

**Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por
*Plasmodium vivax***



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Stéfani Souza Borges – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

Clementina Corah Lucas Prado

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



Tabelas

Tabela 1. Eventos adversos da comparação entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto.....	27
Tabela 2. Eventos adversos da comparação entre tafenoquina e nenhum tratamento anti-hipnozoíto.....	29
Tabela 3. Resultados da análise de sensibilidade combinada.....	29

Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 1 de pesquisa.	20
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 2 de pesquisa.	23
Figura 3. Avaliação do risco de viés global dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane.	24
Figura 4. 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.	26
Figura 5. Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto para o desfecho eventos adversos graves.....	27
Figura 6. 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.....	28
Figura 7. Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho eventos adversos graves.....	29
Figura 8. Forest plot da sensibilidade combinada do teste de G6PD.....	30
Figura 9. Forest plot da especificidade combinada do teste de G6PD.....	31

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tafenoquina.	12
Quadro 2. Preço proposto para incorporação da tafenoquina.	12
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do teste quantitativo de G6PD.	13
Quadro 4. Perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS.	17
Quadro 5. Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências.	17
Quadro 6. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 1.....	18
Quadro 7. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 2.....	21
Quadro 8. Resultado do ROBIS.....	24
Quadro 9. Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia conforme o QUADAS-2.....	24
Quadro 10. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.....	25
Quadro 11. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1.....	33
Quadro 12. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 2.....	34



1.	APRESENTAÇÃO.....	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
3.2.	Deficiência de G6PD e o tratamento da malária	11
5.	TECNOLOGIA AVALIADA	12
4.1.	Tafenoquina.....	12
	Preço proposto para incorporação	12
4.2.	Teste quantitativo de G6PD.....	13
4.3.	Aspectos Regulatórios	14
4.4.	Custos, aspectos éticos e técnicos do estudo TRuST.....	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	17
5.1.	Pergunta de pesquisa	17
5.2.	Busca por evidências.....	17
5.3.	Avaliação do risco de vieses das evidências	23
5.4.	Caracterização dos estudos	25
5.5.	Síntese de resultados dos estudos	26
	Pergunta 1: <i>A tafenoquina 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária devido ao Plasmodium vivax?</i>	26
	Tafenoquina versus nenhum tratamento anti-hipnozoíto	26
	– Parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> por seis meses	26
	– Eventos adversos graves.....	27
	– Qualquer evento adverso	27
	Tafenoquina versus primaquina	28
	– Parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> por seis meses	28
	– Eventos adversos graves.....	28
	– Qualquer evento adverso	29
	Pergunta 2: <i>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?</i>	29
5.6.	Avaliação da qualidade da evidência.....	32
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	36
	REFERÊNCIAS	37

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) e evidências de eficácia e segurança da tafenoquina para tratamento da malária, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). 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 foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tafenoquina (Kozenis®)

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 (H₂O₂) e reduzir para H₂O. Isso ajuda a proteger os eritrócitos de espécies reativas de oxigênio, que resultam em estresse oxidativo e consequentemente, 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: A tafenoquina 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária por *Plasmodium vivax*? 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*?

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, referente ao medicamento, para os desfechos avaliados nos grupos tafenoquina *versus* nenhum tratamento anti-hipnozoíto: tafenoquina reduziu a recidiva em comparação com não tratamento (RR 0,32, IC 95% 0,12 a 0,88); não houve 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 relatados com exceção de dor de cabeça. 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.

Considerações: 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.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, 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. Os membros do plenário concordaram que, embora a evidência de eficácia disponível em literatura tenha sido avaliada de boa qualidade, esta apresenta dados modestos, se considerado o principal desfecho que avalia o desempenho da tafenoquina versus primaquina. Para tanto, faz-se necessária a obtenção de dados de efetividade que serão coletados após condução do estudo observacional TRuST, focalizado nas cidades de Manaus e Porto Velho. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

3.1. 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).



3.2. 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 (7).

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

4.1. 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 (8,9). 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 (9).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tafenoquina.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tafenoquina
Nome comercial	Kozenis®
Apresentação	Comprimidos revestidos, contendo 150 mg de tafenoquina, é apresentado em embalagem com 2 (duas) unidades
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Fabricante	Piramal Enterprises Limited
Indicação aprovada na Anvisa	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>
Indicação proposta	Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>Plasmodium vivax</i>
Posologia e Forma de Administração	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.

Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço proposto para incorporação da tafenoquina.

APRESENTAÇÃO	Preço Fábrica (ICMS 0%) *	PMVG (ICMS 0%) *	Preço praticado em compras públicas
150 mg de tafenoquina	R\$ 8,76	R\$ 6,87	-

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 19/01/2021.



