquantitativo de G6PD	3158 (1913 – 3509)	Gama	Pressuposto do distribuidor do teste
Tira para teste semiquantitativo de G6PD	34 (21 – 42)	Gama	Pressuposto do distribuidor do teste
Garantia de qualidade do teste semiquantitativo	32 (19- 50)	Gama	Pressuposto do distribuidor do teste
Custo por profissional da saúde treinado por ano	298 + 50%	Gama	Estudo TRuST. Presume 2 profissionais de saúde por unidade, dividido pelo número de pacientes por ano.
Custo da coleta de sangue	3,3 + 50%	Gama	Estudo SAFEPRIM (55). Inclui o tempo do pessoal desde a coleta de sangue até o

resultado de G6PD, bisturi, luvas, algodão hidrófilo, recipiente para agulhas e álcool.

**Tabela 18.** Resultados de custos do caso base por pessoa em reais brasileiros de 2020, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) e razões de incrementais de custo-efetividade (RCEI)

Estratégia	Custos	Custo incremental	DALYs	DALYs evitados	RCEI
<b>Primeira comparação</b>					
<i>Prática atual</i>	R\$76	base	0,0	base	base
<i>Estratégia de tafenoquina</i>	R\$198	R\$122	0,014	0,008	R\$14.934
<b>Segunda comparação</b>					
<i>Estratégia de testagem para primaquina</i>	R\$263	base	0,022	base	base
<i>Estratégia de tafenoquina</i>	R\$198	R\$-66	0,014	0,008	c/ domínio

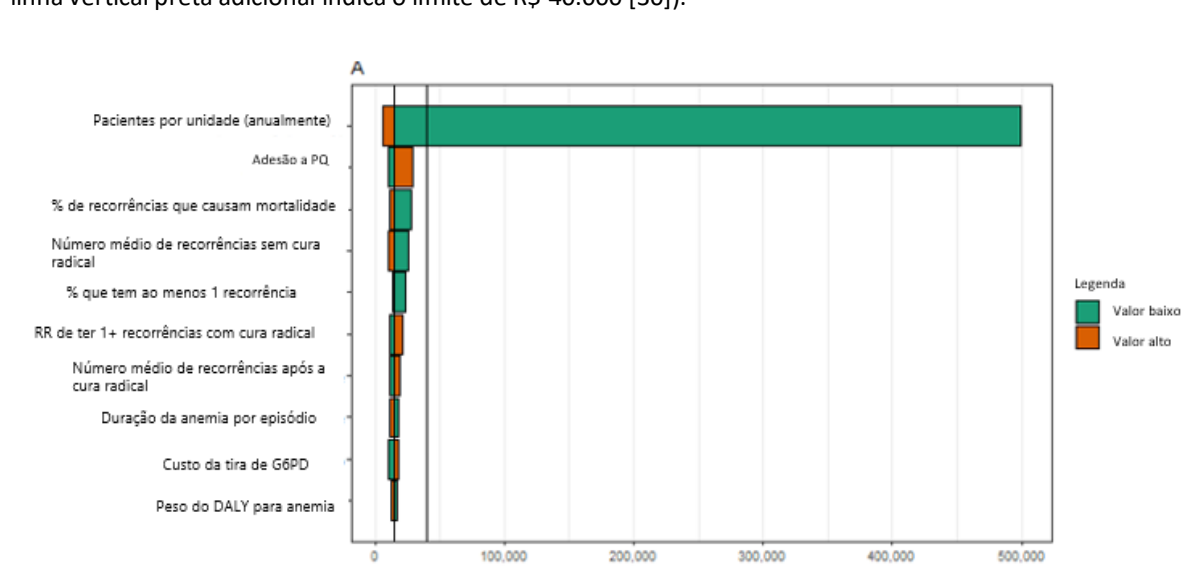
Na análise de caso base, a *estratégia de tafenoquina* custou R\$ 122 a mais que a prática atual e R\$ 66 a menos que a *estratégia de testagem para primaquina* (Tabela 18). A *estratégia de tafenoquina* evitou 0,008 DALYs a mais do que as duas comparações. O RCEI para a comparação com a *prática atual* foi de R\$ 14.934, bem abaixo do limite da disposição a pagar de R\$ 40.000 (30). Como a *estratégia de tafenoquina* evitou DALYs e também economizou custos em comparação com a *estratégia de testagem para primaquina*, ela apresenta dominância e o RCEI não foi calculado.

#### Análise de sensibilidade determinística

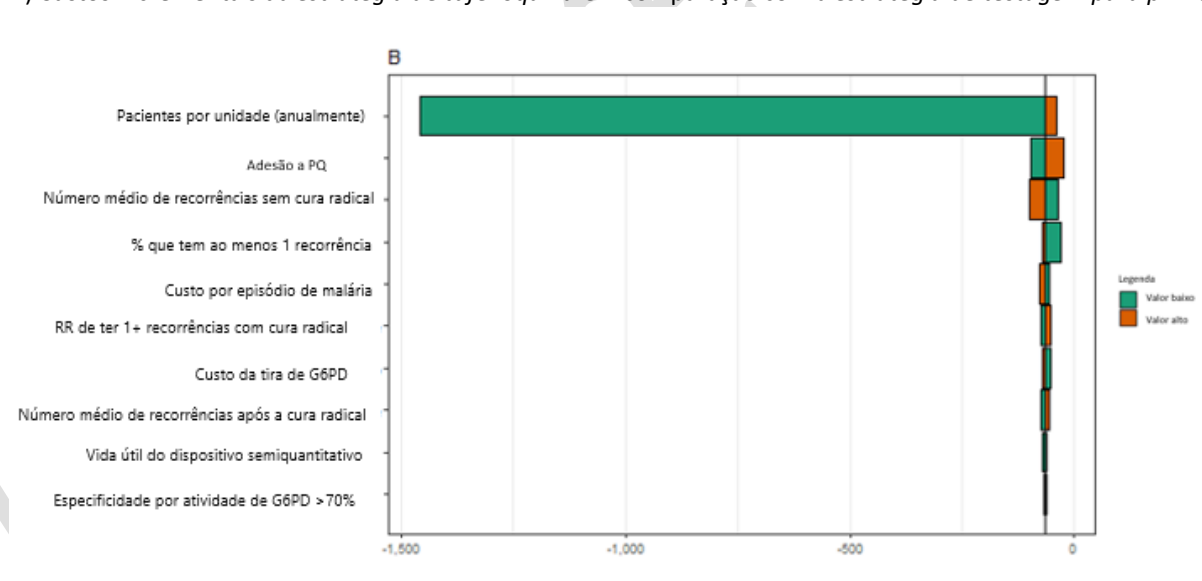
Foi realizada a análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) sobre o RCEI comparando a *estratégia de tafenoquina* com a *prática atual* (Figura 15a) e a *estratégia de tafenoquina* com a *estratégia de testagem para primaquina*, a variável que impactou os resultados quanto aos custos, foi o número de pacientes por unidade de saúde. Além disso, foi realizada a análise de sensibilidade unidirecional nos custos e nos DALYs evitados separadamente. Na comparação com a *prática atual*, o RCEI (Razão de custo efetividade incremental) aumentou para R\$ 500.000 quando a unidade de saúde tratou apenas um paciente com malária vivax. Para todos os parâmetros, a análise de sensibilidade unidirecional demonstrou que o RCEI permaneceria abaixo de R\$ 40.000, indicando que a *estratégia de tafenoquina* permaneceria muito custo-efetiva.

**Figura 15.** Diagramas de Tornado dos dez parâmetros com maior impacto a partir das análises de sensibilidade unidirecionais

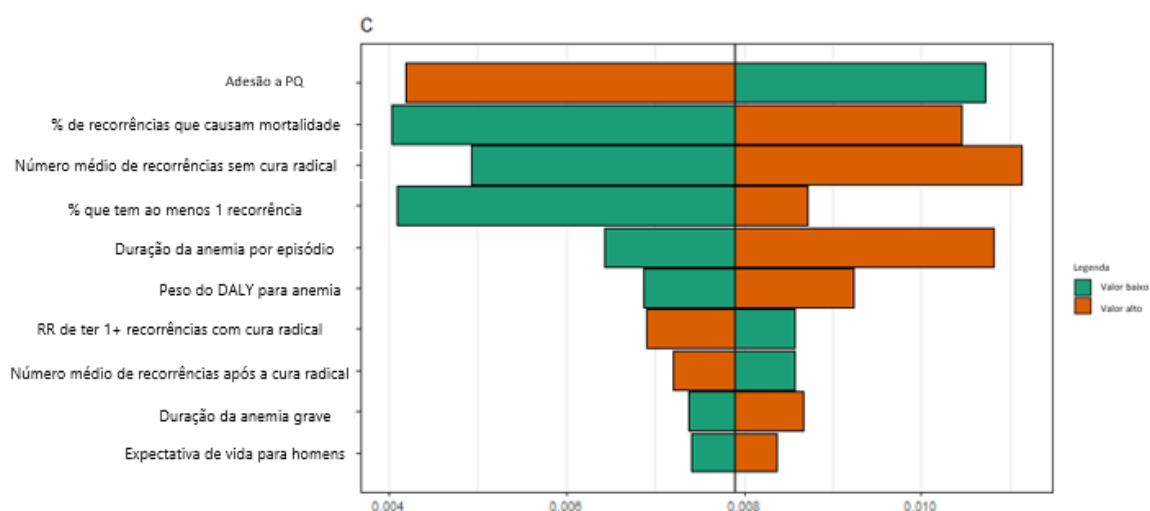
A) Razão de custo efetividade incremental (RCEI) da *estratégia de tafenoquina* em comparação com a *prática atual* (a linha vertical preta adicional indica o limite de R\$ 40.000 [30]).



B) Custos incrementais da *estratégia de tafenoquina* em comparação com a *estratégia de testagem para primaquina*.



C) DALYs evitados da *estratégia de tafenoquina* em comparação com a *estratégia de testagem para primaquina*.



Outros parâmetros que tiveram um grande impacto na comparação da *estratégia de tafenoquina* com a *prática atual* incluíram: adesão à primaquina, a proporção de recorrências por *P. vivax* que causam mortalidade, o número médio de recorrências (tanto após a cura radical como sem a cura radical) e o risco relativo de ter pelo menos uma recorrência após a cura radical. Esses parâmetros também tiveram um grande impacto na comparação da *estratégia de tafenoquina* com a *estratégia de testagem para primaquina*.

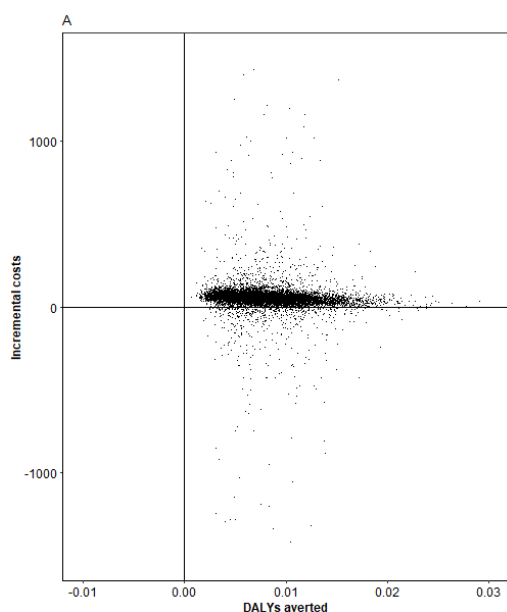
Em uma análise de cenários, utilizando dados do estudo TRuST, onde encontra-se que 28% dos homens tinham deficiência intermediária de G6PD, o RCEI aumentou de R\$ 14.934 para R\$ 19.450 na comparação entre a *estratégia de tafenoquina* e a *prática atual* devido a pequenos aumentos nos custos incrementais e diminuições nos DALYs evitados (Tabela 19). Quando a taxa de desconto não foi considerada (reduzida a 0) para avaliar os custos e benefícios futuros de forma equivalente aos atuais, a comparação entre o RCEI da *estratégia de tafenoquina* e da *prática atual* diminuiu para R\$ 7.161. Ao aplicar uma taxa de desconto de 10%, o RCEI aumentou para R\$ 20.024. Quando as modificações acima foram aplicadas à *estratégia de testagem para primaquina*, ela permaneceu dominada pela *estratégia de tafenoquina*. Os resultados sem desconto da comparação entre a *estratégia de tafenoquina* e a *estratégia de testagem para primaquina* foram economias de custos de R\$ 64 e 0,016 DALYs evitados. Quando foi aplicado o desconto de 10% aos resultados, as economias de custos foram de R\$ 67 e 0,006 DALYs evitados.

