

Resumo de ferramenta para *Plasmodium vivax*: diagnóstico de G6PD no ponto de atendimento

Este resumo visa a fornecer uma breve visão geral dos testes diagnósticos de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) no ponto de atendimento (POC) e direcionar os leitores para recursos aprofundados adicionais. O conteúdo a seguir explica por que o teste de G6PD é necessário, como o nível sanguíneo de G6PD é classificado e medido, quais testes diagnósticos estão comercialmente disponíveis e que estudos foram feitos com eles, além de considerações para a adoção bem-sucedida dos testes de G6PD. Os grupos que podem considerar este sumário útil são funcionários dos programas nacionais de malária, implementadores de projetos de malária e outras pessoas em busca de um entendimento de alto nível sobre o diagnósticos de G6PD que possam ser usado em esforços de erradicação da malária. As informações contidas neste documento estavam corretas conforme o nosso conhecimento no momento da publicação, mas tenha em mente que este é um campo de rápida evolução e evidências emergentes.

Sumário

O que é a enzima G6PD e o que ela faz?	2
Por que a deficiência de G6PD é importante para os pacientes de Plasmodium vivax	2
Como a enzima G6PD é classificada?	2
Como a G6PD é medida?	3
Visão geral dos testes de G6PD de ponto de atendimento comercializados	4
Lições aprendidas com o projeto da PAVE	10
<i>Lição 1: A qualidade do treinamento é essencial</i>	10
<i>Lição 2: Supervisão após a introdução ajuda a manter a qualidade</i>	100
<i>Lição 3: Os custos podem ser reduzidos por decisões estratégicas de implementação e aquisição</i>	11
<i>Lição 4: O uso de recursos experimentados e testados pode facilitar a introdução de testes diagnósticos de G6PD</i>	11
Referências	13

O que é a enzima G6PD e o que ela faz?

- A enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) desempenha um papel essencial na proteção dos glóbulos vermelhos contra danos e destruição prematura por subprodutos de processos das células normais, bem como por estresse oxidativo que possa ser causado por alguns medicamentos antimaláricos.
- Mutações genéticas em seres humanos podem ocorrer naturalmente. No gene G6PD, algumas dessas mutações destroem a estrutura normal e a estabilidade da enzima, levando a baixos níveis de atividade da G6PD dentro dos glóbulos vermelhos, o que é conhecido como deficiência de G6PD. Informações adicionais sobre a deficiência de G6PD e os testes diagnósticos podem ser encontradas nos sites vivaxmalaria.org e PATH.

Por que a deficiência de G6PD é importante para os pacientes de *Plasmodium vivax*?

- Embora na maioria dos casos seja assintomática, a deficiência de G6PD pode causar a anemia hemolítica aguda – desencadeada por certas infecções, ingestão de favas ou alguns tipos de medicamentos. Alguns desses tipos de medicamentos são as 8-aminoquinolinas, tais como a primaquina e a tafenoquina usadas para a cura radical da malária por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*).
- A primaquina é o único medicamento antimalárico atualmente disponível e recomendado de forma global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a prevenção de recaídas da malária *P. vivax*. Existe uma nova medicação em dose única chamada tafenoquina (designações comerciais: Krintafel/Kozenis^a) que foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e pela Therapeutic Goods Administration (TGA) da Austrália em 2018, a ser analisada em breve pela OMS. A tafenoquina, que exige o teste de G6PD antes do uso, também foi registrada no Brasil, no Peru, na Colômbia e na Tailândia.
- As diretrizes da OMS determinam que “o nível de G6PD dos pacientes deve ser usado para orientar a administração de primaquina para prevenir recaídas” da malária *P. vivax*.¹ A OMS recomenda o teste de G6PD antes do uso da primaquina como a melhor prática. Detalhes dessa [recomendação](#) podem ser encontrados no final deste documento.
- Para evitar a anemia hemolítica induzida por medicamentos, é importante identificar o nível de G6PD do paciente antes de prescrever a primaquina ou a tafenoquina para malária *P. vivax*.²⁻⁴

Como a enzima G6PD é classificada?