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.

4.2. 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.

Tipo	Produto para saúde
Nome comercial	G6PD STRIP ECO Teste (tiras de teste) STANDARD G6PD Analyzer (analisador)
Detentor do registro	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil)
Fabricante legal	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil) - tiras de teste SD Biosensor, INC (Coreia do Sul) - analisador
Indicação aprovada na Anvisa	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.
Configuração do kit	O kit é comercializado na seguinte configuração (1, 25, 50 ou 100 tiras): <ul style="list-style-type: none">• Tira de teste G6PD;• Tampão de extração;• Pipeta capilar (10ml) descartável;• Chip;• Instruções de uso.
Descrição do método	- <i>Cuido com armazenamento e estabilidade do teste:</i>



Armazenar as *strip* 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 (11).

4.3. 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).

4.4. Custos, aspectos éticos e técnicos do estudo TRuST

Este parecer técnico-científico tem como objetivo subsidiar a implementação do medicamento Tafenoquina pelo Ministério da Saúde, em conjunto com as secretarias de saúde estaduais e municipais correspondentes (Manaus-AM e Porto Velho-RO).

Apesar de não constar no protocolo previamente aprovado, os patrocinadores e implementadores da pesquisa organizaram, juntos às secretarias estaduais a distribuição do medicamento até as unidades que implementarão o uso da tafenoquina. Os pesquisadores também identificaram, nas unidades de alta e média complexidade durante a primeira etapa do estudo, os trabalhadores de saúde que poderão fazer a dispensação dos medicamentos e organizaram os treinamentos sobre uso do teste e uso da tafenoquina para essa implementação. O Ministério da saúde, por meio da SVS,



irá acompanhar esses treinamentos durante o período de 12 meses. Manaus e Porto Velho foram selecionados para o TRuST por estarem em áreas endêmicas de malária *P. vivax* e por possuírem ampla e diversa rede de assistência à saúde voltada para esse agravo.

Os testes de G6PD e a tafenoquina serão adquiridos pelo patrocinador principal do TRuST e fornecidos às unidades de saúde pelas autoridades sanitárias municipais utilizando o fluxo tradicional para o fornecimento de medicamentos e diagnósticos. Devido à disponibilização dos testes e do medicamento no período do estudo, este documento não contemplou avaliação econômica e impacto orçamentário pois não serão incorridos custos. Após este período, uma nova avaliação da medicação e do teste G6PD será realizada incluindo dados do estudo TRuST.

O treinamento do pessoal designado nas unidades de saúde, que integrarão o estudo, para o uso das novas ferramentas, será liderado pela equipe do Pesquisador Responsável do estudo e pelas autoridades municipais, através de material didático desenvolvido em conjunto com os patrocinadores do TRuST.

O desenho do TRuST é baseado no uso secundário dos dados que serão coletados rotineiramente de todos os pacientes com malária no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica para Malária (SIVEP-Malária) pelo Ministério da Saúde (MS), com o objetivo de não influenciar indevidamente o tratamento dos pacientes e, desse modo, minimizar o risco de viés. O formulário do SIVEP Malária já foi adequado para coletar as informações relativas ao novo teste e medicamento e será distribuído nas cidades de Manaus (AM) e Porto Velho (RO) pelo mesmo período da implementação do TRuST.

Critério para o tratamento com a tafenoquina:

- Ter diagnóstico positivo para monoinfecção por *P. vivax* (confirmada parasitologicamente através de microscopia ou teste diagnóstico rápido);
- Ter 16 anos ou mais;
- Obter como resultado no teste de G6PD, uma atividade da enzima igual ou maior a 6,1 U/g Hb;
- Não estar gestante e nem amamentando;
- Receber também a cloroquina como terapia para as formas sanguíneas da malária *vivax*.

O estudo será realizado em fases:

→ Fase I (cerca de três meses):

- O treinamento e o fornecimento de testes de G6PD e tafenoquina inicialmente serão limitados a cerca de 10 unidades de média e alta complexidade (hospitais de referência, hospitais, unidades de pronto atendimento, policlínicas). Será feita uma análise preliminar depois que os dados de 600 pacientes de malária *vivax* com 16 anos ou mais, que não tiverem sido tratados para malária *vivax* nos últimos 60 dias, tiverem sido coletados no banco de dados do estudo, para decidir se o estudo poderia ser ampliado para unidades de saúde de menor complexidade;
- O Comitê Independente de Supervisão do Estudo (CISE) enviará suas recomendações ao Ministério da Saúde com base nos resultados da análise preliminar e com quaisquer outros fatores que forem considerados apropriados;



- O MS considerará a recomendação do CISE e decidirá se o estudo será ampliado às unidades de menor complexidade;
- Se os resultados preliminares da fase I forem considerados insatisfatórios (p. ex., dificuldade de aplicar o algoritmo do tratamento, incidência de AHA), o CISE pode decidir não recomendar a ampliação do estudo para unidades de saúde de menor complexidade até que sejam feitas melhorias no programa educacional e/ou que seja implementado apoio adicional aos profissionais de saúde. Outras análises intermediárias podem ser realizadas se necessário.