**Tabela 19.** Razão de custo efetividade incremental (RCEI) para o caso base (desconto de 5%), desconto de 0% e desconto de 10% nos resultados por pessoa em reais brasileiros de 2020 para a comparação entre a prática atual e a estratégia de tafenoquina.

Estratégia	Caso base	Desconto de 0%	Desconto de 10%
<i>Prática atual</i>	base	base	base
<i>Estratégia de tafenoquina</i>	R\$ 14.934	R\$ 7.161	R\$ 20.024

## Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP)

As distribuições de probabilidade utilizadas no modelo possibilitaram realizar uma análise de sensibilidade probabilística, por meio da simulação de monte carlo de 2ª ordem, em que o modelo foi simulado em 10.000 iterações de amostras. Nesta análise é possível observar no gráfico de dispersão (figura 16) que a maioria dos resultados se concentram no quadrante superior direito, indicando maior custo e maior eficácia, representada por DALY's evitados, da estratégia da tafenoquina em comparação com a prática atual.



**Figura 16.** Análise de sensibilidade probabilística das simulações na comparação entre a estratégia da tafenoquina e a prática atual

Os resultados médios da ASP (Tabela 20) foram similares aos do caso base (Tabela 19). Para os cenários que incluíram testagem quantitativa de G6PD, os custos médios da ASP foram mais altos do que os do caso base, refletindo as amplas faixas usadas para os parâmetros de custos correspondentes. Para a primeira comparação, a *estratégia de tafenoquina* evitou DALYs sistematicamente enquanto os intervalos de confiança de 95% para os custos incluíram valores inferiores a 0, indicando que tem potencial para economia de custos. Para a segunda comparação, a *estratégia tafenoquina* economizou custos (ou teve custos mais ou menos equivalentes aos da *estratégia de testagem para primaquina*) e evitou DALYs em todas as iterações do modelo.

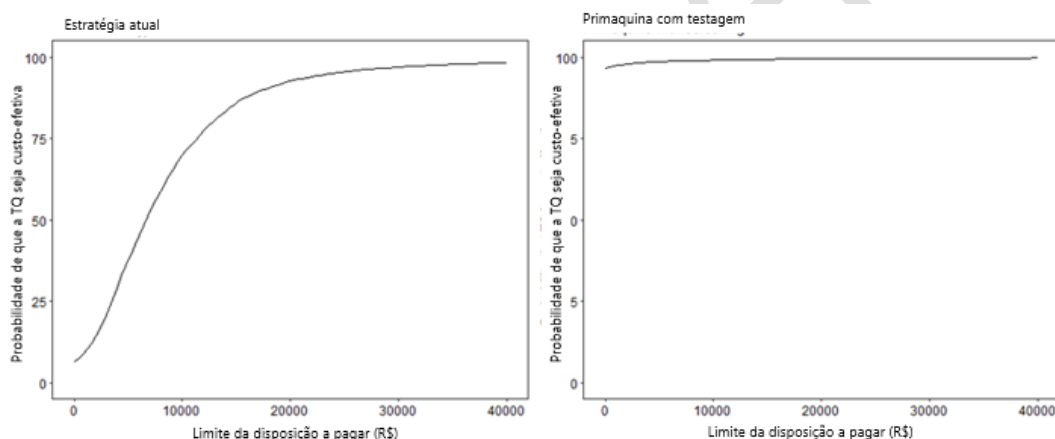
**Tabela 20.** Resultados médios incluindo intervalos de confiança de 95% da análise de sensibilidade probabilística

Estratégia	Custos	Custos incrementais	DALYs	DALYs evitados	RCEI
<b>Primeira comparação</b>					
<i>Prática atual</i>	75 (37 - 129)	base	0,022 (0,011, 0,040)	base	base
<i>Estratégia de tafenoquina</i>	125	50	0,014	0,008	7918

Estratégia	Custos	Custos incrementais	DALYs	DALYs evitados	RCEI
	(20 - 250)	(-57, 170)	(0,007, 0,026)	(0,003, 0,016)	(-6971, 32.741)
<b>Segunda comparação</b>					
<i>Estratégia de testagem para primaquina</i>	165 (21 - 335)	Base	0,022 (0,010, 0,040)	base	base
<i>Estratégia de tafenoquina</i>	125 (20 - 250)	-39 (-107, 4)	0,014 (0,007, 0,026)	0,008 (0,003, 0,016)	c/ domínio

A análise de sensibilidade probabilística ainda mostrou por meio da curva de aceitabilidade que a *estratégia de tafenoquina* teve uma probabilidade de 98,3% de ser custo-efetiva em um limite de disposição a pagar de R\$ 40.000 nas duas comparações (Figura 17). Como a estratégia de testagem para primaquina também teve custos maiores devido à testagem quantitativa de G6PD, a estratégia de tafenoquina teve uma alta probabilidade de ser custo-efetiva em um limite mais baixo do que a comparação com a *prática atual*.

**Figura 17.** Curvas de aceitabilidade para a estratégia de tafenoquina em comparação com A) prática atual e B) estratégia de testagem para primaquina.



## Conclusão

Em comparação com o uso atual da primaquina sem testagem de G6PD, os resultados do modelo sugerem que a prescrição de tafenoquina aos pacientes com testagem de G6PD normal será custo-efetiva no Brasil. Isso é atribuído a reduções nos eventos hemolíticos e melhorias na efetividade da cura radical por meio do tratamento de dose única. Quando comparada à primaquina (baixa dosagem de 0,5 mg/kg por 7 dias) após teste semiquantitativo de G6PD, tafenoquina mostrou ser uma tecnologia *cost saving*, uma vez que sua implementação pode resultar em benefício financeiro ao melhorar resultados de saúde. Isso se deve a melhorias na efetividade da cura radical por meio do tratamento de dose única, embora o custo do tratamento com tafenoquina não seja substancialmente mais alto do que

o com primaquina no Brasil. Para unidades de saúde que têm um número muito pequeno de pacientes por *P. vivax*, é provável que a testagem de deficiência de G6PD antes do tratamento com a cura radical não seja custo-efetiva.

Versão preliminar

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (dados não publicados, confidencial)

O modelo de impacto orçamentário do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e do esquema terapêutico que inclui a tafenoquina em dose única para os pacientes elegíveis seguiu as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Ademais, incorporou um conjunto de métodos estatísticos e de validação do modelo a fim de se pautar também nas boas práticas recomendadas na literatura para realização de estudos desta natureza (76, 77).

### Perspectiva da análise

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é a do SUS, financiador no âmbito federal do diagnóstico e tratamento da malária.

### Horizonte temporal

O modelo da análise de impacto orçamentário foi desenvolvido para o período de cinco anos (ano 1 ao ano 5).

### Comparadores e cenários

A partir da disponibilidade do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e do tratamento com a tafenoquina, dois cenários foram elaborados: o primeiro referiu-se ao cenário alternativo com a disponibilidade de tafenoquina e rastreamento da atividade de G6PD, prevendo a probabilidade de ser detectada a deficiência, a atividade intermediária ou normal (69); o segundo cenário, adotado como referência (cenário de referência), considera um contexto sem rastreamento de deficiência de G6PD, com a probabilidade do paciente ter atividade normal ou ter deficiência.

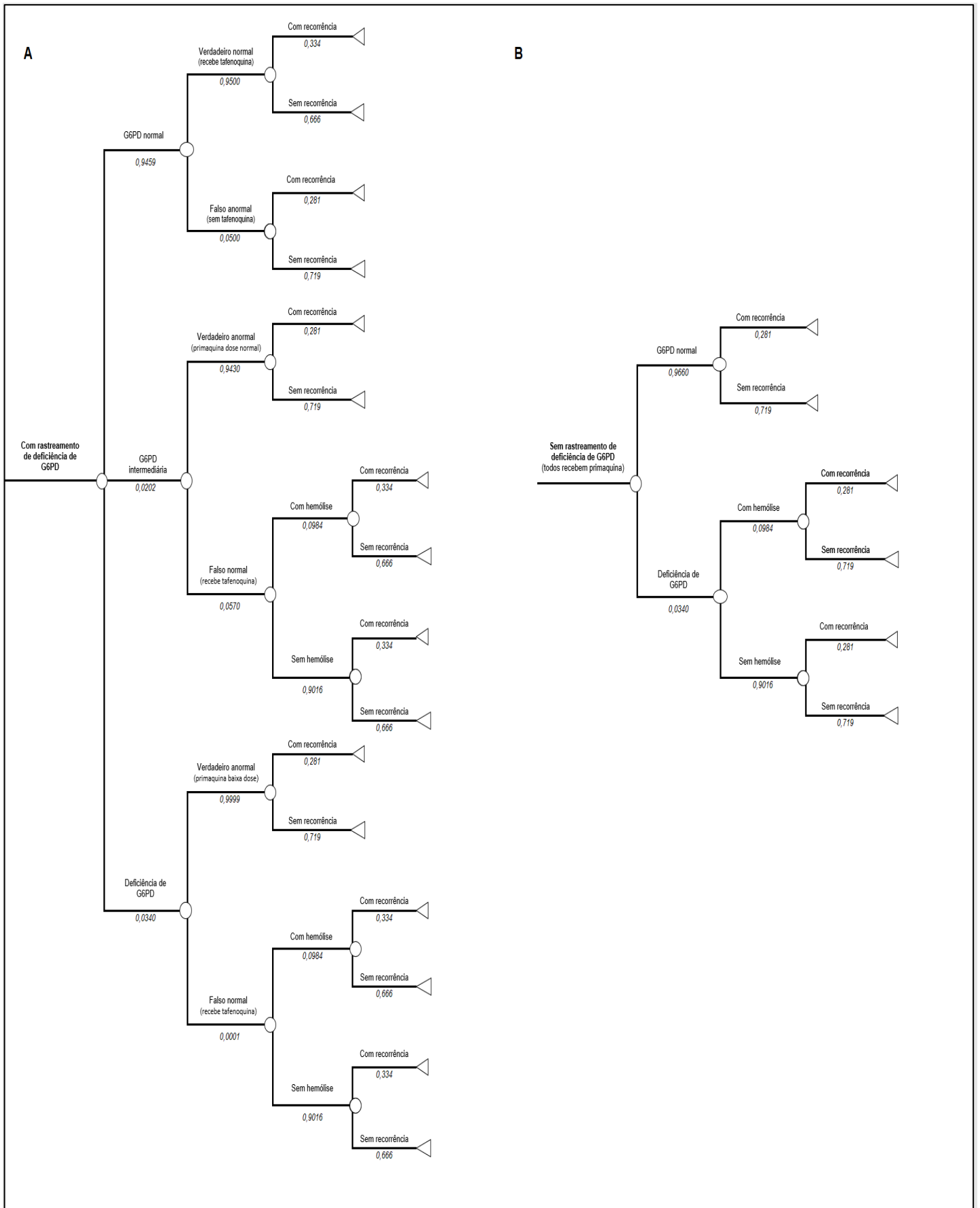
### Esquemas terapêuticos para o tratamento da malária por *P. Vivax*

- **Cenário de referência:** cloroquina 150 mg + primaquina de 15 mg (sem realizar o teste quantitativo STANDARD™ G6PD). Na presença de deficiência de G6PD, o paciente recebe apenas primaquina em baixa dose (1).
- **Cenário alternativo:** cloroquina 150 mg + tafenoquina 150 mg após realização do teste quantitativo STANDARD™ G6PD. Na confirmação de deficiência de G6PD, o paciente recebe apenas primaquina em baixa dose (1). Indivíduos com atividade intermediária de G6PD recebem o tratamento com primaquina em doses normais.

### Modelo de análise de impacto orçamentário

Foi elaborado um modelo analítico, do tipo árvore de decisão, que incluiu parâmetros clínicos, de efetividade, segurança e de custos do diagnóstico e tratamento da infecção por *P. vivax*, tendo como caso base um cenário de incorporação das duas tecnologias. A partir da disponibilidade e resultado da atividade de G6PD - normal, intermediária ou deficiente -, definiu-se o esquema terapêutico com tafenoquina ou primaquina de acordo com o cenário em análise, bem como a probabilidade de recorrência e o risco de hemólise (nos casos falso negativos) ao longo do horizonte temporal (Figura 18).