- Para orientar o tratamento do paciente, o nível da G6PD é classificado em três categorias: normal, intermediário e deficiente. Essas classificações refletem os níveis da enzima G6PD no sangue do paciente.
- A deficiência de G6PD é um distúrbio genético relacionado ao cromossomo X. Como tal, geneticamente, os homens podem ter G6PD deficiente ou G6PD normal, enquanto as mulheres podem ter G6PD deficiente, G6PD intermediária com um alelo normal e um deficiente, ou G6PD normal.
- A genética da enzima G6PD significa que os homens tendem para níveis de atividade de G6PD baixos (G6PD deficiente) ou níveis de atividade de G6PD mais altos (G6PD normal). Por outro lado, nas mulheres os níveis de atividade de G6PD são distribuídos em uma faixa que varia de deficiente, passa pela intermediária, até normal.⁵

^a As marcas comerciais pertencem ou são licenciadas para o grupo de empresas GSK.

- A Série de Especificações Técnicas da OMS⁶ para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para identificar a atividade de G6PD classifica o nível de G6PD das pessoas de acordo com a tabela a seguir.

Tabela 1 Série de Especificações Técnicas da OMS⁶ para classificação do nível de G6PD.

Homens	
G6PD deficiente	▪ Atividade de G6PD < 30% da mediana ajustada dos homens ^b
G6PD normal	▪ Atividade de G6PD > 30% da mediana ajustada dos homens
Mulheres	
G6PD deficiente	▪ Atividade de G6PD <30% da mediana ajustada dos homens
G6PD intermediária	▪ Atividade de G6PD 30%–80% da mediana ajustada dos homens
G6PD normal	▪ Atividade de G6PD > 80% da mediana ajustada dos homens

- O Krintafel/Kozenis exige um nível de atividade de G6PD estabelecido >70% para elegibilidade para prescrição como medicamento antimalárico.
- Quase todos os homens e mulheres que têm deficiência genética de G6PD têm atividade de G6PD abaixo de 30%.
- Todos os homens que têm um gene de G6PD normal têm níveis de atividade de G6PD acima de 30%, sendo que a maioria tem níveis de atividade de G6PD acima de 60% até 70%. Isso também ocorre para as mulheres que têm gene G6PD normal.
- Mulheres com um alelo de G6PD normal e um alelo de G6PD deficiente podem ter atividades de G6PD que variam desde abaixo de 30% até acima de 70%, embora a maioria tenha atividade de G6PD intermediária entre 30% e 80%.
- Essas classificações (i.e., normal, intermediária, deficiente) definidas em termos percentuais são universais em todos os países, mas seu valor específico (unidades por grama de hemoglobina) será diferente de acordo com o teste usado para medir a atividade e possivelmente também de acordo com a população.
- Os valores universais dos limites de G6PD deverão ser apropriados para a definição da deficiência de G6PD.⁷

Como a G6PD é medida?

- Vários testes quantitativos baseados em laboratório foram usados por pesquisadores para determinar o nível da G6PD. Eles incluem testes fabricados pelos laboratórios Trinity Biotech, Randox Laboratories, Pointe Scientific, Sigma-Aldrich, BIOLABO e Spinreact.⁷ Os testes qualitativos, tais como o teste de pontos de fluorescência (spot test), também foram bastante usados em estudos.
- Um ensaio espectrofotométrico é considerado o “padrão ouro” para a avaliação quantitativa da atividade enzimática nos glóbulos vermelhos.⁸
- Os laboratórios clínicos que reportam os resultados de testes quantitativos normalmente só informam a atividade de G6PD em unidades por grama (U/g) de hemoglobina (Hb) e se o resultado está dentro da faixa normal do laboratório ou fora dessa faixa.⁹





^b Para obter a “mediana ajustada dos homens” deve-se primeiro calcular o valor médio da atividade de G6PD dos homens, em seguida excluir todos os homens com um nível de atividade de G6PD igual ou menor que 10% dessa média e, finalmente, recalculando uma “mediana ajustada dos homens” com os valores restantes.⁸

