

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Henry Maia Peixoto

Uso de teste rápido para o diagnóstico da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em indivíduos do sexo masculino com malária vivax na Amazônia Brasileira: uma estratégia eficiente?

BRASÍLIA
2015

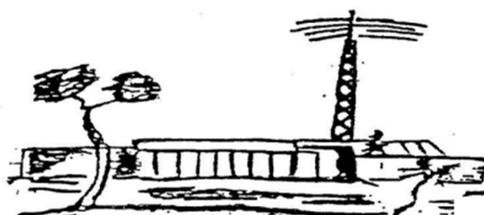
Uso de teste rápido para o diagnóstico da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em indivíduos do sexo masculino com malária vivax na Amazônia Brasileira: uma estratégia eficiente?

Henry Maia Peixoto

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira

Co-orientador: Professor Doutor Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda



Brasília
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P377u Peixoto, Henry Maia
Uso de teste rápido para o diagnóstico da
deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em
indivíduos do sexo masculino com malária vivax na
Amazônia Brasileira: uma estratégia eficiente? /
Henry Maia Peixoto; orientador Maria Regina
Fernandes Oliveira; co-orientador Marcus Vinícius
Guimarães Lacerda. -- Brasília, 2015.
228 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical)
-- Universidade de Brasília, 2015.

1. Avaliação Econômica em Saúde. 2. Deficiência de
G6PD. 3. Plasmodium vivax. 4. Teste Rápido. 5.
Primaquina. I. Oliveira, Maria Regina Fernandes,
orient. II. Lacerda, Marcus Vinícius Guimarães , co
orient. III. Título.

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA TESE

25 de junho de 2015

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira (presidente)
Universidade de Brasília.

Professora Doutora Patrícia Coelho de Soárez (membro)
Universidade de São Paulo

Professor Doutor Cor Jesus Fernandes Fontes (membro)
Universidade Federal do Mato Grosso

Professor Doutor Everton Nunes da Silva (membro)
Universidade de Brasília

Professora Doutora Flávia Tavares Silva Elias (membro)
Fundação Oswaldo Cruz

Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo (suplente)
Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

Aos portadores da deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase que sofreram eventos adversos graves relacionados ao uso da primaquina.

Aos pesquisadores da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, especialmente aos dedicados ao estudo da malária.

Aos professores, funcionários e alunos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília.

Aos meus familiares.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter fornecido a força e a motivação necessária à transposição das dificuldades.

À Professora Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira, orientadora, exemplo de professora competente e comprometida com a educação. Serei eternamente grato por tudo que aprendi, pela amizade e pelo companheirismo durante a execução da pesquisa.

Ao Professor Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, exemplo de pesquisador comprometido e dedicado à medicina tropical, por todo apoio, pelo companheirismo e pelos valorosos ensinamentos.

Ao Professor Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, co-orientador, exemplo de pesquisador comprometido com o controle e eliminação da malária no Brasil, pelo convite para o desenvolvimento da pesquisa, pela confiança depositada, pelas orientações essenciais ao desenvolvimento do trabalho e por todo apoio fornecido.

Ao Professor Dr. Wuelton Marcelo Monteiro, exemplo de pesquisador comprometido com a Amazônia Brasileira, por todo apoio, orientações e contribuições.

Ao pesquisador Marcelo Brito, cuja dissertação de mestrado forneceu informações essenciais ao desenvolvimento da tese, pelo apoio e parceria durante todo o processo.

Aos membros da banca de qualificação, Dra. Patrícia Coelho de Soárez, Dr. Everton Nunes da Silva e Dra. Flávia Tavares Silva Elias, pela revisão cuidadosa do trabalho e pelas contribuições valiosas.

Ao Professor Dr. Cor Jesus Fernandes Fontes, exemplo de profissional dedicado ao controle das doenças infecciosas e parasitárias, pela participação na banca de defesa e por ter despertando meu interesse pela medicina tropical durante minha jornada no Estado do Mato Grosso.

Aos amigos e amigas da pós-graduação, pela solidariedade, pelo companheirismo e por todo conhecimento compartilhado.

Ao meu irmão Helton e às minhas irmãs Mariana e Gerda (*in memoriam*), pelo amor, pelo companheirismo e por todo apoio durante o processo.

À minha esposa Flávia e ao meu filho Tiago, pelo carinho, pelo amor, pela paciência e por terem suportado a minha ausência durante os incansáveis momentos dedicados ao doutorado.

À minha mãe, pelo exemplo de mulher, pela perseverança, pela motivação e por ter me ensinado o valor da educação, da ética e do amor ao próximo.

Aos professores e funcionários da Universidade de Brasília e da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, pelo acolhimento e por todo apoio provido.

E a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram com a caminhada.

Muito Obrigado!!!

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados epidemiológicos e de utilização de serviços que subsidiaram o custeio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.....	44
Tabela 2: Parâmetros epidemiológicos considerados nos modelos analíticos. Amazônia Brasileira, 2013.....	61
Tabela 3: Avaliação da qualidade do artigo selecionado para a prevalência da dG6PD na Amazônia Brasileira.....	63
Tabela 4: Avaliação da qualidade do artigo selecionado para os parâmetros relacionados às recaídas.....	64
Tabela 5: Instrumento de avaliação de qualidade que subsidiou a avaliação dos artigos de acurácia.....	69
Tabela 6: Avaliação da qualidade dos artigos sobre o diagnóstico da dG6PD quanto ao risco de viés e aplicabilidade segundo os critérios do QUADAS 2 e STARD.....	71
Tabela 7: Parâmetros de custos para um caso de diagnóstico da dG6PD em indivíduos do sexo masculino portadores de malária vivax na Amazônia Brasileira, 2013.....	74
Tabela 8: Custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.....	87
Tabela 9: Custos totais e valores de referência para a variação dos custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.....	89
Tabela 10: Custo médio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com <i>P. vivax</i> e variações na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.....	90
Tabela 11: Efetividade, efetividade incremental, custos, custos incrementais, razão média de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental das estratégias “Rotina” e “CS-G6PD” e “Bx-G6PD”, de acordo com o desfecho avaliado na Amazônia Brasileira em 2013.....	91