Os valores dos parâmetros adotados no modelo são apresentados na Tabela 21 e o modelo completo com a árvore de decisão, resultados, fórmulas matemáticas e análise de sensibilidade pode ser consultado na planilha do Microsoft Excel® disponibilizada com este documento.



**Figura 18.** Modelo de árvore de decisão de acordo com A) Cenário alternativo: disponibilidade do teste quantitativo STANDARDTM G6PD e tafenoquina e B) Cenário de referência: sem o teste quantitativo STANDARDTM G6PD e a tafenoquina.

**Tabela 21.** Parâmetros do modelo de análise de impacto orçamentário – teste quantitativo STANDARD™ G6PD e tafenoquina

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Probabilidade da deficiência atividade de G6PD	3,40%	2,62%	4,33%	Zobrist 2021
Probabilidade da atividade intermediária de G6PD	2,02%	1,43%	2,76%	Zobrist 2021
Probabilidade de recorrência com primaquina	33,94%	19,97%	47,91%	Llanos-Cuentas, 2019 (South America meta-analysis)
Probabilidade de recorrência com tafenoquina	32,88%	22,47%	43,28%	Llanos-Cuentas, 2019 (South America meta-analysis)
Número médio de recorrências em 1 ano	1,1340	0,9206	1,3830	Taylor, 2019
Especificidade do teste G6PD (>70% atividade)	97,80%	97,00%	98,50%	Zobrist 2021
Sensibilidade do teste para deficiência de G6PD grave (<30% atividade)	100,00%	93,80%	100,00%	Zobrist 2021
Sensibilidade do teste G6PD intermediário (70% atividade limite)	94,30%	80,80%	99,30%	Zobrist 2021
Probabilidade de hospitalização após uso de PQ/TQ com deficiência de G6PD (com hemólise)	9,84%	8,07%	11,86%	Brito-Sousa, 2019 (estimado)
Probabilidade de hospitalização após uso de PQ/TQ sem deficiência de G6PD (sem hemólise)	2,14%	1,97%	2,31%	Brito-Sousa, 2019 (estimado)
Tafenoquina 150mg (custo unitário)	R\$ 4,60	R\$ 3,67	R\$ 5,40	CMED - PMVG 18%, 0% e TRUST (ICMS 4%) respectivamente
Analizador do teste para G6PD	R\$ 3.157,60	R\$ 1.912,50	R\$ 3.508,80	Distribuidor do equipamento

**Continuação da Tabela 21**

Preço da tira para o teste de G6PD	R\$ 34,42	R\$ 20,85	R\$ 41,85	Distribuidor do equipamento
Controle de qualidade do teste (valor unitário)	R\$ 31,58	R\$ 19,13	R\$ 49,85	Distribuidor do equipamento
Número total de equipamentos necessários (leitores de G6PD)	1.704	1.595	2.164	DATASUS (SIVEP Malária 2019)
Número equipamentos de reserva (leitores de G6PD) - %	5%	0%	10%	DATASUS (SIVEP Malária 2019)
Número de controles por ano	4	2,00	12,00	Nota Técnica 7/2022 - CONITEC
Perda de testes	10%	0%	25%	Pressuposto
Custo da hospitalização (com hemólise)	R\$ 445,97	R\$ 254,26	R\$ 637,68	DATASUS (SIVEP Malária 2019)
Custo da hospitalização (sem hemólise)	R\$ 302,63	R\$ 264,97	R\$ 340,28	DATASUS (SIVEP Malária 2019)
Número equipamentos (leitores de G6PD) - ano 1	602	564	812	Pressuposto
Número equipamentos (leitores de G6PD) - ano 2	684	627	791	Pressuposto
Número equipamentos (leitores de G6PD) - ano 3	241	228	240	Pressuposto
Número equipamentos (leitores de G6PD) - ano 4	177	176	321	Pressuposto
Número equipamentos (leitores de G6PD) - ano 5	-	-	-	Pressuposto
Cloroquina 150 mg (custo unitário)	R\$ 0,07	-	-	Ministério da Saúde (último preço de aquisição)
Primaquina 15 mg (custo unitário)	R\$ 0,16	-	-	Ministério da Saúde (último preço de aquisição)
Artesunato 100mg + Mefloquina 200mg (custo unitário)	R\$ 0,59	-	-	Ministério da Saúde (último preço de aquisição)
Pilhas AAA (4 unidades por aparelho)	R\$ 8,56	-	-	Compras governamentais
Insumos por cada teste (luva, pipeta <i>pasteur</i> e filme)	R\$ 1,13	-	-	Banco de Preços em Saúde - base SIASG
Número equipamentos total (leitores de G6PD)	1.789	-	-	DATASUS (SIVEP Malária 2019)
Custo de treinamento por unidade	R\$ 298,00	-	-	Estudo TRuST

**Continuação da Tabela 21**

Custo das tiras para o teste de G6PD (preço e adição de perdas)	R\$	37,86	-	-	Distribuidor do equipamento
Custo do tratamento medicamentoso da malária por <i>P. vivax</i>	R\$	4,09	-	-	-
Custo do tratamento medicamentoso da malária por <i>P. vivax</i> com deficiência de G6PD	R\$	8,62	-	-	-
Custo do tratamento medicamentoso da malária por <i>P. vivax</i> com tafenoquina	R\$	9,89	-	-	Estimado
Custo do tratamento medicamentoso da recorrência	R\$	10,34	-	-	Estimado

## Tratamento de malária

Os esquemas terapêuticos apresentados seguiram o Guia de Tratamento da Malária do Brasil de 2020, as recomendações da Conitec e informações da bula do fabricante da tafenoquina (1,78).

## Tratamento para recorrência entre 5 e 60 dias

Considerou-se a probabilidade de recorrência por primaquina a partir dos resultados de uma meta-análise com estudos realizados em países da América do Sul (22). Assumiu-se que número médio de recorrência anuais seria o mesmo para o esquema terapêutico com primaquina e tafenoquina (79).

O esquema terapêutico preconizado ao paciente com diagnóstico de malária por *P. vivax* do dia 5 ao dia 60, após início de tratamento, devido provavelmente à falha da cloroquina ou da primaquina, ou de ambos:

- 1º ao 3º dia – 02 (dois) comprimidos (artesanato 100mg+ mefloquina 200mg) + 03 (três) comprimidos de primaquina 15 mg.
- 4º ao 14º dia – 03 (três) comprimidos primaquina 15 mg

## Tratamento com baixa dose de primaquina

Tratamento semanal de primaquina (0,75mg/Kg/semana) para malária por *P. vivax* com deficiência de G6PD (atividade enzimática abaixo de 30%):

- 1º dia – 04 (quatro) comprimidos de cloroquina 150 mg + 03 (três) comprimidos de primaquina de 15 mg
- 2º e 3º dias – 03 (três) comprimidos de cloroquina 150 mg+ 03 (três) comprimidos de primaquina 15 mg
- Tratamento semanal iniciado a partir do 4º dia – 05 (cinco) comprimidos de primaquina 15 mg (total 8 semanas)

## Tratamento de malária por *P. vivax* com tafenoquina

A tafenoquina está indicada para indivíduos sem deficiência da enzima G6PD. O tratamento foi estimado a partir do preconizado em bula do fabricante:

- 1º dia – 04 (quatro) comprimidos cloroquina 150 mg
- 2º e 3º dias – 03 (três) comprimidos cloroquina 150 mg
- 1º ou 2º dia de cloroquina – 02 (dois) comprimidos tafenoquina 150 mg (dose única).

## Estimativa da população elegível à realização do teste quantitativo STANDARD G6PD e ao esquema terapêutico com tafenoquina

As estimativas foram obtidas a partir de projeções dos dados registrados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária). Para tanto, foram adotados métodos estatísticos baseados em modelos de predição, descritos a seguir.

## Previsão do número de casos diagnosticados de malária *P. vivax*

Com o objetivo de prever o número de casos confirmados de malária (*P. vivax*) em 5 anos, utilizou-se os dados da série de casos notificados de malária por trimestre de infecção para cada uma das nove UF. Os dados foram obtidos no SIVEP-Malária e foi considerada uma série temporal no período de 2009 a 2020. A análise estatística foi realizada no software R, versão 4.0.3 (58). O script desenvolvido no editor de código Tinn-R está disponível no arquivo “Script\_malária.doc”.

As previsões dos casos confirmados de malária por *P. vivax* por trimestre na população de estudo foram realizadas com base no modelo de melhor desempenho e as previsões anuais foram resultantes da soma das previsões trimestrais.

Em relação à quantidade de testes (fitas reagentes) a ser realizada ao longo do horizonte temporal, o método para sua estimativa é o mesmo que foi utilizado para a determinação da população elegível.

### Análise de custo direto

A identificação e quantificação dos recursos foi baseada na literatura, no Guia de Tratamento da Malária do Brasil (1), em dados oficiais e nas informações do fabricante e do distribuidor do sistema analisador ECO G6PD e G6PD STRIP ECO Teste (80,81,82). Os valores são apresentados em reais (R\$), se referem a 2022, e os preços informados em dólar (US\$) foram convertidos de acordo com a taxa de câmbio de março de 2022 (1 US\$ = R\$ 5,10).

Para a estimativa do custo foram estabelecidos os seguintes eventos: procedimento diagnóstico para quantificar a deficiência de G6PD, tratamento da malária por *P.vivax* e treinamento para a testagem considerado uma vez, no ano 1 da incorporação.

### Custo direto do teste quantitativo STANDARD™ G6PD

Os insumos necessários para realização do teste são quatro pilhas AAA para funcionamento do analisador (o percentual assumido de troca anual de pilhas no estudo TruST foi de 10,34% e foi o considerado no modelo de impacto orçamentário). Para fins de análise adotou-se o pressuposto de uma troca anual de pilhas por aparelho. A cada teste são necessários um par de luvas, duas pipetas *pasteur* e papel filme (estimado em 10 cm). Os preços unitários das pilhas e do rolo de papel filme foram obtidos a partir de preços praticados no sítio de compras governamentais em pregões de maior vigência:

No caso das luvas de procedimento e da pipeta *pasteur*, os preços unitários foram estimados em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) – base SIASG, através da média ponderada de 18 meses (período 01/10/2020-01/04/2022):

Na Tabela 22 estão apresentados os insumos e os preços unitário e total.

**Tabela 22.** Preço estimado para os insumos do teste quantitativo STANDARD™ G6PD

Descrição do insumo (quantidade)	Preço unitário	Preço total
Luva de procedimento descartável média (par)	R\$ 0,23	R\$ 0,45
Pilhas AAA (4 unidades por aparelho)	R\$ 2,14	R\$ 8,56
Filme rolo 30m x 29 – 10 cm por teste	R\$ 4,49	R\$ 0,0015

Descrição do insumo (quantidade)	Preço unitário	Preço total
Pipeta <i>pasteur</i> – 2 por teste	R\$ 0,34	R\$ 0,68

Fonte: Portal de Compras do Governo Federal e Banco de Preços em Saúde

Foram levantados os preços de compra entre 2019 e 2021 do analisador, da tira reagente e do controle de qualidade, além de ter sido obtida em 2022 uma projeção de preços fornecida pelo distribuidor do teste quantitativo STANDARD™ G6PD (tabela 23).

Versão preliminar

**Tabela 23.** Preços de aquisição do analisador, tiras reagentes e controles para G6PD entre 2019 e 2022.

Descrição	Preços referenciados de compra para realização do teste												
	INVOICE 22/11/2019 (\$)*	Custo*	DANFE Nº 12184 13/12/2019	DANFE Nº 12184 13/12/2019 (sem ICMS)	DANFE Nº 12386 23/12/2019	INVOICE EXP1220 31/08/2020 (\$)*	Custo*	Proposta comercial 5641/2020 02/9/2020	DANFE Nº 23167 15/10/2020	DANFE Nº 32866 15/03/2021	DANFE Nº 33057 17/03/2021	DANFE Nº 33061 17/03/2021	Projeção de preço obtida em 2022
Analisador do teste para G6PD	688,00	R\$ 3.505,80	R\$ 2.827,13	R\$ 2.260,38	R\$ 2.825,47	-	-	-	-	-	-	-	R\$ 3.517,60
Tiras para o teste de G6PD	157,50	R\$ 803,25	R\$ 647,20	-	R\$ 642,24	157,50	R\$ 803,25	R\$ 1.125,00	R\$ 1.125,00	R\$ 1.139,00	R\$ 939,97	-	R\$ 34,42
Controle (qualidade do teste)	54,00	R\$ 275,40	-	-	R\$ 295,74	-	-	-	-	-	-	R\$ 206,97	R\$ 31,58

Fonte: Estudo TRuST e ECO Diagnóstica LTDA

\*1 US\$ = R\$ 5,10 (março/2022)

DANFE: Documento Auxiliar de Nota Fiscal Eletrônica G6PD: Glicose 6 fosfato desidrogenase

Para as tiras reagente e controle de qualidade, a estimativa pontual, os limites superior e inferior incluídos no modelo de impacto orçamentário referem-se também à projeção de preço obtida através do distribuidor em 2022 (Tabela 24).