- Os testes quantitativos de diagnóstico podem determinar o nível de G6PD normal, intermediário ou deficiente.
- Até hoje, os testes qualitativos de G6PD podem determinar se uma amostra ou um paciente está acima ou abaixo do limite de deficiência de G6PD de 30% de atividade, mas em geral não podem identificar o nível intermediário de G6PD, que é encontrado principalmente em mulheres.
- Os testes de pontos de fluorescência são testes qualitativos de G6PD que têm sido usados para exames de populações, mas normalmente exigem alguns equipamentos básicos, eletricidade e uma cadeia de frio em funcionamento para armazenamento de reagentes.¹⁰
- A tafenoquina só pode ser usada em pacientes com G6PD normal e, portanto, exige o uso de testes quantitativos de G6PD para evitar a prescrição para pacientes com G6PD intermediária. Se a tafenoquina for amplamente usada no futuro, serão necessários testes quantitativos para garantir a equidade de gênero no acesso a esse tratamento de dose única.¹¹
- Os testes de diagnóstico de ponto de atendimento (Point-of-care, POC) para deficiência de G6PD também estão atualmente disponíveis e têm potencial para expandir o acesso a essa cura radical segura; desse modo, permitem um progresso significativo na direção do controle e de metas de erradicação da malária.

Visão geral dos testes de G6PD de ponto de atendimento comercializados

Os fabricantes de testes do setor privado e organizações como a PATH e a Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) têm trabalhado para desenvolver e validar testes de G6PD de ponto de atendimento há vários anos. Recentemente, diversos testes de G6PD de ponto de atendimento conseguiram ultrapassar a linha de desenvolvimento e vêm sendo comercializados com sucesso. Pelo menos um teste qualitativo e três quantitativos de G6PD de ponto de atendimento estão atualmente no mercado. Anteriormente, outro teste qualitativo de G6PD em formato de fluxo lateral foi comercializado e usado em áreas endêmicas de malária; porém, complicações referentes à qualidade fizeram com que esse teste não fosse mais comercializado. Informações sobre três testes de G6PD quantitativos e um qualitativo de ponto de atendimento podem ser encontradas na Tabela 2. Um dos testes quantitativos de G6PD abaixo, o dispositivo FINDER™ para G6PD, tem capacidades adicionais de testar na mesma plataforma, incluindo transcrição reversa com reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), imunoenaios e hematologia.

Tabela 2 Testes de G6PD de ponto de atendimento (POC)

Medição	Biossensor de G6PD CareStart™	Analizador de G6PD STANDARD™	Dispositivo de Teste de G6PD BinaxNOW™	FINDER™ G6PD
Imagem				
Fabricante	WELLS BIO, INC.	SD Biosensor	Abbott	Baebies
Fabricante em	Coreia do Sul	Coreia do Sul	Estados Unidos	Estados Unidos
Preço de fábrica (USD)	Consultar o fabricante	Analizador: 350 Tira para teste: 3,50	Consultar o fabricante	Consultar o fabricante
Quantitativo ou qualitativo	Quantitativo	Quantitativo	Qualitativo	Quantitativo
Temperatura de operação	10° a 40°C	15° a 40°C	18° a 25°C	19° a 30°C
Temperatura de armazenamento de material de consumo	2° a 40°C	2° a 30°C	2° a 30°C	2° a 8°C
Temperatura de armazenamento do analisador	2° a 40°C	-20° a 50°C	ND	-10° a 35°C
Vida útil do material de consumo	3 meses após a abertura do tubo de tiras ou com 24 meses fechado	18 meses	24 meses	540 dias a partir da data de fabricação
Vida útil do analisador	Garantia de um ano	10.000 usos com uma garantia de um ano	ND	Garantia de um ano
Tipo de amostra	Capilar ou venosa após o uso de um misturador de rolos por 20 minutos	Venosa ou capilar	Venosa	Venosa ou capilar