→ Fase II (cerca de nove meses):

- Se aprovado pelo MS, o estudo será estendido para as unidades de menor complexidade (unidades básicas de saúde, unidades básicas de saúde da família e de atenção primária) e, dentro dos mesmos municípios que participaram da primeira etapa;
- Após o treinamento do pessoal, os testes de G6PD e a tafenoquina serão fornecidos a essas unidades de cuidados de saúde pelas autoridades sanitárias municipais.
- Outra análise preliminar será feita depois que os dados dos 600 pacientes de *P. vivax* com 16 anos ou mais, que não receberam tratamento para malária por *P. vivax* nos últimos 60 dias, das unidades de baixa complexidade tiver sido coletados no banco de dados do estudo (cerca de três meses após o início da fase II).
- Durante a fase II, os dados dos pacientes de *P. vivax* tratados nas unidades de saúde de alta complexidade da fase I continuarão a ser coletados.

O estudo continuará durante a realização da análise preliminar e está previsto que a coleta de dados leve aproximadamente 12 meses para ser executada. Durante este período serão testados e tratados 16.600 pacientes, sendo 10.600 nas duas primeiras fases do estudo em ambientes de saúde de alta a média complexidade e a terceira fase incluirá 6.000 pacientes atendidos em ambientes de baixa complexidade.

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

5.1. Pergunta de pesquisa

Este parecer técnico-científico (PTC) tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da tafenoquina para cura radical (prevenção de recidiva) da malária devido ao *Plasmodium vivax*. 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.

PERGUNTA 1: 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
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 <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

5.2. 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.

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

Base	Estratégia de Busca	Data	Resultado
Pergunta de pesquisa 1			
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		41, sendo 8 revisões sistemáticas
Lilacs	(malaria) AND (tafenoquine)		1
Pergunta de pesquisa 2			



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

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

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
------------	--------	--------------------



Anjum, 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, 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, 2020 (15)	Efficacy and safety of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis (1998-2020): A systematic review and meta-analysis	Avaliou a quimioprofilaxia.
Warrasak, 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).
Kendall, 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, 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, 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, 2019 (21)	Single dose tafenoquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria	ECR já incluído em meta-análise selecionada
Llanos-Cuentas, 2019 (22)	Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria	ECR já incluído em meta-análise selecionada
Llanos-Cuentas, 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