Tabela 12: Resultados da análise de sensibilidade realizada com a proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico, considerando a menor e a maior proporção apresentada entre os Estados da Amazônia Brasileira em 2013.....	100
Tabela 13: Resultados da análise de sensibilidade realizada com a proporção de uso do BX-G6PD, considerando os municípios com mais de 50 mil habitantes na Amazônia Brasileira em 2013.....	102
Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade realizada com o custo do kit BX-G6PD identificado na literatura (R\$ 34,57). Amazônia Brasileira em 2013.....	102
Tabela 15: Resultados da análise de sensibilidade realizada com o custo da AIH, considerando o custo profissional obtido por meio de micro-custeio. Amazônia Brasileira em 2013.....	103
Tabela 16: Impacto orçamentário da utilização do CS-G6PD em indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax na Amazônia Brasileira em 2013, 2014 e 2015.....	104

LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES – APÊNDICE -

Tabela Suplementar 1: Estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2009.....	126
Tabela Suplementar 2: Estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2010.....	127
Tabela Suplementar 3: Estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2011.....	128
Tabela Suplementar 4: Estimativas dos portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com <i>P. vivax</i> , que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira, 2009.....	129
Tabela Suplementar 5: Estimativas de portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com <i>P. vivax</i> , que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira, 2010.....	130
Tabela Suplementar 6: Estimativas dos portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com <i>P. vivax</i> , que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira, 2011.....	131
Tabela Suplementar 7: Número de municípios e de unidades diagnosticadoras que identificaram casos de malária vivax na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.....	132
Tabela suplementar 8: Casos de malária vivax na Amazônia Brasileira em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a Unidade Federada e a faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2009..	133
Tabela suplementar 9: Casos de malária vivax na Amazônia Brasileira em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a Unidade Federada e a faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2010..	134
Tabela suplementar 10: Casos de malária vivax na Amazônia Brasileira em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a Unidade Federada e a faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2011..	135
Tabela suplementar 11: Custo do exame da gota espessa em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	136

Tabela suplementar 12: Custo do microscópio em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	137
Tabela suplementar 13: Custo da manutenção do microscópio em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	138
Tabela suplementar 14: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009.....	139
Tabela suplementar 15: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2010.....	141
Tabela suplementar 16: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2011.....	143
Tabela suplementar 17: Custo da capacitação anual do microscopista, ponderado pela proporção de portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.	145
Tabela suplementar 18: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2009.....	146
Tabela suplementar 19: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2010.....	147
Tabela suplementar 20: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2011.....	148
Tabela suplementar 21: Custo dos exames pré-admissionais de portadores da dG6PD do sexo masculino hospitalizados após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	149
Tabela suplementar 22: Custo das consultas médicas realizadas na admissão e após a alta hospitalar em portadores da dG6PD do sexo masculino que apresentaram eventos adversos graves após o uso de	

primaquina. Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	150
Tabela suplementar 23: Custo dos exames realizados após a alta hospitalar em portadores da dG6PD do sexo masculino que receberam alta após hospitalização em decorrência do uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	151
Tabela suplementar 24: Custeio da hospitalização a partir das AIH pagas pelo SUS aos portadores dG6PD do sexo masculino internados em decorrência do uso de primaquina. Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	152
Tabela suplementar 25: Custeio da nutrição hospitalar em portadores dG6PD do sexo masculino internados em decorrência do uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	153
Tabela suplementar 26: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário dos profissionais envolvidos na hospitalização de portadores da dG6PD infectados pelo <i>P. vivax</i> após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	153
Tabela suplementar 27: Estimativa da proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2013.....	155
Tabela suplementar 28: Estimativa da proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária na Amazônia Brasileira, 2013.	156
Tabela suplementar 29: Estimativa da proporção de uso do BX-G6PD na Amazônia Brasileira, 2013.....	157
Tabela suplementar 30: Custo do diagnóstico da malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame da gota espessa na Amazônia Brasileira, 2013.....	158
Tabela suplementar 31: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em indivíduos do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2013.....	159
Tabela suplementar 32: Memória de cálculo para o custo final do TR CS-G6PD. Amazônia Brasileira, 2013.....	161
Tabela suplementar 33: Memória de cálculo para o custo final do TR BX-G6PD. Amazônia Brasileira, 2013.....	162
Tabela suplementar 34: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do profissional de saúde envolvido na execução do TR CS-G6PD	

na Amazônia Brasileira em 2013.....	163
Tabela suplementar 35: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do técnico de enfermagem envolvido na execução do TR BX-G6PD na Amazônia Brasileira em 2013.....	164
Tabela suplementar 36: Custo da capacitação na execução de TR na Amazônia Brasileira, 2013.....	165
Tabela suplementar 37: Casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino, de acordo com Unidade Federada e faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2013.....	166
Tabela suplementar 38: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax, considerando o uso da primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.....	167
Tabela suplementar 39: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax, sem primaquina. Amazônia Brasileira, 2013.	168
Tabela suplementar 40: Custo do esquema terapêutico destinado à prevenção de recaídas da malária vivax na Amazônia Brasileira, 2013.....	169
Tabela suplementar 41: Custo dos exames pré-admissionais para um portador da dG6PD do sexo masculino hospitalizados após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.....	170
Tabela suplementar 42: Custo dos exames realizado após a alta hospitalar para um portador da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2013.....	171
Tabela suplementar 43: Custeio da nutrição hospitalar por portador da dG6PD do sexo masculino internado em decorrência do uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.....	172
Tabela suplementar 44: Memória de cálculo para a estimativa do custo salarial dos profissionais envolvidos na hospitalização de um portador da dG6PD infectado pelo <i>P. vivax</i> após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.....	173
Tabela suplementar 45: Distribuições atribuídas aos parâmetros epidemiológicos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Amazônia Brasileira, 2013.....	174
Tabela suplementar 46: Distribuições atribuídas aos custos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Amazônia Brasileira, 2013.....	175