Capacidade de identificar mulheres com deficiência intermediária de G6PD	Sim	Sim	Não	Sim
Normaliza o nível de hemoglobina?	Não	Sim	Não	Sim
Unidade de medida de G6PD (faixa)	U/dl (0-300)	U/g Hb (0-20)	ND / Mudança de cor	U/g Hb (0,8 – 19,7)
Número de produtos de consumo por caixa	25	25	25	96
Controles disponíveis	Sim	Sim	Não	Sim
Tempo para o resultado	4 minutos	2 minutos	5 minutos (amostras com heparina) 7 minutos (amostras com EDTA)	15 minutos
Aprovações regulatórias SRA e OMS	Marca CE	ERP da OMS sobre diagnóstico com categoria de risco 2; marca CE; TGA da Austrália; enviada à PQ da OMS	Marca CE, aprovada pela FDA 510 K dos EUA.	Marca CE, em revisão pela FDA 510 k

Abreviaturas: CE, conformidade europeia (Conformité Européenne); ERP, Expert Review Panel; G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; Hb, hemoglobina; PQ, pré-qualificação; SRA, stringent regulatory authority; TGA, Therapeutic Goods Administration; OMS, Organização Mundial da Saúde.

* Os preços de fábrica, também conhecidos como preço à saída da fábrica, serão menores que o preço final para os compradores porque o preço de fábrica não inclui transporte, impostos, margens de lucro do distribuidor e outros custos complementares.

** Os valores da atividade de G6PD normalmente são medidos em U/g Hb (Unidades Internacionais por grama de hemoglobina). Quando a atividade de G6PD é informada somente em U/dl (Unidades Internacionais por decilitro) será necessário um instrumento à parte para medir a hemoglobina e, em seguida, converter em U/g Hb. A normalização da hemoglobina é necessária para entender quanto da enzima G6PD está presente em um determinado volume de sangue. Por exemplo, se os níveis da enzima G6PD forem elevados para um determinado volume de sangue com baixa Hb ou contagem de glóbulos vermelhos, aquela amostra poderia ser falsamente considerada como G6PD normal se não fosse normalizada pela Hb.

Foram publicados vários estudos que analisam o desempenho desses testes diagnósticos em ambientes clínicos, conforme mostrado na tabela a seguir.

Tabela 3 Estudos que analisam o desempenho de testes de G6PD.

Teste de G6PD	Título da avaliação e principais resultados
<p>Biossensor de G6PD CareStart™</p>	<p>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 doi: 10.1371/journal.pone.0226927.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“A capacidade do teste para identificar a deficiência de G-6-PD obteve 78% de sensibilidade, 89% de especificidade, 56% de valor preditivo positivo (VPP), 96% de valor preditivo negativo (VPN) e 88% de exatidão quando estratificada por gênero.”</i> <p>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. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. 2017; 97(4):1262– 1270. doi: 10.4269/ajtmh.16-0714.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“Em comparação com o ensaio espectrofotométrico, a sensibilidade e a especificidade para determinar os participantes com atividade residual <60% foram respectivamente de 53,7% e 94,6%; para participantes com atividade residual de 30%, a sensibilidade e a especificidade foram respectivamente de 5,9% e 99,7%. O biossensor superestimou a atividade em indivíduos com deficiência e subestimou a atividade em participantes com atividade de G6PD normal, indicando o potencial para um erro sistemático de medição.”</i> <p>Ley B, Alam MS, O'Donnell JJ, et al. A comparison of three quantitative methods to estimate G6PD activity in the Chittagong Hill tracts, Bangladesh. <i>PLoS One</i>. 2017; 12(1): e0169930. doi: 10.1371/journal.pone.0169930.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“O Biossensor [identificou] 19,1% (17/89) de indivíduos com atividade de G6PD <30% pela espectrofotometria. A sensibilidade e a especificidade de detecção da atividade de G6PD <30% foram de... 0,19 (IC95%: 0,12– 0,29) e 0,99 (IC95%: 0,98–0,99) respectivamente para o Biossensor.”</i>
<p>Analizador de G6PD STANDARD™</p>	<p>Alam MS, Kibria MG, Jahan N, et al. Field evaluation of quantitative point of care diagnostics to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. <i>PLoS One</i>. 2018; 13(11): e0206331. doi: 10.1371/journal.pone.0206331.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“Em comparação com a espectrofotometria... no corte de 30% [o teste STANDARD] obteve sensibilidade de 100% (IC95%: 88–100) e especificidade de 97% (IC95%: 91–99) ... [a] sensibilidade e especificidade a uma atividade de corte de 70% [foram de] 89% (IC95%: 77– 96) e 93% (IC95%: 83–98) respectivamente para [o teste STANDARD].”</i>