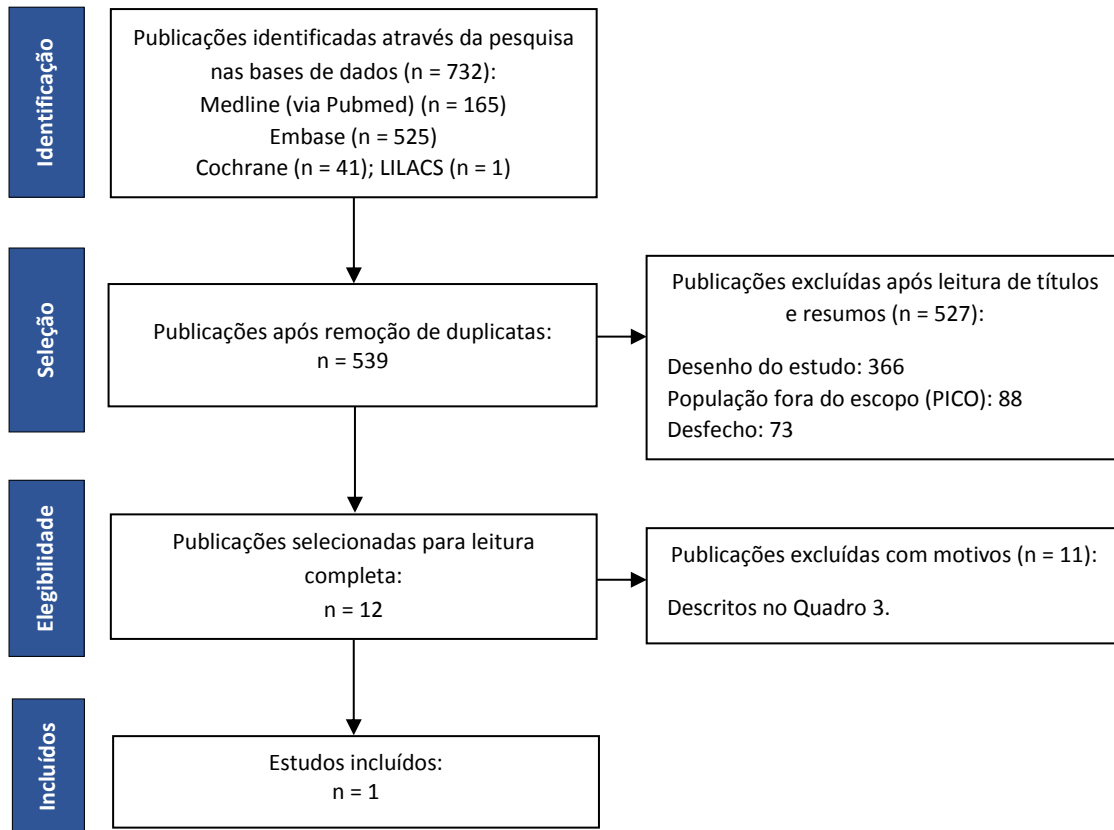


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 1 de pesquisa.

Pergunta de pesquisa 2:

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.

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 XXX referências. Após a retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, foram selecionadas XX 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) (12).

Quadro 7. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 2.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Adu-Gyasi, 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, 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, 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> .
Bancone, 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, 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
Barfield, 2012 (29)	Comparative laboratory-based evaluation of diagnostic tests for G6PD	Resumo de congresso.
Bougouma, 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, 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, 2019 (33)	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	Desfechos não reportam sensibilidade e especificidade.
Hrutkay, 2018 (34)	Novel quantitative point-of-care G6PD test for safe treatment of Plasmodium vivax malaria	Resumo de congresso.
Kim, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 2017 (44)	Field trial of the carestart biosensor analyzer for the determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in Haiti	Resumo de congresso.
Wojanarski, 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.
Wojanarski, 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, 2017 (47)	The performance of G6PD rapid diagnostic tests in Cambodia and implications for primaquine therapy	Resumo de congresso.

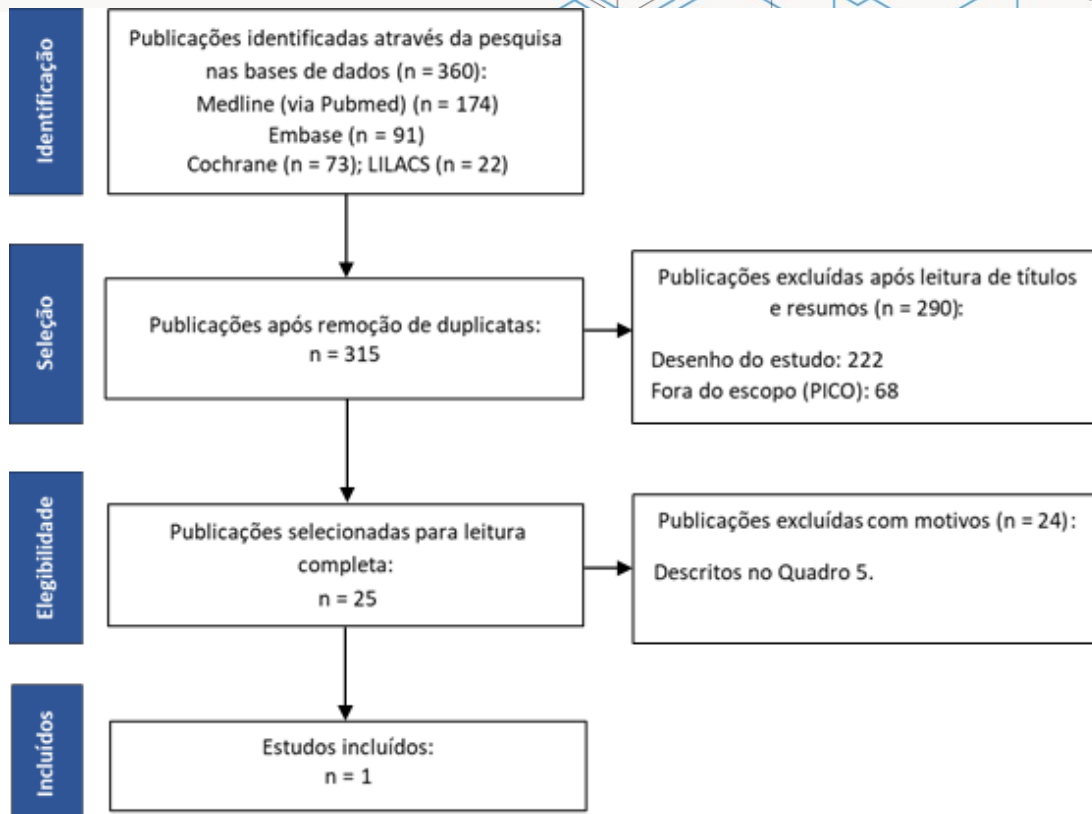


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 2 de pesquisa.