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Exames realizados em portadores da dG6PD que apresentaram eventos adversos graves relacionados ao uso de primaquina. Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.....	52
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho caso diagnosticado adequadamente. Amazônia Brasileira, 2013.....	57
Figura 2: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho hospitalização evitada. Amazônia Brasileira, 2013.....	58
Figura 3: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho cura da malária vivax. Amazônia Brasileira, 2013.....	59
Figura 4: Fluxograma do processo de seleção das evidências nas diferentes fases da revisão sobre a acurácia dos testes CS-G6PD e BX-G6PD.....	68
Figura 5: Estrutura do modelo analítico de decisão usado na análise de Impacto orçamentário. Amazônia Brasileira, 2013.....	84
Figura 6: Custo relativo da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com <i>P. vivax</i> na Amazônia Brasileira, 2009, 2010, 2011....	88
Figura 7: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.....	92
Figura 8: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho hospitalização evitada, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.....	94
Figura 9: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da malária vivax, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.....	96
Figura 10: Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade construídas de acordo com o desfecho, considerando as três estratégias avaliadas. Amazônia Brasileira, 2013.....	98
Figura 11: Análise de sensibilidade univariada considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre IOI da utilização do CS-GSPD na Amazônia Brasileira, 2013, 2014 e 2015.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acre
ACS	Agente Comunitário de Saúde
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AM	Amazonas
AP	Amapá
BPS	Banco de Preços em Saúde
BX-G6PD	BinaxNOW® G6PD
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CS-G6PD	CareStart™ G6PD
dG6PD	Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EUA	Estados Unidos da América
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
G6PD	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
IC	Intervalo de Confiança
IOI	Impacto Orçamentário Incremental
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
Km	Quilômetro
LCV	Lâminas de Verificação de Cura
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MA	Maranhão
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MP	Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão
MS	Ministério da Saúde
MT	Mato Grosso
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pará
PNCM	Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
QUADAS 2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i>
R\$	Reais
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RO	Rondônia
RR	Roraima
SIES	Sistema de Informação e Insumos Estratégicos
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
SIVEP/Malária	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária
SPSS	<i>Statistical Packages for the Social Sciences</i>
STARD	<i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy</i>
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TDLC	Teste Diagnóstico Realizado no Local do Cuidado

TGO/AST	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP/ALT	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TO	Tocantins
U/g Hb	Unidades por Grama de Hemoglobina
US\$	Dólares Americanos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

FINANCIAMENTO

Instituição financiadora: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Edital: Chamada Universal – MCTI/CNPq N° 14/2013.

Projeto: Estudo de custo-efetividade de teste rápido para detectar a deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em pacientes com malária vivax na Amazônia Legal, Brasil.

Coordenador: Professor Doutor Gustavo Adolfo Sierra Romero (NMT-UnB).

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	27
1.1. Malária no contexto brasileiro	29
1.2. Diagnóstico da G6PD no contexto da malária	30
1.3. Economia da saúde	33
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS	39
3.1. Objetivo geral	39
3.2. Objetivo específico	39
4. MÉTODOS	40
4.1. Área e período dos estudos	40
4.2. Metodologia utilizada no estudo descritivo de custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com malária vivax	40
4.2.1. Delineamento do estudo	40
4.2.2. Pressupostos adotados	41
4.2.2.1. Pressupostos relacionados ao diagnóstico e tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD	41
4.2.2.2. Pressupostos relacionados aos eventos adversos decorrentes do tratamento com primaquina	42
4.2.3. Definição de caso e fontes de informação epidemiológica e de custos	42
4.2.4. Dados epidemiológicos e de utilização de serviços	45
4.2.4.1. Metodologia utilizada nas estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira.....	45
4.2.4.2. Metodologia utilizada nas estimativas de portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com <i>P. vivax</i> , que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira.	47
4.2.4.3. Metodologia utilizada para obter o número de unidades que	

diagnosticaram casos de malária vivax e o número de municípios que notificaram casos de malária vivax.....	48
4.2.4.4. Metodologia utilizada para obter o número indivíduos do sexo masculino com malária vivax de acordo com a faixa etária	48
4.2.5. Estimativa de custos	49
4.2.5.1. Diagnóstico e tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD	49
4.2.5.2. Assistência prestada aos portadores da dG6PD do sexo masculino submetidos ao tratamento com primaquina após o diagnóstico da malária vivax e que apresentaram evento adverso.....	51
4.2.6. Análise de sensibilidade	53
4.3. Metodologia utilizada na análise de custo-efetividade	54
4.3.1. Delineamento do estudo, estratégias avaliadas e desfechos	54
4.3.2. Modelos de decisão	55
4.3.3. Parâmetros epidemiológicos e de utilização de serviços do modelo	59
4.3.3.1. Metodologia utilizada para obter os seguintes parâmetros: proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa e proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária	60
4.3.3.2. Metodologia utilizada para obter a prevalência da dG6PD e as proporções de recaídas consideradas no modelo	62
4.3.3.3. Metodologia utilizada para obter a sensibilidade e a especificidade dos TR em indivíduos com malária	66
4.3.3.4. Metodologia utilizada para obter a proporção de uso do BX-G6PD.....	72
4.3.3.5. Metodologia utilizada na obtenção dos seguintes parâmetros: proporção de portadores de dG6PD do sexo masculino internados após tratamento com primaquina e proporção de portadores da dG6PD do sexo masculino que evoluíram para óbito em decorrência do uso de primaquina.....	73