	<p>Gerth-Guyette E, Adissu W, Brito M, et al. Usability of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a multi-country assessment of test label comprehension and results interpretation. <i>Malaria Journal</i>. 2021; 20(1): 307. doi: 10.1186/s12936-021-03803-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“Setenta e oito por cento de todos os participantes do estudo (35/45) obtiveram pontuações para aprovação na avaliação com um treinamento mínimo. As respostas às perguntas de múltipla escolha indicam que a maioria dos participantes entendeu bem o uso pretendido do teste, os requisitos de segurança e as advertências. A maior fonte de erros em relação ao teste foi quanto à temperatura de operação correta. A maioria dos resultados dos testes também foi lida e interpretada corretamente, sendo a dosagem de hemoglobina um resultado de interpretação mais problemática do que a dosagem de G6PD.”</i>
	<p>Pal S, Bansil P, Bancone 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. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. 2019; 100(1):213– 221. doi: 10.4269/ajtmh.18-0612.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“O teste STANDARD realizado de forma equivalente a um ensaio de referência por sua capacidade de diagnosticar a deficiência de G6PD (< 30% normal) com sensibilidade de 100% (0,95 com intervalo de confiança [IC]: 95,7–100) e especificidade de 97% (IC 0,95: 94,5–98,5), e poderia de forma confiável identificar mulheres com menos de 70% de atividade de G6PD normal com sensibilidade de 95,5% (IC 0,95: 89,7–98,5) e especificidade de 97% (IC 0,95: 94,5–98,6).”</i>
	<p>Zobrist S, Brito M, Garbin E, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. <i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i>. 2021; 15(8):e0009649. doi: 10.1371/journal.pntd.0009649.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“Em comparação com a espectrofotometria, o teste de G6PD STANDARD obteve um desempenho equivalente ao determinar o nível de G6PD em amostras venosas e capilares em diversas temperaturas operacionais.”</i> ▪ <i>“Utilizando os limites dos valores de referência recomendados pelo fabricante, a sensibilidade do teste no limite <30% nos dois tipos de amostras foi de 100% (com intervalo de confiança [IC]: venosas de 95%, 93,6%–100,0%, capilares de 93,8%–100,0%). A especificidade foi de 98,6% em amostras venosas (IC 95%: 97,9%–99,1%) e de 97,8% nas capilares (IC 95%: 97,0%–98,5%).”</i> ▪ <i>“No limite de 70%, a sensibilidade do teste foi de 96,9% em amostras venosas (IC 95%: 83,8%–99,9%) e de 94,3% nas capilares (IC 95%: 80,8%–99,3%).” A especificidade foi de 96,5% (IC 95%: 95,0%–97,6%) e de 92,3% (IC 95%: 90,3%–94,0%) em amostras venosas e capilares, respectivamente.”</i>
Dispositivo de Teste de G6PD BinaxNOW™	<p>Osorio L, Carter N, Arthur P, et al. Performance of BinaxNOW G6PD deficiency point-of-care diagnostic in <i>P. vivax</i>-infected subjects. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. Jan. 2015; 92(1):22- 27. doi: 10.4269/ajtmh.14-0298. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385861; PMCID: PMC4347383</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>"O desempenho do teste de G6PD BinaxNOW, em comparação com a análise espectrofotométrica quantitativa da atividade de G6PD foi avaliado em 356 indivíduos infectados por Plasmodium vivax no Brasil, Peru, Tailândia e Índia. No ensaio quantitativo, a atividade mediana de G6PD foi de 8,81 U/g de hemoglobina (faixa = 0,05–20,19), com 11 (3%) indivíduos identificados como deficientes. "</i> ▪ <i>"A sensibilidade do teste de G6PD BinaxNOW para detectar indivíduos deficientes foi de 54,5% (6 de 11), e a especificidade foi de 100% (345 de 345). Temperaturas ambientes com queda inadvertida fora da faixa exigiram a realização de um teste rápido (18–25°C) junto com uma mudança sutil de coloração e treinamento insuficiente poderiam explicar parcialmente a baixa sensibilidade encontrada."</i> <p>LaRue N, Kahn M, Murray M, et al. Comparison of quantitative and qualitative tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. Out. 2014; 91(4):854- 861. doi: 10.4269/ajtmh.14-0194. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25071003; PMCID: PMC4183416</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>"As amostras de sangue foram avaliadas na plataforma do teste de G6PD colorimétrico de fluxo lateral BinaxNOW (número de catálogo 780-000; Alere Inc., Waltham, MA), que deve ser realizado entre 18°C e 25°C."</i> ▪ <i>201 amostras foram analisadas tanto no teste de G6PD BinaxNOW como no teste quantitativo de G6PD da Trinity Biotech, o que serviu como ensaio de referência.</i> ▪ <i>"O ensaio do BinaxNOW obteve 100% de sensibilidade e 100% de VPN para os valores de corte de atividade de 10%, 20% e 30%, mas a sensibilidade caiu para 82,6% quando o nível de corte foi de 60% do normal e o VPN caiu para 97,8%"</i> ▪ <i>O ensaio do BinaxNOW obteve especificidade de 93,3%, 98,4%, 99,5% e 100% para os níveis de corte de 10%, 20%, 30% e 60%, respectivamente.</i>
	<p>Tinley KE, Loughlin AM, Jepson A, Barnett ED. Evaluation of a rapid qualitative enzyme chromatographic test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. Feb. 2010; 82(2):210- 4. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0416. PMID: 20133993; PMCID: PMC2813158.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>"A finalidade deste estudo foi comparar um novo teste cromatográfico qualitativo enzimático rápido [BinaxNOW] para deficiência de G6PD com um método padrão de referência. Foram avaliadas amostras de 196 pessoas com G6PD normal e 50 com G6PD deficiente."</i> ▪ <i>"A sensibilidade do teste rápido experimental foi de 0,98 e a especificidade foi de 0,98 usando amostras preservadas em heparina, e de 0,98 e 0,97, respectivamente, para amostras preservadas em EDTA."</i>
FINDER™ G6PD	<p>Wong RJ, Montiel C, Kunda M, Stevenson DK, Bhutani VK. A novel point-of-care device for measuring glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency. <i>Seminars in Perinatology</i>. 2020. 0146-00050. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151356.</p>