**Tabela 24.** Preços estimados para os componentes do teste quantitativo STANDARD™ G6PD

Itens	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Analizador do teste para G6PD	R\$ 3.157,60	R\$ 1.912,50	R\$ 3.508,80
Tira reagente*	R\$ 34,42	R\$ 20,85	R\$ 41,85
Controle de qualidade do teste*	R\$ 31,58	R\$ 19,13	R\$ 49,85

Fonte: Estudo TRuST e ECO Diagnóstica LTDA

\*Valor unitário

G6PD: Glicose 6 fosfato desidrogenase

Após relatos da experiência em campo da equipe responsável pelo estudo TRuST, considerou-se uma margem adicional de 10% a 25% de tiras devido a possíveis perdas na execução do teste, bem como de uma quantidade de analisadores reservas em caso de quebra ou mau funcionamento. O custo do treinamento para a realização do teste quantitativo STANDARD™ G6PD também foi obtido junto ao estudo TRuST (Tabela 21).

#### Tratamento de malária *P. vivax*

Para estimativa de preço unitário da tafenoquina 150 mg, foram utilizados os valores da tabela de preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED com ICMS 0% e 18% para limite inferior e estimativa pontual respectivamente. O limite superior foi estimado a partir do preço de aquisição do medicamento no estudo TruST. Atualmente o tratamento das recaídas é realizado com primaquina e artesunato 100 mg + mefloquina 200 mg, segundo informações obtidas junto ao GT-Malária. Os preços unitários considerados estão apresentados na Tabela 25.

**Tabela 25.** Preços unitários dos medicamentos atualmente utilizados no tratamento da malária e da tafenoquina

Medicamento	Preço unitário	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Cloroquina 150 mg	R\$ 0,07*	-	-	Último preço de aquisição do MS
Primaquina 15 mg	R\$ 0,16*	-	-	Último preço de aquisição do MS
Artesunato 100mg + Mefloquina 200mg	R\$ 0,59*	-	-	Último preço de aquisição do MS
Tafenoquina 150 mg	R\$ 4,60	R\$ 3,67	R\$ 5,40	CMED – PMVG 18%, 0% e TRuST (ICMS 4%), respectivamente

Legenda: \* valores praticados na última compra.

Fonte: CMED, GT-Malária e CMED

CMED: Comissão de Regulação de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; MS: Ministério da Saúde; PMVG: preço máximo de venda ao governo; TRuST: Tafenoquine Roll-oUt Study

Desta forma os custos dos tratamentos farmacológicos, considerando um indivíduo com 70Kg em média, foram estimados multiplicando-se o número de unidades utilizadas de cada medicamento pelo seu custo unitário (Figura 19).

Versão preliminar

Figura 19. Custo do tratamento farmacológico considerando um indivíduo com 70 kg em média e seus limites superior e inferior.

**Tratamento atual malária P. vivax**

Estimativa pontual			
medicamento	Nº unidades	Preço unit.	Total
Cloroquina 150 mg	10	R\$ 0,069	R\$ 0,69
Primaquina 15 mg	21	R\$ 0,162	R\$ 3,40
<b>TOTAL DO TRATAMENTO</b>			<b>R\$ 4,09</b>

Fonte: GT Malária - Última compra MS

**Tratamento de malária P. vivax - TAFENOQUINA**

Estimativa pontual			
medicamento	Nº unidades	Preço unit.	Total
Cloroquina 150 mg*	10	R\$ 0,069	R\$ 0,69
Tafenoquina 150 mg ***	2	R\$ 4,600	R\$ 9,20
<b>TOTAL DO TRATAMENTO</b>			<b>R\$ 9,89</b>

Fonte: \*GT Malária - Última compra MS

\*\*\*CMED - PMVG 18% (marca GSK)

**Tratamento de malária P. vivax - TAFENOQUINA**

Limite inferior			
medicamento	Nº unidades	Preço unit.	Total
Cloroquina 150 mg*	10	R\$ 0,069	R\$ 0,69
Tafenoquina 150 mg ***	2	R\$ 3,670	R\$ 7,34
<b>TOTAL DO TRATAMENTO</b>			<b>R\$ 8,03</b>

Fonte: \*GT Malária - Última compra MS

\*\*\*CMED - PMVG 0% (marca GSK)

**Tratamento atual malária P. vivax COM DEFICIÊNCIA G6PD**

Estimativa pontual			
medicamento	Nº unidades	Preço unit.	Total
Cloroquina 150 mg	10	R\$ 0,069	R\$ 0,69
Primaquina 15 mg	49	R\$ 0,162	R\$ 7,93
<b>TOTAL DO TRATAMENTO</b>			<b>R\$ 8,62</b>

Fonte: GT Malária - Última compra MS

**Tratamento atual da RECORRÊNCIA malária P. vivax**

Estimativa pontual			
medicamento	Nº unidades	Preço unit.	Total
Primaquina 15 mg	42	R\$ 0,162	R\$ 6,80
Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg	6	R\$ 0,589	R\$ 3,54
<b>TOTAL DO TRATAMENTO</b>			<b>R\$ 10,34</b>

Fonte: GT Malária - Última compra MS

**Tratamento de malária P. vivax - TAFENOQUINA**

Limite superior			
medicamento	Nº unidades	Preço unit.	Total
Cloroquina 150 mg*	10	R\$ 0,069	R\$ 0,69
Tafenoquina 150 mg ***	2	R\$ 5,400	R\$ 10,80
<b>TOTAL DO TRATAMENTO</b>			<b>R\$ 11,49</b>

Fonte: \*GT Malária - Última compra MS

\*\*\*Última compra TRUST

## Custo médio da hospitalização

O custo do tratamento também incluiu o custo de hospitalização por paciente (com e sem hemólise). Para o cálculo do custo médio, a probabilidade adotada no modelo de impacto orçamentário foi calculada a partir de Brito-Souza *et al.* (2019) (82). A probabilidade de hospitalização por hemólise (9,84%) foi aplicada somente para os indivíduos com deficiência de G6PD, ou seja, é uma probabilidade condicional.

O custo das hospitalizações foi valorado a partir de consulta aos registros de internações hospitalares disponíveis no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) durante o ano de 2019 (vide Tabela 21). Os custos médios da hospitalização foram divididos em:

- Pessoas com deficiência de G6PD: autorizações de internação hospitalar com o CID B518 ("Malária por *Plasmodium vivax* com outras complicações") com o custo médio da internação de R\$ 445,97 (IC95%: R\$ 254,26 a R\$ 637,68, n = 250);

- Demais pessoas hospitalizadas: autorizações de internação hospitalar com o CID B519 ("Malária por *Plasmodium vivax* sem complicações") com o custo médio da internação de R\$ 302,63 (IC95%: R\$ 264,97 a R\$ 340,28, n = 716).

## Quantidade de analisadores e taxa de difusão

### *Estimativa da quantidade de analisadores por estado da região Amazônica*

Para a estimativa da quantidade de analisadores, foram levantados os dados de notificação de casos de malária por *P. vivax* em pessoas com 16 anos ou mais, não gestantes, notificados por unidades públicas de saúde nos estados, disponíveis no banco do SIVEP-Malária do ano de 2019. Complementarmente, obteve-se junto ao GT-Malária o número de laboratórios que tiveram pelo menos uma notificação no mesmo período. Tais números fizeram parte de dois dos cenários de estimativa do número de analisadores. Como um terceiro cenário, considerou a possibilidade de unidades de saúde terem mais de um analisador de acordo com sua demanda. Para tanto, considerou-se como cenário base, um incremento de um analisador adicional a cada cinco casos adicionais na média de casos semanais por unidade.

Ao todo, os registros da base SIVEP-Malária identificavam 1.595 unidades de saúde públicas que registraram um total de 89.482 casos de malária no ano de 2019. De maneira semelhante, as informações do GT-Malária estimavam um total de 2.164 laboratórios com notificações no mesmo ano.

## Taxa de difusão: cenários para compra de analisadores

Com o objetivo de orientar possíveis decisões de planejamento, previu-se ainda duas opções de compra dos analisadores: uma compra sem escalonamento (com todos os analisadores adquiridos e distribuídos no primeiro ano) e uma compra com escalonamento ao longo do horizonte temporal (adotando-se uma distribuição progressiva entre os

estados). Para tanto, assumiu-se a projeção de incorporação de acordo com um calendário prioritário dos estados com maior número de casos e os demais estados na sequência ao longo dos quatro primeiros anos de incorporação. Assim, no ano 1 a incorporação se iniciaria pelo estado do Amazonas, no ano 2 no Pará, Rondônia e Roraima, no ano 3 nos estados do Acre e no Amapá e nos demais estados nos anos seguintes.

#### **Previsão da quantidade do teste quantitativo STANDARD™ G6PD**

A partir da estimativa de casos de malária *P. vivax*, foi prevista uma quantidade de 548.194 testes a serem realizados no período do horizonte temporal, com uma média anual de 109.639 testes (variação entre 106.570 - 114.206 testes). As projeções por UF estão apresentadas por trimestre (Tabela 26).

**Tabela 26.** Previsões trimestrais de casos de malária *Plasmodium vivax* por unidade da federação, região Amazônica – 2022 a 2026

UF	2021				2022				2023			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Rondônia	3.011	3.089	3.944	4.283	3.515	3.499	4.445	4.799	4.053	4.095	4.956	5.325
Acre	1.412	1.125	1.476	2.630	2.034	1.638	1.899	2.978	2.321	1.875	2.095	3.140
Amazonas	6.312	9.323	10.818	7.813	6.702	9.314	10.826	7.808	6.705	9.311	10.830	7.806
Roraima	4.441	4.501	4.303	4.326	4.453	4.487	4.363	4.376	4.458	4.461	4.394	4.402
Pará	4.055	3.931	4.805	4.892	4.244	4.173	4.676	4.726	4.353	4.312	4.602	4.631
Amapá	131	0	1.379	2.938	1.329	830	2.419	4.127	1.987	1.253	1.974	2.917
Tocantins	9	10	6	4	7	9	4	3	6	7	3	1
Maranhão	191	120	144	159	168	99	112	166	154	96	114	134
Mato Grosso	1.452	1.035	1.197	1.002	572	490	659	621	389	360	516	510
UF	2024				2025				2026			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Rondônia	4541	4562	5484	5827	5090	5104	5992	6357	5.575	5.613	6.511	6.865
Acre	2.454	1.985	2.186	3.214	2.516	2.035	2.228	3.249	2.544	2.059	2.247	3.265
Amazonas	6.707	9.309	10.831	7.805	6.707	9.309	10.831	7.805	6.707	9.309	10.832	7.805
Roraima	4.451	4.449	4.409	4.416	4.445	4.441	4.418	4.423	4.441	4.437	4.423	4.427
Pará	4.416	4.392	4.559	4.575	4.452	4.438	4.534	4.544	4.473	4.465	4.520	4.526
Amapá	1.349	763	1.345	2.149	927	488	1.571	2.816	1.278	760	1.957	3.312
Tocantins	4	6	1	0	3	5	0	0	1	3	0	0
Maranhão	137	82	94	132	125	78	92	111	112	68	78	106
Mato Grosso	333	318	466	471	312	302	447	455	303	295	440	449

Fonte: Elaboração própria a partir do SIVEP-Malária. UF: Unidade da federação

Os estados do Amazonas (173.259 testes) e de Rondônia (102.208 testes), seguidos por Pará (89.611 testes) e Roraima (88.574 testes), demandariam anualmente a maior totalidade de testes, aproximadamente, 83% de todo o quantitativo (Tabela 27).