5.3. Avaliação do risco de vieses das evidências

Avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2.0). A avaliação do risco de viés da 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 viés. Todos os participantes ausentes foram incluídos e não houve viés de relato em nenhum dos ensaios.

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 3. Avaliação do risco de viés 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 viés nos domínios avaliados (Quadro 8).

Quadro 8. 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 9. 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.

5.4. Caracterização dos estudos

No Quadro 10, abaixo, são apresentadas as principais características dos estudos selecionados para análise conduzida neste parecer, bem como desenho e origem do estudo, população e tipo de amostra analisadas e qual teste comparador que responde à pergunta de pesquisa foi utilizado. Vale destacar que não foram sumarizados comparadores que não são discutidos neste parecer técnico científico, como ensaio imunoenzimático, dentre outros.

Quadro 10. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo	Desenho do estudo	População	Comparador
PERGUNTA 1			
Rodrigo, 2020 (50)	Revisão sistemática com meta-análise	Adultos e crianças com diagnóstico confirmado (clínico e parasitológico) de malária por <i>P. vivax</i> . 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.
PERGUNTA 2			
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.

5.5. 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 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).

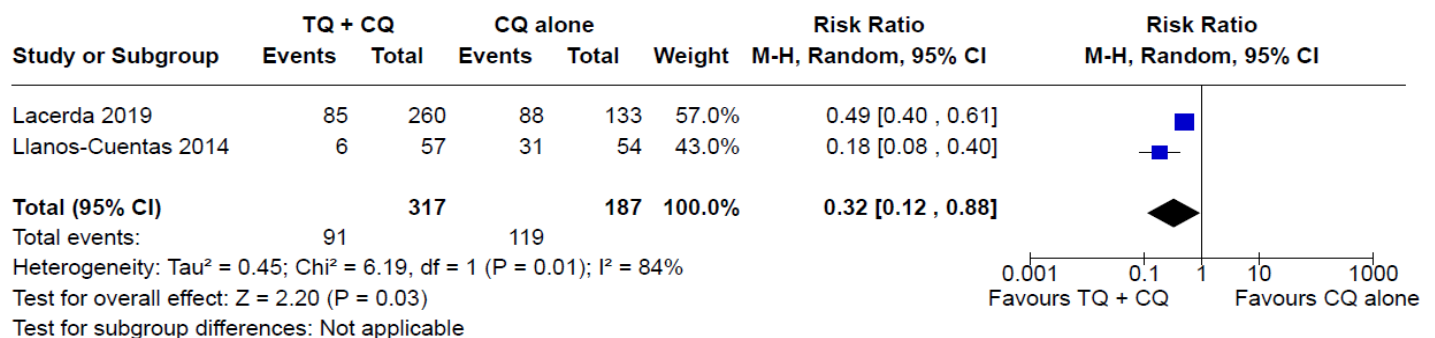
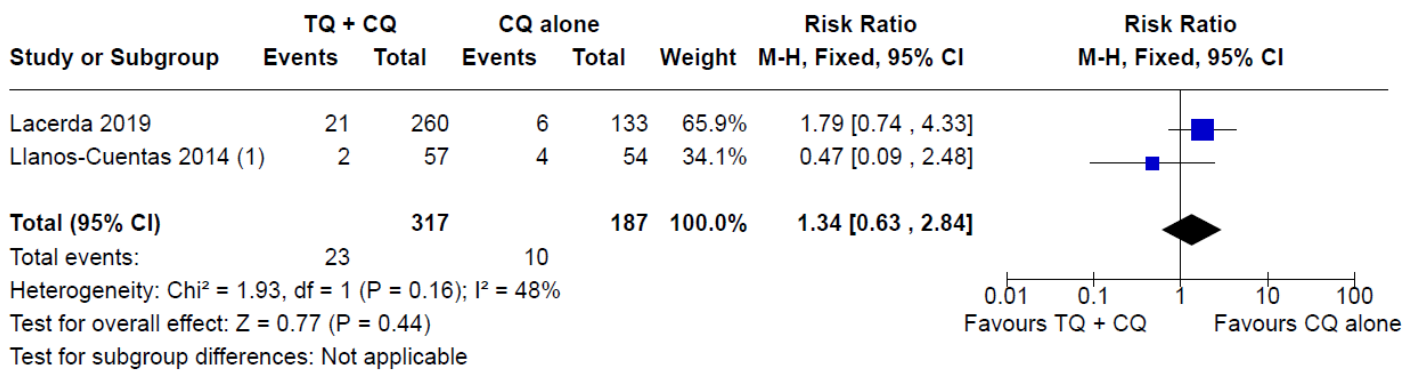


Figura 4. Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* por seis meses.