- “40 amostras de sangue total coletadas de adultos com idade média de $46,4 \pm 14,3$ anos (entre 20 e 72 anos) foram executadas no FINDER e no [Conjunto de Reagentes para G6PD da Pointe Scientific].”
- O coeficiente de correlação (r) entre os resultados do FINDER™ G6PD e da referência foi reportado como 0,95.
- “O gráfico de Bland-Altman mostrou que o desvio do método dos [resultados do FINDER™ G6PD] foi somente de +0,67 U/g Hb e o desvio-padrão da diferença foi de 1,55 U/g Hb de $n = 40$ indivíduos.”

Além desses produtos comercializados, pesquisadores e empresas continuam a desenvolver novos testes diagnósticos de G6PD de ponto de atendimento e a melhorar os já existentes. Vários outros testes de G6PD de ponto de atendimento estão em desenvolvimento e os pesquisadores continuam a avaliar esses testes.

Lições aprendidas com o projeto PAVE

O projeto da Parceria para Eliminação do Vivax (PAVE) tem apoiado os planos dos países para a adoção de testes G6PD de ponto de atendimento (POC) desde 2019. Em diversos países onde a PAVE está apoiando a adoção dos testes, a introdução está iminente, já foi iniciada em algumas áreas ou foi ampliada em todo o país para as áreas endêmicas. Os países da região do Mekong estão fazendo progressos especialmente rápidos na introdução dos testes de G6PD, e as lições a seguir foram extraídas em grande parte desses países. Informações mais detalhadas sobre a introdução inicial de testes de G6PD no Camboja e na República Democrática Popular do Laos (RDP) podem ser encontradas no site [P. vivax information hub](http://P.vivaxinformationhub).