**Tabela 27.** Quantidade total anual de testes STANDARD™ G6PD, por estado da região Amazônica, em 5 anos

UF	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Amazonas	34.650	34.652	34.652	34.652	34.653	173.259
Rondônia	16.258	18.429	20.414	22.543	24.564	102.208
Pará	17.819	17.898	17.942	17.968	17.984	89.611
Roraima	17.679	17.715	17.725	17.727	17.728	88.574
Amapá	8.705	8.131	5.606	5.802	7.307	35.551
Acre	8.549	9.431	9.839	10.028	10.115	47.962
Mato Grosso	2.342	1.775	1.588	1.516	1.487	8.708
Tocantins	23	17	11	8	4	63
Maranhão	545	498	445	406	364	2.258
<b>Total</b>	<b>106.570</b>	<b>108.546</b>	<b>108.222</b>	<b>110.650</b>	<b>114.206</b>	<b>548.194</b>

Fonte: Elaboração própria a partir do SIVEP-Malária.

UF: unidade da federação.

### Estimativa da quantidade de analisadores para a realização do teste quantitativo STANDARD™ G6PD por estado da região Amazônica

A consolidação desta estimativa em cada cenário é apresentada de acordo com quantidade de analisadores por unidade da federação sem escalonamento (todos os analisadores são adquiridos e distribuídos no primeiro ano) e uma compra com escalonamento (distribuição progressiva entre os estados conforme o critério de quantidade de casos). Estimou-se para o caso base a necessidade de 1.704 analisadores, variando entre quantidades mínimas e máximas de 1.595 e 2.164, respectivamente (Tabela 28).

**Tabela 28.** Número estimado de analisadores a partir dos dados de notificações por unidade da federação. Período: 5 anos. Opção: sem escalonamento

Unidade da federação	Base: Um analisador adicional para cada incremento em média de cinco casos por semana	Mínimo: Um analisador para cada unidade com casos notificados	Máximo: Um analisador para cada laboratório com notificação
Acre	126	122	131
Amapá	115	106	109
Amazonas	602	564	812

Unidade da federação	Base: Um analisador adicional para cada incremento em média de cinco casos por semana	Mínimo: Um analisador para cada unidade com casos notificados	Máximo: Um analisador para cada laboratório com notificação
Maranhão	97	97	215
Mato Grosso	69	68	81
Pará	358	334	456
Rondônia	160	149	158
Roraima	166	144	177
Tocantins	11	11	25
<b>Total</b>	<b>1.704</b>	<b>1.595</b>	<b>2.164</b>

Fonte: Elaboração própria a partir de informações do SIVEP- Malária e GT-Malária

### Estimativa a quantidade de tratamentos de malária *P. vivax*

Considerou-se também nesta estimativa as duas opções – sem escalonamento e com escalonamento – pois conforme a decisão de compra e distribuição dos analisadores, o esquema terapêutico com a inclusão da tafenoquina será alterado.

*Com escalonamento:* a proposta desta opção refere-se a um cenário em que os analisadores seriam distribuídos aos estados ao longo dos anos conforme o número de casos. Isso significa que a população, ainda que elegível ao esquema terapêutico com tafenoquina, seria reduzida.

As tabelas 29 e 30 apresentam a projeção do número de pacientes a serem atendidos de acordo com o tratamento utilizado no período de 5 anos, segundo as opções sem escalonamento e com escalonamento, respectivamente.

**Tabela 29.** Projeção de número pacientes a serem atendidos de acordo com o tratamento utilizado no período de 5 anos. Cenário de referência e cenário alternativo, região Amazônica, Brasil. Opção: sem escalonamento

Período	Pacientes - cenário de referência			Pacientes - cenário alternativo			
	Primaquina em dose normal (sem deficiência)	Primaquina em baixa dose (com deficiência)	Total	Primaquina em dose normal (atividade intermediária)	Primaquina em baixa dose (com deficiência)	Tafenoquina (sem deficiência)	Total
Ano 1	106.213	357	106.570	2.026	5.839	98.704	106.570
Ano 2	108.183	363	108.546	2.064	5.948	100.535	108.546
Ano 3	107.860	362	108.222	2.058	5.930	100.234	108.222
Ano 4	110.280	370	110.650	2.104	6.063	102.483	110.650
Ano 5	113.824	382	114.206	2.171	6.258	105.777	114.206
<b>Total</b>	<b>546.360</b>	<b>1.834</b>	<b>548.194</b>	<b>10.423</b>	<b>30.038</b>	<b>507.733</b>	<b>548.194</b>

Fonte: Elaborado a partir dos dados do SIVEP-Malária

**Tabela 30.** Projeção de número pacientes a serem atendidos de acordo com o tratamento utilizado no período de 5 anos. Cenário de referência e cenário alternativo, região Amazônica, Brasil. Opção: com escalonamento

Período	Cenário de referência			Cenário alternativo				
	População atendida			População atendida (dentro do escalonamento)			População atendida (fora do escalonamento)	
	PQ em dose normal (sem deficiência)	PQ em baixa dose (com deficiência)	Total	PQ em dose normal (atividade intermediária)	PQ em baixa dose (com deficiência)	TQ (sem deficiência)	Protocolo padrão (apenas PQ)	Total
Ano 1	106.213	357	106.570	659	1.899	32.093	71.920	106.570
Ano 2	108.183	363	108.546	1.686	4.860	82.148	19.852	108.546
Ano 3	107.860	362	108.222	2.019	5.818	98.341	2.044	108.222
Ano 4	110.280	370	110.650	2.104	6.063	102.483	-	110.650
Ano 5	113.824	382	114.206	2.171	6.258	105.777	-	114.206
<b>Total</b>	<b>546.360</b>	<b>1.834</b>	<b>548.194</b>	<b>8.639</b>	<b>24.898</b>	<b>420.842</b>	<b>93.816</b>	<b>548.194</b>

Fonte: Elaborado a partir dos dados do SIVEP-Malária

## Impacto orçamentário

*Sem escalonamento:* No cenário alternativo e ao final de cinco anos, considerando a compra do analisador para os nove estados no ano 1, o custo total do cenário de referência e do cenário alternativo seria de R\$ 8.782.550,93 e R\$ 40.114.457,06, respectivamente. Assim, considerando o número de pessoas testadas, tratadas e os custos envolvidos, estima-se que a disponibilização da tafenoquina com o teste quantitativo STANDARD™ G6PD possa gerar um impacto orçamentário incremental anual médio de aproximadamente R\$ 6,2 milhões, alcançando um incremento de R\$ 31.331.906,12 ao final de 5 anos (Tabela 31).

**Tabela 31.** Custo total do cenário de referência e do cenário alternativo e impacto orçamentário incremental do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e da tafenoquina, região Amazônica, Período: 5 anos. Cenário: sem escalonamento.

Período	Cenário de Referência	Cenário Alternativo	Impacto incremental
Ano 1	R\$ 1.707.345,31	R\$ 12.736.112,50	R\$ 11.028.767,19
Ano 2	R\$ 1.739.002,57	R\$ 6.734.687,31	R\$ 4.995.684,74
Ano 3	R\$ 1.733.811,80	R\$ 6.715.543,64	R\$ 4.981.731,84
Ano 4	R\$ 1.772.710,50	R\$ 6.859.002,98	R\$ 5.086.292,47
Ano 5	R\$ 1.829.680,76	R\$ 7.069.110,63	R\$ 5.239.429,88
<b>Total</b>	<b>R\$ 8.782.550,93</b>	<b>R\$ 40.114.457,06</b>	<b>R\$ 31.331.906,12</b>

Fonte: Elaboração própria

Analisando o detalhamento por item do custo do impacto orçamentário incremental para o SUS, os custos do cenário de referência (opção sem escalonamento), o principal *cost driver* foram as hospitalizações, totalizando R\$ 4.351.483,08 (50%), seguido pelo tratamento com primaquina (R\$ 2.250.373,18) e o tratamento das recorrências (R\$ 2.180.694,68).

No cenário alternativo, o gasto com o teste quantitativo STANDARD™ G6PD é o responsável pela maior parcela dos custos, totalizando R\$ 29.101.079,47 (73%), seguido pelo tratamento com a tafenoquina, de R\$ 5.021.483,45 (13%). Observou-se uma redução do custo com hospitalizações de, aproximadamente, 22% (R\$ 778.853,04), o que indica que haveria uma situação de *cost saving* a partir da incorporação das novas tecnologias. Também se observa o mesmo comportamento de redução do custo total para o tratamento de recorrências, ainda que menor, estimado em 3%.

O comportamento do custo total por componente do impacto orçamentário para o cenário alternativo no primeiro ano coincide com o ano de maior impacto devido ao custo de aquisição dos analisadores e das tiras reagentes (R\$ 10.595.090,07), mantendo-se em média R\$ 4,5 milhões nos anos seguintes.

*Com escalonamento:* Ao se escalar a compra do analisador para o período de cinco anos, no ano 1 o custo total do cenário de referência e do cenário alternativo seria de R\$ 555.123,53 e R\$ 4.529.982,14. Assim, considerando o número de pessoas testadas, tratadas e os custos envolvidos, estima-se que a disponibilização da tafenoquina com o teste

quantitativo STANDARD™ G6PD possa gerar um impacto orçamentário incremental anual médio de aproximadamente R\$ 5,5 milhões, alcançando um incremento de R\$ 27.291.765,97 ao final de 5 anos (Tabela 32).

**Tabela 32.** Custo total do cenário de referência e do cenário alternativo e impacto orçamentário incremental do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e da tafenoquina, região Amazônica – 2022 a 2026, em reais (R\$). Opção: com escalonamento

Período	Cenário de Referência	Cenário Alternativo	Impacto incremental
Ano 1	R\$ 555.123,53	R\$ 4.529.982,14	R\$ 3.974.858,60
Ano 2	R\$ 1.420.956,03	R\$ 8.017.612,43	R\$ 6.596.656,39
Ano 3	R\$ 1.701.065,12	R\$ 7.460.078,78	R\$ 5.759.013,66
Ano 4	R\$ 1.772.710,50	R\$ 7.494.517,94	R\$ 5.721.807,43
Ano 5	R\$ 1.829.680,76	R\$ 7.069.110,63	R\$ 5.239.429,88
<b>Total</b>	<b>R\$ 7.279.535,95</b>	<b>R\$ 34.571.301,91</b>	<b>R\$ 27.291.765,97</b>

Fonte: Elaboração própria

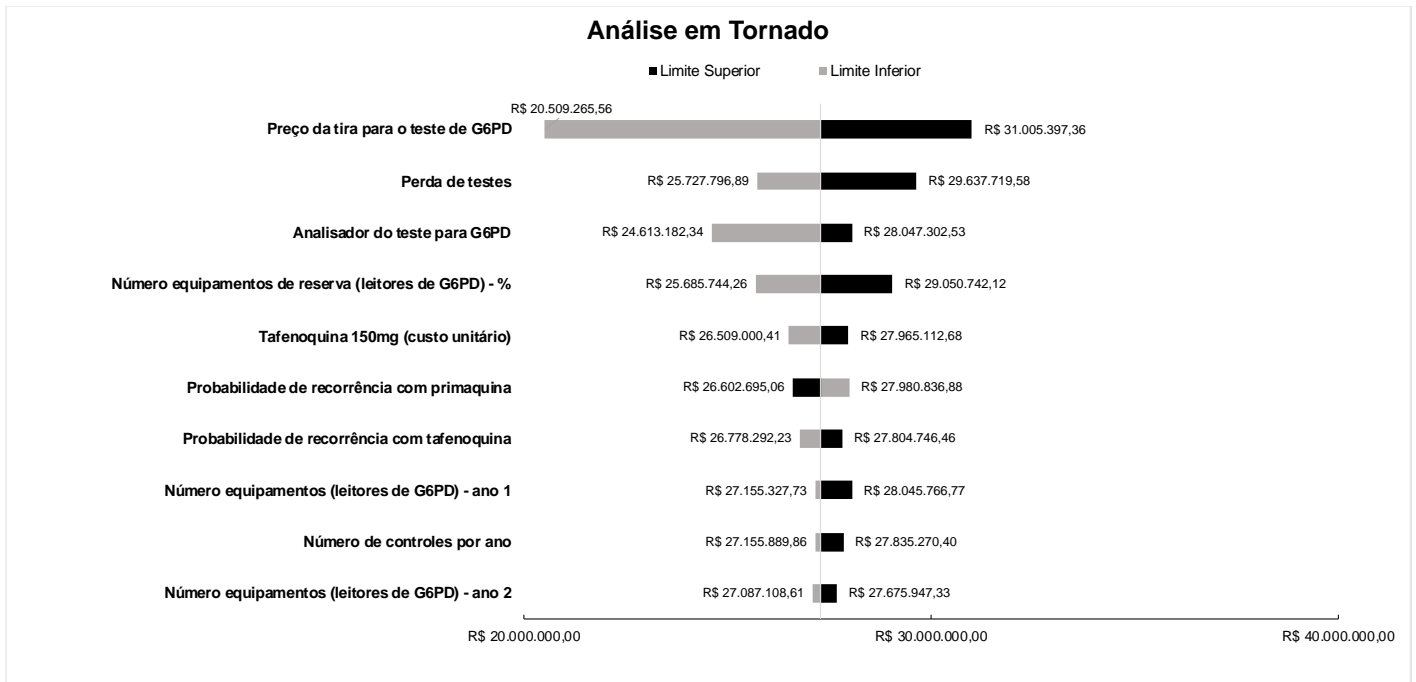
O comportamento do custo total por componente do impacto orçamentário para o cenário de referência com escalonamento indica que o principal *cost driver* foram as hospitalizações, representando aproximadamente 50% de todo o impacto orçamentário.