4.3.4. Custos considerados	73
4.3.4.1. Custo do diagnóstico da malária	75
4.3.4.2. Custo do diagnóstico da dG6PD	76
4.3.4.2.1. CS-G6PD	76
4.3.4.2.2. BX-G6PD	76
4.3.4.2.3. Profissionais envolvidos no diagnóstico da dG6PD.....	77
4.3.4.2.4. Custo da capacitação na execução dos TR	78
4.3.4.3. Custo do tratamento medicamentoso para <i>P. vivax</i>	78
4.3.4.4. Custo do evento adverso grave associado ao uso de primaquina em portadores da dG6PD	79
4.3.5. Cálculo da razão de custo-efetividade, análise de sensibilidade e procedimentos analíticos	80
4.4. Metodologia utilizada na análise de impacto orçamentário	82
4.4.1. Delineamento do estudo e estratégias avaliadas	82
4.4.2. Modelo de decisão	83
4.4.3. Parâmetros epidemiológicos e de custos usados no modelo	83
4.4.4. Impacto orçamentário e análise de sensibilidade	85
4.5. Aspectos éticos	85
5.0. RESULTADOS	86
5.1. Descrição dos custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados por <i>P. vivax</i> , nos anos de 2009, 2010 e 2011	86
5.2. Análise de custo-efetividade do uso de TR para detectar a dG6PD em pacientes portadores de <i>P. vivax</i>	90
5.2.1 Análises de sensibilidade	92
5.3. Análise de impacto orçamentário do uso do CS-G6PD para detectar a dG6PD em pacientes com malária vivax	104
6.0. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
7.0. CONCLUSÕES	115
8.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
10.0. APÊNDICES	126
11.0. ANEXO	228

RESUMO

Introdução: A deficiência da enzima G6PD (dG6PD) é causada por mutações no gene G6PD, ligado ao cromossomo X, que exerce um importante papel na proteção da hemácia contra agentes oxidantes, podendo acometer ambos os sexos. As manifestações clinicamente relevantes, no entanto, como a anemia hemolítica aguda, ocorrem, predominantemente, em homens. A primaquina, uma 8-aminoquinolina utilizada no tratamento radical da malária vivax, representa o principal fator desencadeador de complicações associadas à dG6PD em áreas endêmicas de malária. Nesse sentido, a utilização de um teste para detecção da dG6PD antes da indicação da primaquina poderá prover uma maior segurança aos portadores da deficiência. **Objetivo:** Avaliar a eficiência da introdução de teste diagnóstico rápido (TR) para detectar a dG6PD em indivíduos do sexo masculino com malária vivax na Amazônia Brasileira. **Método:** Foi realizada uma análise econômica na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo foi subdividido em análise de custos, análise de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário. Foram estimados custos diretos da dG6PD para os anos 2009, 2010 e 2011 na Amazônia Brasileira, considerando os custos com o diagnóstico do *P. vivax*, com o seu tratamento e com as hospitalizações associadas ao uso da primaquina. A análise de custo-efetividade, desenvolvida para o ano de 2013, considerou os desfechos: caso diagnosticado adequadamente, hospitalização evitada e cura da malária vivax. Foram comparadas, por meio de árvores de decisão, a rotina preconizada no Brasil que não inclui o diagnóstico da dG6PD (estratégia Rotina) e duas estratégias diagnósticas com TR para dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* antes da indicação da primaquina. A primeira estratégia considerou o uso combinado do TR BinaxNOW® G6PD (BX-G6PD) nos municípios com mais de 100 mil habitantes e a rotina para os demais municípios. A segunda estratégia considerou o uso do TR CareStart™ G6PD (CS-G6PD) em 100% dos

municípios. A análise de impacto orçamentário, desenvolvida para os anos de 2013, 2014 e 2015, comparou a rotina adotada no Brasil com a estratégia baseada no uso do CS-G6PD, considerando uma expectativa de difusão na Amazônia Brasileira de 30% no primeiro ano, de 70% no segundo ano e de 100% no terceiro ano. **Resultados:** As estimativas de custos da dG6PD no âmbito da malária vivax indicam um custo médio correspondente a R\$ 10.066.338,31, variando de acordo com a análise de sensibilidade entre R\$ 7.981.552,46 e R\$ 12.048.660,00. Na análise de custo-efetividade para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, ao comparar as estratégias baseadas em TR com a Rotina, a estratégia com CS-G6PD foi a mais custo-efetiva e a estratégia com o BX-G6PD foi dominada de forma estendida; considerando o desfecho hospitalização evitada, a estratégia que usou o CS-G6PD dominou as demais. Para o desfecho cura da malária vivax, embora a Rotina tenha sido a mais custo-efetiva, a estratégia CS-G6PD apresentou um menor custo, além de não apresentar uma diferença importante quanto à efetividade. Na análise de impacto orçamentário, quando comparados os cenários constituídos pela Rotina e o CS-G6PD, o impacto orçamentário incremental foi negativo nos três anos avaliados. **Conclusão:** A pesquisa estima que a estratégia baseada CS-G6PD é a estratégia mais custo-efetiva para diagnosticar a dG6PD e evitar a hospitalização, além de apresentar impactos orçamentários incrementais que indicam um melhor uso dos recursos públicos.

ABSTRACT

Introduction: The Deficiency of the enzyme G6PD (G6PDd) is caused by mutations in the gene G6PD, which plays an important role in protecting the red blood cell against oxidizing agents; it is linked to the chromosome X, and it may affect both sexes. The clinically relevant manifestations, such as acute haemolytic anaemia, mainly occur in men, however. The 8-aminoquinoline primaquine, which is the medication used in the radical treatment of malaria caused by *Plasmodium vivax*, represents the main factor that triggers complications associated with G6PDd in malaria endemic areas. In this sense, the usage of a test for the detection of the G6PDd before the indication of primaquine will be able to provide increased security to the carriers of G6PDd. **Objective:** To evaluate the efficiency of the introduction of rapid diagnostic testing (RDT) to detect the G6PDd in male individuals with vivax malaria in the Brazilian Amazon. **Method:** An economic analysis was performed in the perspective of the Brazilian Public Health System (Sistema Único de Saúde - SUS). The study was subdivided into cost analysis, cost-effectiveness analysis and budget impact analysis. Direct costs from the G6PDd for the years 2009, 2010 and 2011 in the Brazilian Amazon were estimated considering the cost of the diagnosis of *P. vivax*, with its treatment and with hospitalizations associated with the use of primaquine. The analysis of cost-effectiveness, developed for the year 2013, considered the outcomes: properly diagnosed cases, avoided hospitalizations and cure of vivax malaria. By means of decision trees, the routine recommended in Brazil, which does not include the diagnosis of the G6PDd (Routine strategy), and two diagnostic strategies with RDT for the G6PDd in male individuals infected with *P. vivax* before the indication of primaquine were compared. The first strategy considered the combined use of the RDT BinaxNOW® G6PD (BX-G6PD) in municipalities with more than 100,000 inhabitants and the routine to the other municipalities. The second strategy considered the use of the