Lição 1: A qualidade do treinamento é essencial

Embora os estudos e a implementação no mundo real tenham demonstrado que os trabalhadores da saúde podem usar os testes G6PD de ponto de atendimento corretamente, esses testes ainda são novos para a maioria dos programas de malária e dos trabalhadores da saúde, e eles são mais complexos do que os testes de diagnóstico rápido para malária. Esses dois fatos tornam essencial focar em treinamento de qualidade ao adotar os testes de G6PD. Um treinamento que inclua experiência prática no uso do teste de G6PD seguido por uma avaliação de proficiência pode ajudar a avaliar a compreensão das pessoas capacitadas para realizá-los e a preparação para usar o teste em ambientes reais. O treinamento prático e as avaliações de proficiência exigem uma observação rigorosa das pessoas capacitadas pelos instrutores; para garantir essa observação atenta, é necessária uma proporção relativamente baixa entre alunos e instrutores e tempo suficiente dedicado ao treinamento. O projeto PAVE entende que uma proporção de 4 para 1 ou talvez de 5 para 1 entre alunos e instrutor e um dia dedicado para o treinamento de novos usuários podem ajudar a garantir que o treinamento tenha os resultados pretendidos e que os pacientes recebam cuidados de qualidade.

Lição 2: Supervisão após a introdução ajuda a manter a qualidade

Depois que os profissionais de saúde forem treinados e os testes diagnósticos de G6PD começarem a ser usados nas unidades de saúde, é importante manter um atendimento de alta qualidade para os pacientes. Isso pode ser especialmente desafiador em áreas onde os testes de G6PD sejam novos ou em áreas onde eles sejam usados esporadicamente devido à redução de casos de malária. Para manter o uso apropriado dos testes de G6PD em relação a esses desafios, a supervisão dos testes de G6PD deve ser integrada às

atividades de supervisão naquele momento. Para isso, pode ser necessário criar novas listas de verificação para serem usadas durante as visitas de supervisão, realizar avaliações de proficiência com alguns profissionais de saúde e reservar tempo para capacitar novamente os profissionais de saúde que não tiveram bom desempenho nessas avaliações. Se houver preocupações específicas quanto à introdução dos testes de G6PD, podem ser programadas visitas adicionais de supervisão específicas de G6PD, com base nas pontuações das avaliações de proficiência do treinamento original dos testes de G6PD, e fazer uma revisão dos dados de vigilância em busca de anormalidades.

Lição 3: Os custos podem ser reduzidos por decisões estratégicas de implementação e aquisição

Os custos de testes diagnósticos de G6PD em geral são apenas uma pequena porcentagem dos esforços globais de erradicação da malária; no entanto deve ser reservado um tempo para reduzir os custos sempre que possível, evitando impactos negativos no acesso dos pacientes. Para reduzir o número de testes diagnósticos de G6PD adquiridos, os programas nacionais de malária analisaram mapas recentes de epidemiologia de malária e somente implementaram testes em unidades de saúde que atingiram um determinado limite de casos. No entanto, os pacientes que se apresentarem fora das áreas de captação que tenham testes de G6PD precisarão ser encaminhados para unidades de saúde que tenham testes de G6PD, de modo que os custos de encaminhamento e a perda do encaminhamento também precisarão ser considerados. A deterioração dos produtos pode ser evitada verificando as datas de expiração antes da compra, solicitando um certo percentual de prazo de validade restante na chegada à alfândega ou escalonando as datas de entrega para adquirir alguns lotes com datas de expiração mais distantes. Os custos também podem ser reduzidos ao comprar os testes de G6PD por meio de canais multilaterais de compras (p. ex., Escritório das Nações Unidas de Serviços para Projetos) que evitam as majorações de preços dos distribuidores do setor privado.