No cenário alternativo, o principal componente do impacto orçamentário foi o teste quantitativo STANDARD™ G6PD (73%), seguido do tratamento com a tafenoquina e as hospitalizações. Observa-se uma redução de cerca de 22% deste componente, quando comparado com o cenário de referência, o que pode sugerir uma economia para o SUS

### Análise de incerteza

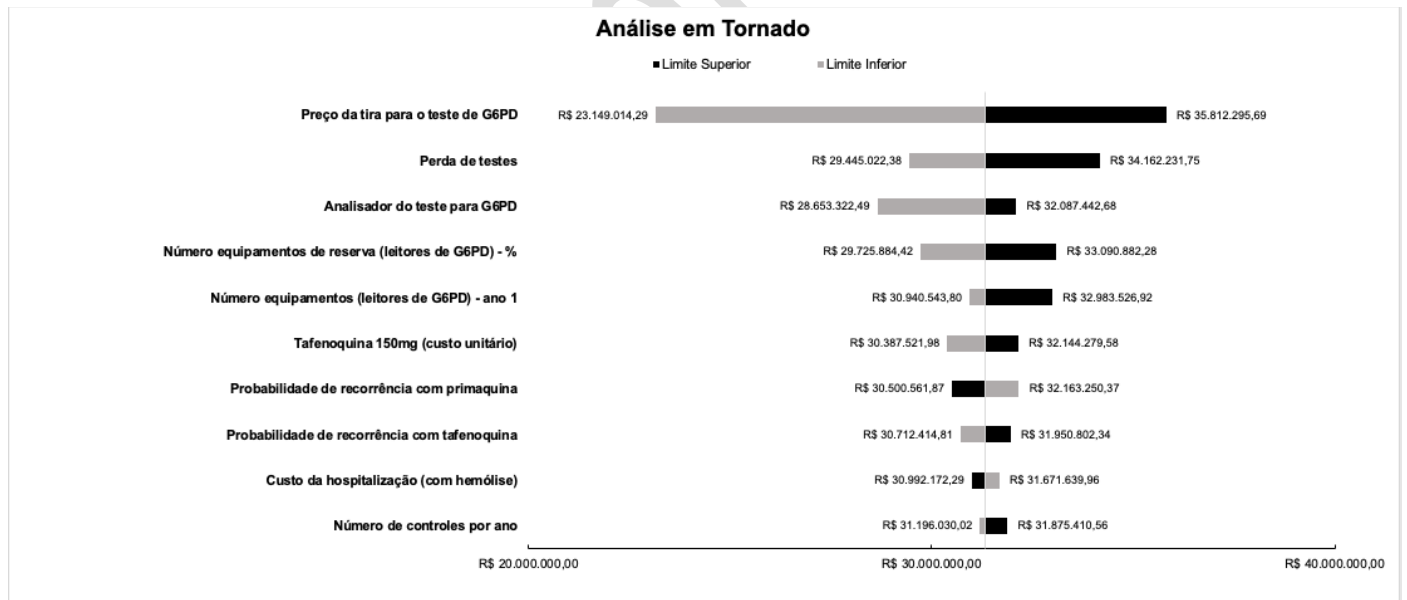
Foi realizada análise de sensibilidade univariada por meio da construção do diagrama de tornado a fim de identificar as variáveis que tiveram maior impacto no modelo sem e com escalonamento.

*Sem escalonamento:* o Diagrama de Tornado destaca o preço da tira reagente como principal modificador dos resultados quando comparados a todas as demais variáveis de relevância para o modelo. Em seguida, a perda de testes e o custo do analisador também influenciaram os resultados (Figura 20).



**Figura 20.** Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: sem escalonamento

Com escalonamento: observa-se que os mesmos parâmetros que influenciaram os resultados da opção sem escalonamento foram os principais modificadores dos resultados (Figura 21).



**Figura 21.** Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: com escalonamento

## Considerações da análise de impacto orçamentário

Na estimativa da população, para alguns estados, a série de casos confirmados de malária *P. vivax* não apresentou uma tendência de crescimento ou redução bem estabelecida de 2009 a 2020, mas somente um padrão cíclico. A apresentação dos resultados da população elegível por estado e por ano, e ainda por trimestre, teve como objetivo gerar mais evidências para o gestor na sua tomada de decisão, destacadamente, no planejamento e gestão das tecnologias e dos recursos a serem investidos.

Os cenários propostos para a quantidade de analisadores a serem adquiridos ao longo de cinco anos foram baseados nos casos notificados em 2019 por unidade de saúde em cada estado que compõe a região Amazônica. Nesse sentido, as propostas aqui apresentadas, incluindo a do GT-Malária de inclusão de um equipamento por unidade/laboratório de saúde, poderão ser revistas a fim de que a compra e a logística de distribuição do teste quantitativo STANDARD TM G6PD se pautem na eficiência da incorporação no SUS, considerando a realidade dos estados e sua capacidade de oferta nas unidades de saúde.

O impacto orçamentário da incorporação do teste quantitativo STANDARD TM G6PD e da tafenoquina seria de R\$ 31,3 milhões em cinco anos, no cenário alternativo para a opção sem escalonamento. A proposta que sugere uma incorporação escalonada reduz o impacto para R\$ 27,3 milhões, ou seja, uma redução de 4 milhões ao longo de cinco anos, mas se houver uma priorização dos estados com maior número de casos nos anos 1 e 2 (Amazonas, Rondônia, Rondônia e Pará), a população dos outros estados somente começará a ter acesso às tecnologias nos anos seguintes. Portanto, não será incluída no esquema terapêutico que incorporaria a tafenoquina, permanecendo nos esquemas atuais disponibilizados pelo SUS.

Finalmente, tanto as estimativas da população-alvo, bem como o modelo proposto passaram por processos de validação (interna e de face) que contribuíram para maior robustez dos resultados. A validação de face foi um momento importante neste estudo, pois as discussões entre a equipe de pesquisa e os técnicos e gestores especialistas em avaliação de tecnologias e em malária contribuíram para que se estabelecessem um consenso em relação às melhores evidências para se alcançar os objetivos do estudo.

## 10. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada busca por avaliações da tafenoquina em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>1</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>2</sup>, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*<sup>3</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>4</sup>. Não foram identificadas avaliações ou recomendações.

As agências regulatórias Americana (*Food and Drug Administration*)<sup>5</sup> e Australiana (*Therapeutic Goods Administration*)<sup>6</sup> aprovaram o uso da tafenoquina:

- FDA – 8 de agosto de 2018:

Uso aprovado do Arakoda® – comprimido de 100mg de tafenoquina, para profilaxia da malária em pacientes ≥18 anos de idade. Pode ser usada na profilaxia contra todos os *Plasmodium spp.* e em qualquer área de malária.

Dosagem recomendada: 200 mg (2 comprimidos) por dia durante 3 dias antes da viagem; 200 mg (2 comprimidos) uma vez por semana durante a viagem (começando 1 semana após a última dose pré-viagem); 200 mg (2 comprimidos) uma vez após a viagem (começando 1 semana após a última dose da viagem).

Uso aprovado do Krintafel® - comprimido de 150mg de tafenoquina, para cura radical de *P. vivax* em pacientes ≥16 anos. Se usado, Krintafel só deve ser usado em pacientes que estão recebendo cloroquina contra infecção aguda por *P. vivax*; não pode ser usado com outros antimaláricos.

- TGA:

Em 8 de abril de 2019 foi aprovado o uso do Kodatef® – comprimido de 100mg de tafenoquina, para a prevenção da malária em adultos com 18 anos de idade ou mais por até a 6 meses de dosagem continua.

Em 15 de novembro de 2018 foi aprovado uso do Kozenis® – comprimido de 150mg de tafenoquina, para a cura radical (prevenção de recaída) da malária *P. vivax* em pacientes com 16 anos ou mais.

Em 13 de dezembro de 2022 foi aprovada alteração de indicação e forma de soagem do Kozenis®: a indicação passou a ser em combinação com cloroquina (no primeiro ou segundo dia dos três dias de administração de cloroquina), para a cura radical (prevenção de recaída) da malária por *P. vivax*.

<sup>1</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

<sup>2</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

<sup>3</sup> Disponível em <https://www.pbs.gov.au/>

<sup>4</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

<sup>5</sup> Disponível em <https://www.fda.gov/>

<sup>6</sup> Disponível em <https://www.tga.gov.au/>

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com nível de certeza moderado, a dose única de tafenoquina 300 mg não teve diferença significativa quando comparado com o tratamento de primaquina 15 mg/dia por 14 dias. Não foram identificados estudos em que o esquema de administração de 7 dias fosse adotado. O tratamento com tafenoquina também não apresentou diferença significativa em relação aos eventos adversos graves e gerais entre os outros grupos comparadores, com uma certeza de evidência moderada a alta. O perfil de segurança dos dois tratamentos foi semelhante e ambos causaram declínios no nível de hemoglobina, no entanto de fácil manejo, entre os pacientes com atividade normal da enzima G6PD. Tafenoquina também reduziu a recidiva da malária causada por *P. vivax* por um período de até seis meses de observação combinada com cloroquina (tratamento padrão) quando comparado ao uso de nenhum tratamento anti-hipnozoíto (caso de gestantes ou pacientes que não possam receber o tratamento completo).

A primaquina já é amplamente utilizada no tratamento da malária e tanto ela quanto a tafenoquina causam hemólise induzida por medicamentos em pessoas com deficiência de G6PD. A primaquina pode ser prescrita para indivíduos com pelo menos 30% dos níveis normais de atividade da enzima. Indivíduos com níveis intermediários (30-70%) de atividade devem ser monitorados para hemólise. A tafenoquina, entretanto, não deve ser administrada a indivíduos com menos de 70% da atividade enzimática normal da G6PD (83).

O uso da primaquina, foi proposto no Guia prático de tratamento da malária no Brasil (1) em um esquema curto de 7 dias com a dose dobrada, com objetivo de minimizar a baixa adesão ao tratamento, mas, ainda assim, há vantagens operacionais para um medicamento de dose única, como a tafenoquina, e, conseqüentemente, menores chances de recidiva.

Também com nível de certeza da evidência moderado, o teste quantitativo de atividade da enzima G6PD performou valores de sensibilidade e especificidade maiores que 95%. As razões de verossimilhança positiva e negativa sugerem que o teste é adequado para confirmação da atividade da enzima, bem como auxilia na exclusão de casos em que há deficiência de G6PD em um limiar de 30% de atividade enzimática.

Os resultados apresentados na metanálise revelaram que a sensibilidade combinada do teste de G6PD foi de 0,96 (IC 95%: 0,90-0,99), e a especificidade foi de 0,95 (IC 95% 0,92-0,96), o que se traduz em um teste de alta acurácia, sendo, portanto, um método diagnóstico de alta confiabilidade para identificar indivíduos com menos de 30% de atividade enzimática da G6PD. Diante do exposto, as evidências avaliadas indicam que o teste é adequado para a realização de rotina antes da introdução do tratamento com a primaquina.