– 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 11/Seção: Avaliação da qualidade da evidência).



Footnotes

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

Figura 5. 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%)
Qualquer evento adverso	0,96 (0,81, 1,13)

Dor abdominal	0,66 (0,33, 1,33)
Náusea	1,05 (0,53, 2,07)
Vômito	1,29 (0,57, 2,93)
Diarreia	1,03 (0,42, 2,50)
Vertigem/tontura	1,89 (0,88, 4,08)
Dor de cabeça	0,55 (0,33, 0,92)
Erupção/prurido	0,92 (0,57, 1,50)
prolongamento QT	0,37 (0,12, 1,20)
Anemia/queda na hemoglobina	2,84 (0,80, 10,09)

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

Na análise agrupada dos três ensaios clínicos não foram encontradas 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 11/Seção: Avaliação da qualidade da evidência). Assim, a tafenoquina é provavelmente tão eficaz quanto primaquina na prevenção de recaída de malária *vivax* por até 6 meses.

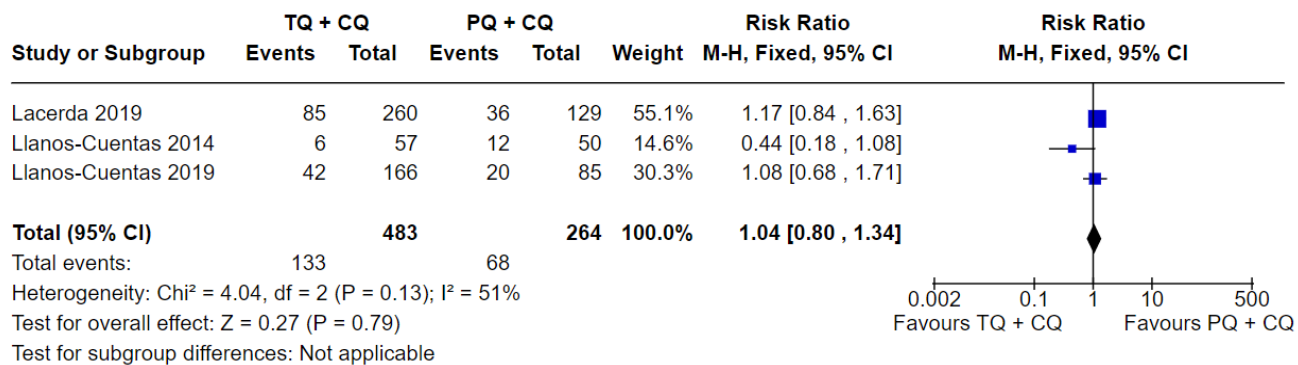


Figura 6. Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* por seis meses.

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 7). 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 11/Seção: Avaliação da qualidade da evidência). A tafenoquina provavelmente tem pouca ou nenhuma diferença com a primaquina na ocorrência de eventos adversos graves.

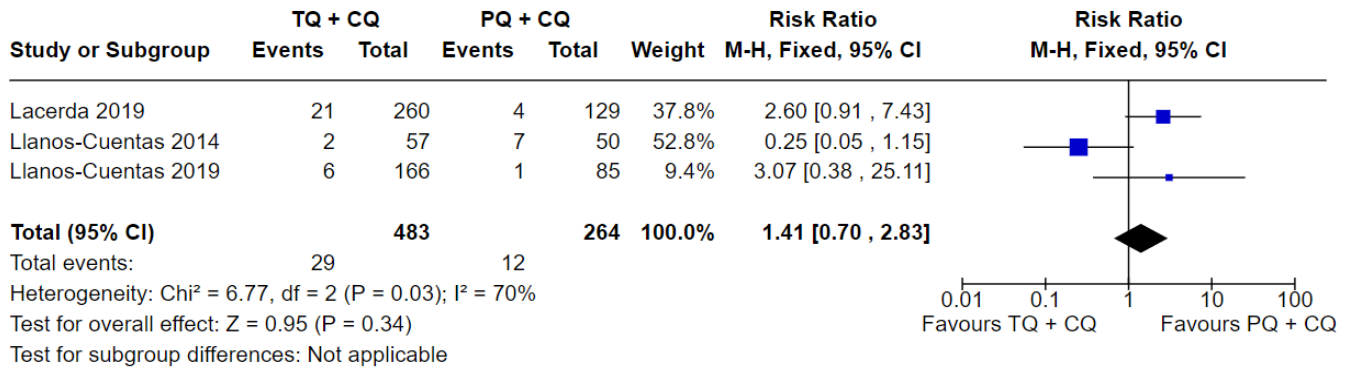


Figura 7. Forest plot da comparação: tafenoquina 300 mg em dose única comparada primaquina 15 mg/dia por 14 dias para o desfecho eventos adversos graves.