RDT CareStart™ G6PD (CS-G6PD) in 100% of the municipalities. The analysis of budget impact, developed for the years 2013, 2014 and 2015, compared the routine adopted in Brazil with the strategy based on the use of the CS-G6PD considering an expectation of diffusion in the Brazilian Amazon of 30% in the first year, of 70% in the second year and of 100% in the third year. **Results:** The cost estimations of the G6PDd in the framework of vivax malaria indicate an average cost equivalent to R\$ 10,066,338.31, varying according to the analysis of sensitivity between R\$ 7,981,552.46 and R\$ 12,048,660.00. In the analysis of cost-effectiveness for the outcome properly diagnosed cases, when comparing the strategies based on RDT with the Routine, the strategy with CS-G6PD was the most cost-effective and the strategy with the BX-G6PD was dominated in extended form; considering the outcome avoided hospitalizations, the strategy that used the CS-G6PD dominated the others. For the outcome cure of vivax malaria, though the Routine was the most cost-effective, the CS-G6PD strategy presented a lower cost, besides not presenting an important difference regarding the effectiveness. In the analysis of budget impact, when compared to the scenarios constituted by the Routine and the CS-G6PD, the incremental budgeting impact was negative in the three years evaluated. **Conclusion:** The study estimates that the CS-G6PD based strategy is the most cost-effective one for diagnosing the G6PDd and avoiding hospitalization, besides presenting incremental budgeting impacts that indicate a better use of public resources.

1. INTRODUÇÃO

A enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) exerce um importante papel na proteção da hemácia contra agentes oxidantes, sendo fundamental para a neutralização de produtos tóxicos de oxigênio originados principalmente das drogas oxidantes e das infecções, que podem danificar a membrana dos eritrócitos, resultando em hemólise (Cappellini & Fiorelli 2008).

A deficiência da G6PD (dG6PD) é uma doença genética causada por mutações no gene que codifica a enzima. Atualmente, são conhecidas 186 mutações que produzem variadas manifestações funcionais, tanto bioquímicas quanto fenotípicas (Beutler 2008; Minucci et al. 2012). O gene da G6PD é localizado na região telomérica do braço longo do cromossomo sexual X (banda Xq28), podendo acometer ambos os sexos, embora as manifestações clinicamente relevantes ocorram predominantemente em indivíduos do sexo masculino (von Seidlein et al. 2013; Monteiro, Franca, et al. 2014). Na América Latina, a primaquina, uma 8-aminoquinolina usada no tratamento radical da infecção provocada pelo *Plasmodium vivax*, por atuar nos hipnozoítos, representa o principal agente associado à hemólise grave, impondo risco à vida dos pacientes com dG6PD (Monteiro, Franca, et al. 2014; Domingo et al. 2013).

Nas infecções por *P. vivax*, a maioria dos parasitos desenvolve-se e evade rapidamente do fígado, porém, alguns, denominados hipnozoítos, permanecem latentes nos hepatócitos para posteriormente causarem recaídas (MS 2010; Wells et al. 2010). Nesta perspectiva, a primaquina é atualmente a única droga licenciada capaz de combater os hipnozoítos (Alonso et al. 2011; Wells et al. 2010). Futuramente, a tafenoquina, novo medicamento em fase avançada de desenvolvimento e que tem demonstrado uma boa eficácia na prevenção de recaídas com apenas uma

dose, poderá potencializar os esforços dirigidos à eliminação da malária vivax. Mas, por ser uma 8-aminoquinolina, apresenta o mesmo desafio em relação à segurança para os portadores da dG6PD (Llanos-Cuentas et al. 2014; Recht et al. 2014).

A dG6PD é amplamente distribuída nos países considerados endêmicos para malária, onde se estima que existam 353 milhões de portadores, constituindo uma prevalência geral de 8%, dos quais 220 milhões são homens (Howes et al. 2012). Observa-se uma maior prevalência em algumas regiões da África Subsaariana, seguidas da Ásia e da América Latina (Howes et al. 2012). No Brasil, os nove Estados que compõem a Amazônia Brasileira concentram mais de 99% dos casos de malária, registrando em média 329 mil casos entre os anos de 2009 e 2013, com predomínio de 84% da malária provocada pelo *P. vivax* (SIVEP-Malária 2014). Nessa região, a prevalência estimada da dG6PD para o sexo masculino é de 4,5% com predomínio da variante Africana (Santana et al. 2013). Diversos casos de hemólise induzida pela primaquina vêm sendo registrados na Amazônia Brasileira. O problema deve ser abordado pelas autoridades sanitárias (Monteiro, Franca, et al. 2014; FMT-HVD 2011a), principalmente no momento em que se empreendem esforços regionais e internacionais dirigidos à redução da incidência e da mortalidade por malária (Gething et al. 2012).

No Brasil, o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM), norteado pelo sistema público de saúde, é responsável pelo diagnóstico e tratamento da malária em todo o território nacional. O PNCM não prevê a testagem para dG6PD em sua rotina e preconiza o uso de primaquina para todos os pacientes infectados com *P. vivax*, exceto gestantes e crianças menores de seis meses (MS 2010). A esse respeito, estudos indicam que o uso de uma 8-aminoquinolina por um portador de dG6PD pode resultar em anemia grave, falência renal aguda e óbito em decorrência da hemólise (von Seidlein et al. 2013; Lacerda et al. 2012). Assim, como os profissionais de saúde não conhecem se os indivíduos tratados com primaquina portam ou não a dG6PD, alguns portadores da

deficiência enzimática recebem o medicamento e desenvolvem complicações, gerando uma conseqüente demanda por recursos do sistema público de saúde.

Nesse contexto, embora em nenhuma área endêmica para malária a testagem sistemática da dG6PD seja realizada, a detecção da dG6PD antes da indicação da primaquina, poderá contribuir para maior segurança no tratamento em pessoas com dG6PD. Sendo assim, a identificação e uso de diagnóstico que seja rápido, eficiente e factível em condições de campo torna-se prioritária (Kahn et al. 2013; Gething et al. 2012; Alonso et al. 2011; Monteiro, Val, et al. 2014).