Apesar do número significativamente maior de resultados inválidos, o teste de G6PD teve uma performance pouco melhor em amostras de sangue capilar, cuja coleta segue os mesmos procedimentos dos testes de diagnóstico rápido da malária. No entanto, essa melhor performance comparada à realização em amostras venosas não teve significância estatística.

Os resultados da primeira e da segunda análises interinas do estudo de viabilidade operacional TRuST mostraram que, em geral os pacientes foram tratados apropriadamente com TQ baseado na atividade da enzima G6PD em unidades de alta, média e baixa complexidade nos municípios de Manaus - AM e Porto Velho - RO. A adesão ao algoritmo de tratamento mostrou-se maior para TQ do que para PQ diária em ambas as análises.

Uma proporção maior de indivíduos do sexo masculino tiveram uma atividade G6PD considerada intermediária (entre 4,1 U/g Hb e 6,0 U/g Hb) na primeira e segunda análise interina. Esse cenário não é totalmente compreendido. Pode ser devido a testagem de mais usuários com maior variabilidade na competência ou isso pode estar relacionado a um lote específico. Esse desvio também foi relatado em outros países que expandiram a testagem de G6PD para várias localidades. Dados recentes do estudo SafePrim confirmam que esses homens com atividade de G6PD entre 4,0 e 6,1 U/g Hb são, por genótipo, homozigotos de homens com atividade normal. À medida que os programas de tratamento de malária desenvolvem mais experiência com o uso da tafenoquina nos cuidados de rotina, atividades específicas e pacotes de evidências devem ser considerados para minimizar o desvio de G6PD no teste e/ou disponibilizar tafenoquina para homens com atividade de G6PD entre 4,1 e 6,0 U/g Hb. Pesquisas adicionais são necessárias para definir e validar o limite correto que deverá ser usado.

Após a triagem da AHA nos hospitais de referência e em outros hospitais dos municípios, foram detectados 15 casos de AHA, 9 foram considerados como relacionados à PQ e foram hospitalizados devido a AHA. 5 Casos de AHA foram considerados como associados à malária e não relacionados ao tratamento antimalárico fornecido. Um caso de rabdomiólise foi relatado em uma paciente com deficiência de G6PD do sexo feminino que também sofreu de anemia grave após tratamento com TQ prescrito por engano após um erro de transcrição de seu resultado de G6PD para o formulário SIVEP. Nenhuma morte foi detectada relacionada ao uso de antimaláricos durante o período de implementação, mesmo quando PQ ou TQ foram utilizadas inadequadamente após o teste de G6PD.

Estes resultados sugerem que o treinamento dos profissionais de saúde para usar os testes de G6PD, e aplicar o algoritmo de tratamento foi apropriado. Os resultados foram semelhantes em ambas as análises interinas.

Em termos da análise qualitativa sobre a viabilidade operacional feita por meio do estudo QualiTRuST, a falta de conscientização sobre a importância da realização do teste antes do início do tratamento, foi identificada como uma importante barreira para a implementação do teste G6PD. Um aspecto positivo demonstrado por parte dos profissionais de saúde foi que a consolidação do conhecimento pode ser alcançada com o uso na prática, após a implementação do teste, e que a curva de aprendizado, embora seja considerada uma barreira inicial, é perfeitamente superável ao longo do tempo. Ademais, merece destaque a recomendação da realização de treinamentos periódicos de reciclagem a fim de mitigar erros técnicos, proporcionando aprimoramento e disseminação contínua do conhecimento.

Quanto ao uso da tafenoquina, o estudo qualitativo destacou a sua comodidade posológica como um ponto muito positivo tanto para pacientes quanto para os profissionais de saúde, levando à percepção de ter facilitado a adesão e com consequente redução de abandono do tratamento. Embora os resultados de avaliações qualitativas não sejam passíveis

de generalização, as barreiras identificadas e as avaliações realizadas adicionam valor ao campo, contribuindo para o avanço do conhecimento científico, além de se constituir em elemento adicional para nortear a tomada de decisão, pela importante representatividade do mundo real.

Portanto, os resultados da primeira e segunda análise interinas do estudo TRuST indicam que em condições reais a adesão ao uso do teste STANDARD™ G6PD antes do tratamento com TQ foi maior do que com o tratamento para PQ diária e que em geral o teste foi capaz de classificar os pacientes elegíveis para TQ e PQ. Ainda, tanto a análise quantitativa (TRuST) como qualitativa (QualiTRuST) sugerem que apesar de haver barreiras iniciais para o uso do teste em campo e a aplicação do novo algoritmo de tratamento, o treinamento e a experiência prática com o uso do teste STANDARD™ G6PD parecem ter sido capazes de superar essas barreiras. É digno de nota que os dados e resultados reproduzidos neste relatório refletem os resultados aferidos até a segunda análise interina, ao final do estudo será reproduzida a conclusão final, com dados e análise completa.

A análise do impacto orçamentário da incorporação do teste quantitativo STANDARD™ G6PD e da tafenoquina seria de R\$ 31,3 milhões em cinco anos, no cenário alternativo para a opção sem escalonamento. A proposta que sugere uma incorporação escalonada reduz o impacto para R\$ 27,3 milhões, ou seja, uma redução de 4 milhões ao longo de cinco anos.

Um maior acesso à cura radical segura e eficaz será essencial para garantir o controle contínuo da malária e abrir o caminho para a eliminação da malária no Brasil. Essa comparação entre a tafenoquina de dose única após a testagem semiquantitativa de G6PD e 7 dias de primaquina (com ou sem teste de G6PD) indica que a tafenoquina é uma opção custo-efetiva, que poderá contribuir para a redução dos casos na população que vive nas áreas com maior risco para a transmissão de malária no Brasil. A aprovação de mais um medicamento visa atender a necessidade do Ministério da Saúde de ampliar a relação de medicamentos contra malária.

A disponibilidade de um teste de G6PD na triagem de pacientes encaminhados para tratamento de malária pode aumentar a segurança da cura radical na prática de rotina, visto que este pode prevenir os efeitos resultantes do tratamento com tafenoquina em pacientes com deficiência de G6PD.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023. Duas pessoas se inscreveram, contudo, não deram seguimento ao processo por serem gestores. Sendo assim, não ocorreu o relato da Perspectiva do Paciente.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica. Para essa recomendação, a Conitec considerou a avaliação do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) em que não foram identificadas outras tecnologias no horizonte, o estudo observacional do monitoramento da implementação da tafenoquina e teste G6PD em dois municípios da região amazônica em que foi possível capacitar as equipes e avaliar o uso correto das tecnologias, como também a possibilidade de ocorrência de reações adversas. Outros pontos considerados foram a apresentação das informações de forma clara, podendo dessa forma verificar que o uso do medicamento em dose única melhora a adesão e a efetividade do tratamento, que a incorporação de uma nova droga representa um avanço na ampliação da relação de medicamentos para malária, e que o uso da tafenoquina em pacientes com mais de 70% da atividade da enzima representa uma segurança maior na utilização da droga, conforme observado na farmacovigilância realizada no estudo. Apesar de as tecnologias não serem *cost-saving*, a maior efetividade do tratamento e a quantidade de DALYs evitados representa um benefício no tratamento do paciente com malária.

## 14. REFERÊNCIAS

1. WHO-World Health Organization. Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. 2015. 1–32 p.
2. Brasil; Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. 2. Guia de tratamento da malária no Brasil . Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 1–78 p.
3. Brasil; Ministério da Saúde; Ana E, Faria C, Santelli S, Pinto C, et al. Plano de eliminação de malária no Brasil Fase 1 Malária falciparum. Brasília; 2016.
4. Brasil; Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Vol. Série A. N. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 1–36 p.
5. dos Santos GR, de Queiroz LAB, da Silva Rodrigues JV, de Oliveira MVM. DEFICIÊNCIA DE G6PD, ANEMIA FALCIFORME E SUAS IMPLICAÇÕES SOBRE A MALÁRIA. Rev Bionorte. 2017;6(2).
6. Suzuki A, Hamano S, Shirakawa T, Watanabe K, Endo T, Sharma S, et al. The distribution of hereditary erythrocytic disorders associated with malaria, in a lowland area of Nepal: A micro-epidemiological study. Ann Trop Med Parasitol. 2007 Mar;101(2):113–22.
7. Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. Vol. 91, Haematologica. Italy; 2006. p. 1303–6.
8. Organization WH. Guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization; 2015.
9. Ebstie YA, Abay SM, Tadesse WT, Ejigu DA. Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria: The evidence to date. Vol. 10, Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 2387–99.
10. Tafenoquine | C24H28F3N3O3 - PubChem.
11. ECO Diagnóstica LTDA. Manual do fabricante: G6PD STRIP ECO Teste - TR.0054. 2019. p. 3.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
13. Anjum MU, Naveed AK, Mahmood SN, Naveed OK. Single dose tafenoquine for preventing relapse in people with plasmodium vivax malaria—an updated meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;101576.
14. Fukuda MM, Krudsood S, Mohamed K, Green JA, Warrasak S, Noedl H, et al. A randomized, double-blind, active-control trial to evaluate the efficacy and safety of a three day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of Plasmodium vivax malaria. PLoS One. 2017;12(11):e0187376.
15. Maier JD, Siegfried S, Gültekin N, Stanga Z, Baird JK, Grobusch MP, et al. Efficacy and safety of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis (1998–2020): A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;101908.
16. Warrasak S, Euswas A, Fukuda MM, Ittiverakul M, Miller RS, Krudsood S, et al. Comparative ophthalmic assessment of patients receiving tafenoquine or chloroquine/primaquine in a randomized clinical trial for Plasmodium vivax malaria radical cure. Int Ophthalmol. 2019;39(8):1767–82.
17. Rodrigo C, Rajapakse S, Fernando SD. Tafenoquine for primary and terminal prophylaxis of malaria in apparently healthy people: a systematic review. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019;113(10):579–86.
18. Kendall LK, Mohamed K, Breton JJ, Koh GC, Green JA. Non-inferiority comparison of tafenoquine sixmonth relapse-free efficacy versus primaquine in plasmodium vivax infection: An individual patient data meta-analysis. Am J Trop

Med Hyg. 2017;97(5):3.

19. Walsh DS, Looareesuwan S, Wilairatana P, Heppner Jr DG, Tang DB, Brewer TG, et al. Randomized dose-ranging study of the safety and efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the prevention of relapse of Plasmodium vivax malaria in Thailand. *J Infect Dis.* 1999;180(4):1282–7.
20. Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner Jr DG, Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing Plasmodium vivax malaria relapse. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1095–103.
21. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, Lon C, Saunders DL, Mohammed R, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria. *N Engl J Med.* 2019;380(3):215–28.
22. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-Larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria. *N Engl J Med.* 2019;380(3):229–41.
23. Llanos-Cuentas A, Lacerda M V, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet.* 2014;383(9922):1049–58.
24. Adu-Gyasi D, Asante KP, Newton S, Dosoo D, Amoako S, Adjei G, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of CareStart G6PD deficiency rapid diagnostic test (RDT) in a malaria endemic area in Ghana, Africa. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125796.
25. Alam MS, Kibria MG, Jahan N, Thriemer K, Hossain MS, Douglas NM, et al. Field evaluation of quantitative point of care diagnostics to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206331.
26. Baird JK, Dewi M, Subekti D, Elyazar I, Satyagraha AW. Noninferiority of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency diagnosis by a point-of-care rapid test vs the laboratory fluorescent spot test demonstrated by copper inhibition in normal human red blood cells. *Transl Res.* 2015;165(6):677–88.
27. Bancone G, Chu CS, Chowwiwat N, Somsakchaicharoen R, Wilaisrisak P, Charunwatthana P, et al. Suitability of capillary blood for quantitative assessment of G6PD activity and performances of G6PD point-of-care tests. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(4):818–24.
28. Bancone G, Gornawun G, Chu CS, Porn P, Pal S, Bansil P, et al. Validation of the quantitative point-of-care CareStart biosensor for assessment of G6PD activity in venous blood. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196716.
29. Barfield CA, Zimmers J, Kahn M, Tietje K, Domingo GJ. Comparative laboratory-based evaluation of diagnostic tests for G6PD. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(5):257.
30. Bougouma EC, Badoum E, Coulibaly S, Serme S, Soulama I, Ouedraogo A, et al. Diagnosis Of Red Cell Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6pd) Deficiency In Burkina Faso: Comparison Of Quantitative And Qualitative Tests. In: *American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene.* Amer Soc Trop Med & Hygiene 8000 Westpark Dr, Ste 130, Mclean, VA 22101 USA; 2019. p. 278.
31. Brito MAM, Peixoto HM, Almeida ACG de, Oliveira MRF de, Romero GAS, Moura-Neto JP, et al. Validation of the rapid test Carestart (tm) G6PD among malaria vivax-infected subjects in the Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(4):446–55.
32. Commons RJ, McCarthy JS, Price RN. Tafenoquine for the radical cure and prevention of malaria: the importance of testing for G6PD deficiency. *Med J Aust.* 2020;212(4):152.
33. Djigo OKM, Bollahi MA, Hasni Ebou M, Ould Ahmedou Salem MS, Tahar R, Bogreau H, et al. Assessment of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity using CareStart G6PD rapid diagnostic test and associated genetic variants in