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 11/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 8), e a especificidade foi de 0,95 (IC 95% 0,92-0,96) (Figura 9). 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 1); 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.

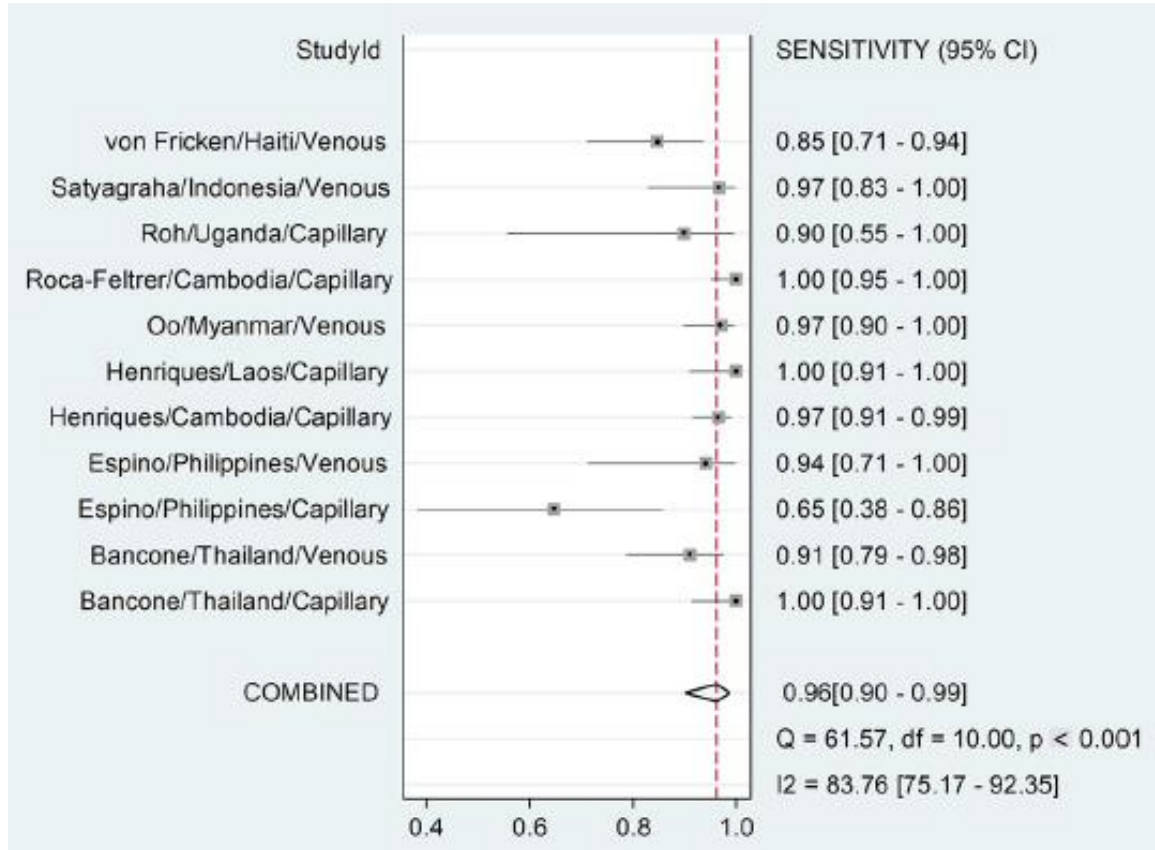


Figura 8. Forest plot da sensibilidade combinada do teste de G6PD.