Na América Latina, a adoção de políticas públicas focadas na população masculina pode ser mais eficiente na redução dos eventos adversos graves induzidos por primaquina, uma vez que os casos em indivíduos do sexo feminino são raros (Monteiro, Franca, et al. 2014). Em decorrência da dificuldade de se obter informações, especialmente as relacionadas à internação, não há na literatura estudos econômicos de custo, de custo-efetividade ou de impacto orçamentário sobre a dG6PD no âmbito de estratégias que preconizam o uso de primaquina no tratamento da malária vivax. Esse conhecimento é essencial para subsidiar as discussões relacionadas à adoção de políticas públicas mais seguras e efetivas destinadas ao controle da malária no Brasil.

1.1. Malária no contexto brasileiro

A malária representa uma importante causa de adoecimento e morte entre adultos e crianças no mundo. Estima-se que 3,4 bilhões de pessoas residam em 104 países e territórios com risco de malária (WHO 2013). Segundo a OMS, apenas em 2012, ocorreram em todo o mundo 207 milhões de casos e 627 mil mortes atribuídas à malária (WHO 2013).

Embora a malária persista como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, nos últimos anos os esforços destinados ao seu controle têm apresentado resultados exitosos, levando algumas regiões endêmicas a discutirem a possibilidade de eliminação (WHO 2014). Tatem et al. (2010) demonstraram que as Américas apresentam um grande potencial para eliminação do *Plasmodium falciparum*, além de apresentarem condições operacionais favoráveis ao controle do *P. vivax*.

No Brasil, os nove Estados da federação que formam a Amazônia Brasileira foram responsáveis, apenas em 2013, por 178,6 mil novos casos de malária, com predomínio de 81% da malária provocada pelo *P. vivax* (SIVEP-Malária 2014; SINAN 2014). A região tem apresentado nos últimos anos um declínio acentuado da incidência da malária provocada pelo *P. falciparum*, todavia, a malária causada pelo *P. vivax* não tem reduzido com a mesma intensidade (Oliveira-Ferreira et al. 2010). Assim, para que os esforços regionais dirigidos à eliminação da malária obtenham êxito, as estratégias dirigidas ao combate do *P. vivax* assumem uma relevância ainda maior (Gething et al. 2012; Tatem et al. 2010). Nesse sentido, as recaídas das infecções por *P. vivax*, provocadas pelos parasitos que permanecem latentes nos hepatócitos, representam um importante obstáculo (MS 2010; Wells et al. 2010).

1.2. Diagnóstico da dG6PD no contexto da malária

A técnica diagnóstica padrão-ouro para detecção da dG6PD baseia-se na mensuração, por meio da espectrofotometria, da produção de NADPH pela enzima, cujos resultados são expressos em unidades por grama de hemoglobina (U/gHb). A classificação da deficiência deve ser baseada na redução da atividade enzimática, usando como referência a mediana originada a partir da população de interesse. De acordo com a OMS, a dG6PD pode ser categorizada da seguinte forma: I) deficiência grave

(atividade < 10%) com anemia hemolítica crônica; II) deficiência grave (atividade < 10%), com hemólise intermitente; III) deficiência leve (10-60% de atividade), hemólise na presença de estressores; IV) variante não deficiente (60 - 150% de atividade), sem expressão clínica e V) o aumento da atividade da enzima (Atividade > 150%), sem expressão clínica (Programme & Niwa 1989).

A espectrometria é a prova padrão-ouro, mas requer ambiente laboratorial, equipamento sofisticado e profissional especializado. Para as atividades de rastreio em ambientes de menor complexidade, o *fluorescent spot test* tem sido considerado o mais indicado por ser de fácil execução, embora necessite de lâmpada Ultra-Violeta, equipamento para banho-maria e micropipeta. Assim, dadas às características apresentadas, nenhum dos testes pode ser considerado adequado às condições de campo na maioria das áreas malarígenas (Kahn et al. 2013; Kim et al. 2011; Domingo et al. 2013; von Seidlein et al. 2013), não sendo utilizados na rotina dos serviços.

Neste contexto, em 2012, tomadores de decisão reunidos em um *workshop* realizado em Bangkok, Tailândia, indicaram que um TR para dG6PD deve apresentar características semelhantes aos TR usados no diagnóstico da malária, isto é, ser de fácil execução e interpretação, estável em condições elevadas de temperatura e umidade, utilizar sangue capilar, além de apresentar sensibilidade e especificidade, respectivamente, superiores a 95% e 75%, considerando o ponto de corte estabelecido em 30-40% da atividade mediana normal da G6PD (Domingo et al. 2013).

Atualmente, dois TR para detectar a dG6PD em condições de campo têm sido avaliados em diferentes cenários: o BinaxNOW® G6PD (BX-G6PD) e o CareStart™ G6PD (CS-G6PD). Ambos são testes cromatográficos qualitativos (Kim et al. 2011; Tinley et al. 2010; Roca-Feltrer et al. 2014; Recht et al. 2014).

O BX-G6PD deve permanecer durante o armazenamento entre 15-30°C e durante a execução entre 18-25°C, necessitando ainda de sangue venoso para sua realização, o que pode elevar os custos operacionais e dificultar a sua utilização (Tinley et al. 2010; Eziefula et al. 2012).

O estudo apresentado por Tinley et al. (2010) identificou uma elevada acurácia em uma amostra constituída por indivíduos oriundos da população geral da cidade de Boston nos EUA, apresentando 98% de sensibilidade e 97% de especificidade, ao utilizarem um ponto de corte de 4,0 U/g Hb, correspondente a 49% da atividade normal da G6PD na amostra. Os resultados obtidos por Osorio et al. (2014), em um estudo multicêntrico que incluiu a cidade de Manaus, avaliando o teste em pacientes com malária e utilizando um ponto de corte correspondente a 60% da atividade normal (5,07 U/g Hb), obteve sensibilidade de 54,6%. Dados não publicados, obtidos a partir de consulta aos autores do estudo apresentado por Osorio et al. (2014), indicam que para o ponto de corte de 40% da atividade normal (3,38 U/g Hb), a sensibilidade corresponde a 66,6% e a especificidade a 100%.