- Plasmodium vivax malaria endemic setting in Mauritania. PLoS One. 2019;14(9):e0220977.
34. Hrutkay S, Kahn M, Bansil P, Pal S, Domingo G. Novel Quantitative Point-Of-Care G6pd Test For Safe Treatment Of Plasmodium Vivax Malaria. In: American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene. Amer Soc Trop Med & Hygiene 8000 WESTPARK DR, STE 130, MCLEAN, VA 22101 USA; 2018. p. 315.
35. Kim S, Nguon C, Guillard B, Duong S, Chy S, Sum S, et al. Performance of the CareStart™ G6PD deficiency screening test, a point-of-care diagnostic for primaquine therapy screening. PLoS One. 2011;6(12):e28357.
36. LaRue N, Kahn M, Murray M, Leader BT, Bansil P, McGray S, et al. Comparison of quantitative and qualitative tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Trop Med Hyg. 2014;91(4):854–61.
37. Osorio L, Carter N, Arthur P, Bancone G, Gopalan S, Gupta SK, et al. Performance of BinaxNOW G6PD deficiency point-of-care diagnostic in P. vivax-infected subjects. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(1):22–7.
38. Pal S, Bansil P, Bancone G, Hrutkay S, Kahn M, Gornawun G, et al. Evaluation of a novel quantitative test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: bringing quantitative testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency closer to the patient. Am J Trop Med Hyg. 2019;100(1):213–21.
39. Pengboon P, Thamwarokun A, Changsri K, Kaset C, Chomean S. Evaluation of quantitative biosensor for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity detection. PLoS One. 2019;14(12):e0226927.
40. Roca-Feltrer A, Khim N, Kim S, Chy S, Canier L, Kerleguer A, et al. Field trial evaluation of the performances of point-of-care tests for screening G6PD deficiency in Cambodia. PLoS One. 2014;9(12):e116143.
41. Roh ME, Oyet C, Orikiriza P, Wade M, Mwanga-Amumpaire J, Boum II Y, et al. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using three detection methods: a cross-sectional survey in southwestern Uganda. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(5):1094–9.
42. Satyagraha AW, Sadhewa A, Elvira R, Elyazar I, Feriandika D, Antonjaya U, et al. Assessment of point-of-care diagnostics for G6PD deficiency in malaria endemic rural Eastern Indonesia. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(2):e0004457.
43. von Fricken ME, Weppelmann TA, Eaton WT, Masse R, Beau de Rochars MVE, Okech BA. Performance of the CareStart glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rapid diagnostic test in Gressier, Haiti. Am J Trop Med Hyg. 2014/04/28. 2014 Jul;91(1):77–80.
44. Weppelmann TA, Von Fricken ME, Wilfong TD, Aguenza E, Philippe TT, Okech BA. Field trial of the carestart biosensor analyzer for the determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in Haiti. Am J Trop Med Hyg. 2017;97(4):1262–70.
45. Wojnarski B, Chanthap L, Sea D, Boonchan T, Sriwichai S, Chann S, et al. Evaluation of the Carestart™ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rapid diagnostic test at community and health center level in Cambodia. Am J Trop Med Hyg. 2018;99(4):200–1.
46. Wojnarski B, Lon C, Sea D, Sok S, Sriwichai S, Chann S, et al. 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. Schallig HDFH, editor. PLoS One. 2020 Jan;15(1):e0228207.
47. Wojnarski M, Lon C, Kuntawunginn W, Spring M, Berjohn C, Harrison D, et al. The performance of G6PD rapid diagnostic tests in Cambodia and implications for primaquine therapy. Am J Trop Med Hyg. 2017;97(5):498.
48. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016;69:225–34.

49. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
50. Rodrigo C, Rajapakse S, Fernando D. Tafenoquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(9).
51. Oo NN, Bancone G, Maw LZ, Chowwiwat N, Bansil P, Domingo GJ, et al. Validation of G6PD point-of-care tests among healthy volunteers in Yangon, Myanmar. *PLoS One*. 2016 Apr;11(4).
52. Ley B, Satyagraha AW, Rahmat H, von Fricken ME, Douglas NM, Pfeiffer DA, et al. Performance of the Access Bio/CareStart rapid diagnostic test for the detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2019.
53. Henriques G, Phommasone K, Tripura R, Peto TJ, Raut S, Snethlage C, et al. Comparison of glucose-6 phosphate dehydrogenase status by fluorescent spot test and rapid diagnostic test in Lao PDR and Cambodia. Vol. 17, *Malaria Journal*. BioMed Central Ltd.; 2018. p. 243.
54. Espino FE, Bibit JA, Sornillo JB, Tan A, Von Seidlein L, Ley B. Comparison of three screening test kits for G6PD enzyme deficiency: Implications for its use in the radical cure of vivax malaria in remote and resource-poor areas in the philippines. *PLoS One*. 2016 Feb;11(2):148172.
55. Brito-Sousa, J.D.; Murta, F.; Vitor-Silva, S.; Sampaio, V.; Mendes, M.; Souza, B.; Batista, T.; Santos, A.; Marques, L.; Barbosa, L.; et al. Quantitative G6PD Deficiency Screening in Routine Malaria Diagnostic Units in the Brazilian Amazon (SAFEPRIM): An Operational Mixed-Methods Study. *Pathogens* 2022, 11, 1328. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111328>
56. Brito-Sousa JD, Murta F, Vitor-Silva S, Sampaio VS, Mendes MO, Brito MAM, et al. (2021) Real-life implementation of a G6PD deficiency screening qualitative test into routine vivax malaria diagnostic units in the Brazilian Amazon (SAFEPRIM study). *PLoS Negl Trop Dis* 15(5): e0009415. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009415>
57. Devine A, Parmiter M, Chu CS, Bancone G, Nosten F, Price RN, et al. Using G6PD tests to enable the safe treatment of *Plasmodium vivax* infections with primaquine on the Thailand-Myanmar border: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(5):e0005602. Epub 2017/05/26. doi: 10.1371/journal.pntd.0005602. PubMed PMID: 28542194; PubMed Central PMCID: PMC5460895.
58. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
59. Chu CS, Bancone G, Moore KA, Win HH, Thitipanawan N, Po C, et al. Haemolysis in G6PD Heterozygous Females Treated with Primaquine for *Plasmodium vivax* Malaria: A Nested Cohort in a Trial of Radical Curative Regimens. *PLoS Med*. 2017;14(2):e1002224. Epub 2017/02/09. doi: 10.1371/journal.pmed.1002224. PubMed PMID: 28170391; PubMed Central PMCID: PMC5295665.
60. Brazil Ministry of Health. SIVEP-MALARIA—Sistema de informação de vigilância epidemiológica—notificação de casos. Brasília Brazil Ministry of Health; 2021.
61. Almeida ED, Rodrigues LCS, Vieira JLF. Estimates of adherence to treatment of vivax malaria. *Malaria journal*. 2014;13:321-. doi: 10.1186/1475-2875-13-321. PubMed PMID: 25127886.
62. Grietens KP, Soto V, Erhart A, Ribera JM, Toomer E, Tenorio A, et al. Adherence to 7-day primaquine treatment for the radical cure of *P. vivax* in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(6):1017-23. Epub 2010/06/04. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0521. PubMed PMID: 20519594; PubMed Central PMCID: PMC2877405.

63. Duarte EC, Gyorkos TW. Self-reported compliance with last malaria treatment and occurrence of malaria during follow-up in a Brazilian Amazon population. *Tropical medicine & international health : TM & IH.* 2003;8(6):518-24. doi: 10.1046/j.1365-3156.2003.01042.x. PubMed PMID: 12791057.
64. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJ. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2001;65(5):471-6. doi: 10.4269/ajtmh.2001.65.471. PubMed PMID: 11716100.
65. Pereira EA, Ishikawa EAY, Fontes CJF. Adherence to *Plasmodium vivax* malaria treatment in the Brazilian Amazon Region. *Malaria journal.* 2011;10:355-. doi: 10.1186/1475-2875-10-355. PubMed PMID: 22165853.
66. Lana R, Nekkab N, Siqueira AM, Peterka C, Marchesini P, Lacerda M, et al. The top 1%: quantifying the unequal distribution of malaria in Brazil. *Malaria Journal.* 2021;20(1):87. doi: 10.1186/s12936-021-03614-4.
67. White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J.* 2011;10:297. Epub 2011/10/13. doi: 1475-2875-10-297 [pii]  
10.1186/1475-2875-10-297. PubMed PMID: 21989376; PubMed Central PMCID: PMC3228849.
68. Nascimento JR, Brito-Sousa JD, Almeida ACG, Melo MM, Costa MRF, Barbosa LRA, et al. Prevalence of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in highly malaria-endemic municipalities in the Brazilian Amazon: A region-wide screening study. *The Lancet Regional Health - Americas.* 2022;12:100273.  
<https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100273>
69. Zobrist S, Brito M, Garbin E, Monteiro WM, Clementino Freitas S, Macedo M, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2021;15(8):e0009649. doi: 10.1371/journal.pntd.0009649.
70. Nekkab N, Lana R, Lacerda M, Obadia T, Siqueira A, Monteiro W, et al. Estimated impact of tafenoquine for *Plasmodium vivax* control and elimination in Brazil: A modelling study. *PLoS Med.* 2021;18(4):e1003535. Epub 2021/04/24. doi: 10.1371/journal.pmed.1003535. PubMed PMID: 33891582.
71. Rahimi BA, Thakkinian A, White NJ, Sirivichayakul C, Dondorp AM, Chokejindachai W. Severe vivax malaria: a systematic review and meta-analysis of clinical studies since 1900. *Malar J.* 2014;13:481. Epub 2014/12/10. doi: 10.1186/1475-2875-13-481. PubMed PMID: 25486908; PubMed Central PMCID: PMC34364574
72. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
73. Siqueira AM, Lacerda MVG, Magalhães BML, Mourão MPG, Melo GC, Alexandre MAA, et al. Characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India. *BMC medicine.* 2015;13:57-. doi: 10.1186/s12916-015-0302-y. PubMed PMID: 25889040.
74. World Health Organization. World malaria report 2019. Geneva: 2019.
75. Peixoto HM, Brito MA, Romero GA, Monteiro WM, de Lacerda MV, de Oliveira MR. G6PD deficiency in male individuals infected by *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: a cost study. *Malar J.* 2015;14:126. Epub 2015/04/19. doi: 10.1186/s12936-015-0647-x. PubMed PMID: 25889063; PubMed Central PMCID: PMC34381355.
76. Costa M, Luna L, Leite P, Tura B, Pinto M, Santos M. Revisão e proposta para atualização da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário de tecnologia em saúde para o SUS. *J Bras Econ da Saúde.* 2019;11(1):73–86.

77. Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan S, Wolowacz S, Brodtkorb TH. Budget impact analysis of health care interventions – A practical guide. Adis; 2017. v. XVIII, 224p
78. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Kozenis. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Kozenis>. Acesso em: 06 de dezembro de 2021.
79. Taylor AR, Watson JÁ, Chu CS et al. Resolving the cause of recurrent Plasmodium vivax malaria probabilistically. Nature Communications (2019)10:5595.
80. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em: 23 de março de 2022.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
83. Commons RJ, McCarthy JS, Price RN. Tafenoquine for the radical cure and prevention of malaria: the importance of testing for G6PD deficiency. Med J Aust. 2020 Mar;212(4):152-153.e1. doi: 10.5694/mja2.50474. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32036613; PMCID: PMC7064913.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**