Lição 4: O uso de recursos experimentados e testados pode facilitar a introdução de testes diagnósticos de G6PD

Os membros do projeto PAVE têm muitos anos de experiência em ajudar a desenvolver e validar testes de G6PD e apoiar estudos de G6PD nos países em que a malária por *P. vivax* é endêmica. Por meio dessa experiência, a PAVE desenvolveu muitos recursos para ajudar parceiros de pesquisa e programas nacionais contra a malária a adotar e usar os testes de G6PD. Um desses recursos é a G6PD Operational Research Community of Practice (GORCoP), que publicou materiais de treinamento, materiais de garantia de qualidade e uma série de webinários que podem ser encontrados no site GORCoP. Um conjunto mais amplo de recursos sobre *P. vivax*, testes G6PD e cura radical também pode ser encontrado no *P. vivax* Information Hub em vivaxmalaria.org e no site Vivax Working Group da Asia Pacific Malaria Elimination Network.

Recomendação da Organização Mundial da Saúde:¹ Clique ou toque aqui para inserir o texto.

- O nível de G6PD dos pacientes deve ser empregado para orientar a administração de primaquina na prevenção de recaídas.
- Para prevenir recaídas, trate crianças e adultos com malária por *P. vivax* ou *P. ovale* (exceto mulheres grávidas, crianças com menos de 6 meses, mulheres que estejam amamentando crianças com menos de 6 meses, mulheres que estejam amamentando crianças mais velhas, a menos que elas sabidamente não tenham deficiência de G6PD, e pessoas com deficiência de G6PD) por um período de 14 dias com primaquina com uma dose de 0,25–0,5 mg/kg de peso corporal ao dia em todas as formas de transmissão.
- Em pessoas com deficiência de G6PD, considere prevenir recaídas com primaquina a uma dose de 0,75 mg/kg de peso corporal uma vez por semana durante 8 semanas, com supervisão médica rigorosa devido ao risco de hemólise potencial induzida pela primaquina.
- Quando o nível de G6PD do paciente não for conhecido e não existirem testes de G6PD disponíveis, a decisão de prescrever a primaquina deve basear-se em uma avaliação dos riscos e benefícios correspondentes.
- Para mulheres grávidas ou que estejam amamentando, considere a quimioprofilaxia semanal com cloroquina até o parto e o final da amamentação; em seguida, de acordo com o nível de G6PD da mulher, tratar com primaquina para evitar futuras recaídas.

Referências

- ¹ World Health Organization (WHO). *Testing for G6PD Deficiency for Safe use of Primaquine in Radical Cure of P. vivax and P. ovale*. Geneva: WHO; 2016.
- ² Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380:229–41.
- ³ Baird K. Origins and implications of neglect of G6PD deficiency and primaquine toxicity in Plasmodium vivax malaria. *Pathogens and Global Health*. 2015; 109:93–106.
- ⁴ Bancone G, Chu CS. G6PD Variants and Haemolytic Sensitivity to Primaquine and Other Drugs. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12:1–13.
- ⁵ Zobrist S, Brito M, Garbin E, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15:1–21.
- ⁶ World Health Organization (WHO). *Technical Specifications Series for Submission to WHO Prequalification – Diagnostic Assessment: in vitro Diagnostics Medical Devices to Identify Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Activity*. Geneva: WHO; 2016.
- ⁷ Pfeffer DA, Ley B, Howes RE, et al. Quantification of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity by spectrophotometry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2020; 17:1–18.
- ⁸ Domingo GJ, Satyagraha AW, Anvikar A, et al. G6PD testing in support of treatment and elimination of malaria: recommendations for evaluation of G6PD tests. *Malaria Journal*. 2013; 12. DOI: 10.1186/1475-2875-12-391.
- ⁹ Genzen JR, Nwosu A, Long T, Murphy H, et al. An International Survey of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Laboratory Reporting Practices. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2022; DOI:10.5858/arpa.2021-0276-cp.
- ¹⁰ PATH. *A Guide to Fluorescent Spot Testing for G6PD Deficiency*. Seattle: PATH; 2014: 17.
- ¹¹ Domingo GJ, Advani N, Satyagraha AW, et al. Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: challenges and opportunities. *International Health*. 2019; 11:7–14.