Quanto ao CS-G6PD, o estudo apresentado por Kim et al. (2012) demonstrou que o desempenho do TR não é afetado por temperaturas elevadas durante sua conservação e execução em área endêmica para malária, além de poder ser realizado em sangue coletado por punção digital. Em relação à acurácia do teste, a pesquisa apresentada por Roca-Feltrer et al. (2014), realizada com a população geral de vilarejos no Camboja, identificou, respectivamente, sensibilidade e especificidade de 93,3% e 97,4%, para o ponto de corte estabelecido em 4,8 U/g Hb (40% da atividade normal). O estudo realizado por Brito et al (2015), que analisou pacientes do sexo masculino com malária em Manaus, encontrou sensibilidade de 45,45% e especificidade de 98,71%, considerando o ponto de corte de 2,6 U/g Hb (40% da atividade enzimática normal na amostra).

A proposição de um ponto de corte ideal para a deficiência permanece um desafio, uma vez que não se conhece a atividade enzimática mediana na maioria das populações; não se compreende adequadamente os efeitos adversos da primaquina entre os diversos níveis de deficiência, dificultando a definição de um ponto de corte seguro para sua administração, além da possibilidade da presença da malária prejudicar o desempenho dos testes (Domingo et al. 2013).

Nas avaliações dos estudos já realizados, o CS-G6PD e o BX-G6PD apresentaram, em portadores de malária, especificidades elevadas e sensibilidades moderadas e em indivíduos da população geral valores elevados para ambas as medidas. Portanto, mesmo considerando os piores desempenhos, os TR apresentam um potencial para mudar, de forma radical, o processo do cuidado dos pacientes com dG6PD. Potencialmente, também contribuiriam para o melhor uso dos recursos financeiros disponíveis, já que o diagnóstico da deficiência economizaria outros custos, como os provenientes de hospitalizações e complicações, incluindo o óbito, por uma condição que poderia ser evitada.

1.3. Economia da saúde

O cenário constituído pelo acelerado desenvolvimento científico e tecnológico, a demanda para que novas práticas terapêuticas e diagnósticas sejam incorporadas aos serviços de saúde e a crescente escassez de recursos têm aumentado o interesse nas avaliações econômicas, especialmente as que comparam custos e consequências de diferentes estratégias (Drummond & Nixon 2006; St John & Price 2013).

Neste contexto, o desenvolvimento e a utilização, pelos serviços de saúde, de testes diagnósticos realizados no local do cuidado (TDLC) constituem um importante desafio, pois ao mesmo tempo em que o valor unitário do TDLC pode ser considerado elevado, sua utilização em larga escala, associada ao potencial impacto sobre o processo terapêutico, pode culminar na redução de custos, devido ao rápido e oportuno diagnóstico (St John & Price 2013). Com o propósito de identificar, medir, valorar e comparar os custos e consequências das diferentes estratégias diagnósticas em análise, uma adequada avaliação econômica, a fim de auxiliar a tomada de decisão, deve ser realizada. As principais abordagens utilizadas no campo da análise e avaliação econômica em saúde são: estudos de custo

de doença, custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade, custo-utilidade e análise de impacto orçamentário (St John & Price 2013; Oliveira 2009).

Os estudos de custo de doença são considerados avaliações econômicas parciais, pois não há uma comparação entre custos e desfechos. Os referidos estudos descrevem os custos diretos e/ou indiretos de um determinado cenário clínico (MS 2014a). Esses estudos, ao traduzirem a magnitude da doença em valores monetários, linguagem bem compreendida entre os gestores, auxiliam a reflexão sobre o quanto a sociedade tem sido onerada pela condição investigada, além de fornecer subsídios a outras investigações (Rice 2000).

Os estudos de custo-minimização partem do pressuposto de que os desfechos relativos à saúde, de todas as tecnologias em avaliação, são iguais, comparando apenas os custos totais das estratégias. Esse tipo de análise é pouco usual na área da saúde, dada à dificuldade de demonstrar a equivalência ou a não inferioridade da eficácia ou efetividade entre as tecnologias avaliadas (St John & Price 2013).

Na análise de custo-benefício, os custos e consequências são analisados em termos monetários, possibilitando a comparação entre intervenções advindas de diferentes áreas, dentro e fora do escopo da saúde, representando, portanto, a forma mais ampla de avaliação econômica. Permite avaliar se os benefícios de uma intervenção justificam os seus custos (St John & Price 2013; Drummond & Nixon 2006). A principal limitação da análise de custo-benefício decorre da dificuldade de valorar monetariamente variáveis como: qualidade de vida, qualidade da assistência, vida humana e emoções (Anne C. Haddix; Steven M. Teutsch; Phaedra A. Shaffer 1996).

A análise de custo-efetividade é uma metodologia proposta para avaliar os resultados de diferentes estratégias com a mesma finalidade, determinando por meio da razão entre custos e resultados incrementais, uma relação clara entre custos e desfechos para saúde (Sherman Folland, Allen C. Goodman 2008). A análise de custo-efetividade tem sido bastante

utilizada na área da saúde por usar medidas naturais de efeitos, facilitando a compreensão dos seus resultados, como por exemplo: casos diagnosticados corretamente, internações evitadas, vidas salvas e anos de vida ganhos (Drummond & Nixon 2006; Oliveira et al. 2012; St John & Price 2013). O resultado de uma análise de custo-efetividade é expresso, principalmente, pela razão de custo-efetividade adicional (RCEA) (ou razão de custo-efetividade incremental – RCEI) constituída pela razão entre a diferença nos custos e nas consequências para a saúde das tecnologias em avaliação (MS 2014a).