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

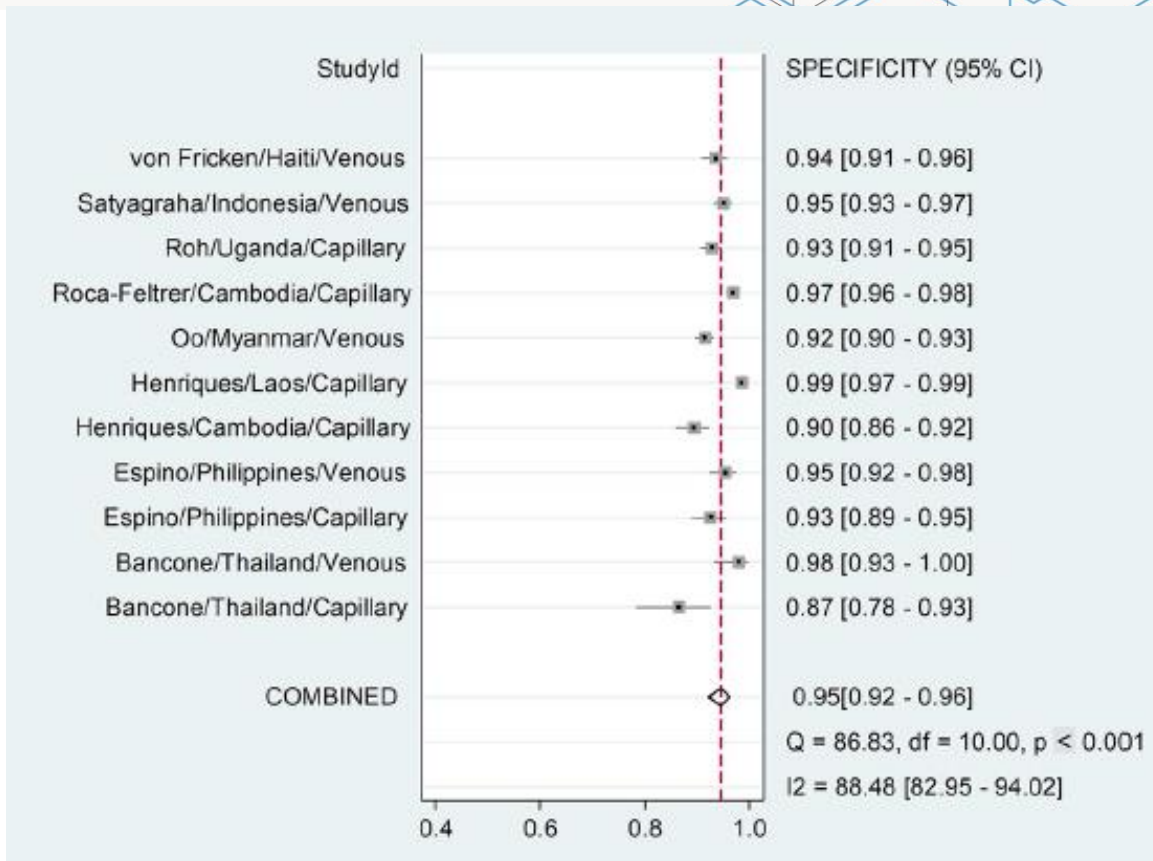


Figura 9. Forest plot da especificidade combinada do teste de G6PD.

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.

5.6. Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança da evidência analisada, 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 11) e Pergunta 2 de pesquisa (Quadro 12), 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.

Quadro 11. 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	204 por 1.000 (76 para 560)	RR 0.32 (0.12 para 0.88)	504 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Eventos adversos graves	53 por 1.000	72 por 1.000 (34 para 152)	RR 1.34 (0.63 para 2.84)	504 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^b
Qualquer evento adverso	567 por 1.000	544 por 1.000 (459 para 641)	RR 0.96 (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	268 por 1.000 (206 para 345)	RR 1.04 (0.80 para 1.34)	747 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Eventos adversos graves	45 por 1.000	64 por 1.000 (32 para 129)	RR 1.41 (0.70 para 2.83)	747 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b
Qualquer evento adverso	591 por 1.000	597 por 1.000 (526 para 674)	RR 1.01 (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 12. 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%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com deficiência de G6PD)	8 estudos 5777 pacientes	Transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	48 (45 para 50)	288 (270 para 297)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo deficiência de G6PD)								2 (0 para 5)	12 (3 para 30)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem deficiência de G6PD)	8 estudos 5777 pacientes	Transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	903 (874 para 912)	665 (644 para 672)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-positivos (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.

^a Rebaixado um nível devido à alta heterogeneidade.



7. 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 (32).

O uso da primaquina, foi proposto no Guia prático de tratamento da malária no Brasil (2) 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.

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.

Acredita-se que 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.

8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, 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.

Os membros do plenário concordaram que, embora a evidência de eficácia disponível em literatura tenha sido avaliada de boa qualidade, esta apresenta dados modestos, se considerado o principal desfecho que avalia o desempenho da tafenoquina *versus* primaquina. Para tanto, faz-se necessária a obtenção de dados de efetividade que serão coletados após condução do estudo observacional TRuST, focalizado nas cidades de Manaus e Porto Velho.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

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. 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, Gornsawun 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, Gornsawun 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, Oririkiza 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, Sneathlge 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.