A análise de custo-utilidade pode ser compreendida como uma variação da análise de custo-efetividade, cujo desfecho baseia-se no custo incremental por QALY (*Quality Adjusted Life Years*). O QALY representa os anos de vida ajustados por qualidade a partir da preferência dos indivíduos; é obtido a partir de um sistema de ponderação que identifica valores que variam entre 0 (morte) e 1 (saúde perfeita). O número total de QALYs sumariza, em uma única medida, a quantidade e a qualidade de vida, calculado a partir da expressão: número de QALY= a soma dos anos vividos com um determinado estado de saúde x a qualidade de vida em um determinado estado de saúde (Anne C. Haddix; Steven M. Teutsch; Phaedra A. Shaffer 1996; Sherman Folland, Allen C. Goodman 2008).

Em decorrência do uso do QALY como desfecho de efetividade, os estudos de custo-utilidade possibilitam a comparação entre tecnologias usadas para o mesmo problema de saúde ou para problemas distintos, quando o impacto sobre a duração e a qualidade da sobrevida são critérios fundamentais para julgar o efeito da nova tecnologia (MS 2014a).

A análise de impacto orçamentário tem o propósito de estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova tecnologia em sistemas de saúde com recursos limitados, representando, portanto, uma importante ferramenta para o planejamento orçamentário e para orientar a tomada de decisão (Mauskopf et al. 2007). Deve ser vista como uma análise complementar à análise de custo-efetividade e não como sua substituta (Mauskopf et al. 2007; Ferreira-Da-Silva et al. 2012; Marshall et al. 2008). A

análise de impacto orçamentário deve ser elaborada a partir dos seguintes elementos: gastos atuais com a condição de interesse, o número de indivíduos elegíveis para uso da nova intervenção, os custos diretos considerando a nova intervenção, além do grau de inserção da nova tecnologia após sua incorporação. As informações podem ser integradas por meio de planilhas eletrônicas, modelos analíticos baseados em árvores de decisão simples, modelo de Markov, simulação de eventos discretos e outros (Ferreira-Da-Silva et al. 2012; Mauskopf et al. 2007). As referidas metodologias auxiliam o cálculo do impacto orçamentário incremental (IOI), que por sua vez verifica a diferença de custos entre o cenário alternativo com a incorporação da nova tecnologia e o cenário de referência que seria a rotina anterior à incorporação (Ferreira-Da-Silva et al. 2012).

Os tomadores de decisão têm se deparado com decisões cada vez mais complexas ao deliberarem sobre a incorporação de novas tecnologias aos programas nacionais de controle da malária (Moorthy et al. 2012). Com o objetivo de auxiliar a tomada de decisão, vários estudos econômicos vêm abordando aspectos relacionados à prevenção primária, ao diagnóstico e ao tratamento da malária, com destaque para vacinas (Seo et al. 2014; Tediosi et al. 2009), mosquiteiros impregnados com inseticidas (Hanson et al. 2003; Smith Paintain et al. 2014), rastreamento em massa seguido de tratamento (Crowell et al. 2012), uso de TR para diagnosticar a infecção (Oliveira et al. 2010; Batwala et al. 2011; Chen et al. 2015) e o uso de esquemas destinados à quimioprofilaxia e ao tratamento (Lubell et al. 2011; Kyaw et al. 2014; Massad et al. 2011).

Embora não existam estudos econômicos publicados sobre a dG6PD no âmbito da malária, publicações recentes vêm discutindo a urgência de se realizar avaliações econômicas sobre o tema, com ênfase na estimativa de custos e efetividade da incorporação de TR para detectar a dG6PD, avaliados no ponto do cuidado antes do uso de primaquina (Domingo et al. 2013; von Seidlein et al. 2013; Monteiro, Val, et al. 2014), semelhante ao que foi descrito no contexto brasileiro em relação ao custo-

efetividade de TR destinados ao diagnóstico da malária (Oliveira et al. 2010; Oliveira et al. 2012).

Esta pesquisa teve como propósito estudar a eficiência da introdução de tecnologia no SUS para o diagnóstico rápido da dG6PD em indivíduos do sexo masculino com malária vivax na Amazônia Brasileira.

2. JUSTIFICATIVA

No Brasil, o uso da primaquina com o objetivo de prevenir as recaídas provocadas pelo *P. vivax* e de reduzir sua transmissão (MS 2010), vem provocando eventos adversos em portadores da dG6PD, uma vez que os profissionais não conhecem o *status* da deficiência antes da indicação do esquema terapêutico. Em substituição à referida rotina, estratégias baseadas na utilização de TR para diagnóstico da dG6PD antes da indicação da primaquina devem ser avaliadas quanto à eficiência para prover um diagnóstico adequado da dG6PD e reduzir as internações hospitalares, tornando os esforços de controle da malária vivax mais seguros.

Neste sentido, para que os esforços dirigidos à redução da transmissão da malária continuem, é necessária uma maior segurança quanto ao tratamento com a primaquina, exigindo a realização de estudos que esclareçam aspectos relacionados aos custos da deficiência e à eficiência dos TR disponíveis para o seu diagnóstico em condições de campo. A investigação desses aspectos poderá subsidiar, futuramente, a substituição da primaquina pela tafenoquina, representando potencialmente um acréscimo de efetividade ao controle da malária vivax no Brasil.

As avaliações econômicas sobre a dG6PD, realizadas no contexto da malária vivax e conduzidas na perspectiva do SUS pela presente tese, fornecem contribuições relevantes, advindas da avaliação do custo da dG6PD no contexto da malária vivax, da análise de custo-efetividade do uso de estratégias baseadas no BX-G6PD e no CS-G6PD para o diagnóstico rápido da deficiência enzimática antes da escolha do tratamento radical para malária vivax e da análise de impacto orçamentário que considerou a incorporação do diagnóstico da dG6PD na rotina do PNCM. Tais informações podem auxiliar a tomada de decisão quanto à futura incorporação ou não das tecnologias em avaliação, o que promoveria uma maior segurança aos portadores da dG6PD na Amazônia Brasileira.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a eficiência, por meio da razão de custo-efetividade incremental, da introdução de teste diagnóstico rápido para detectar a deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase em indivíduos do sexo masculino com malária vivax na Amazônia Brasileira.

3.2. Objetivos específicos:

1. Estimar os custos da deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase em indivíduos do sexo masculino infectados por *P. vivax* na Amazônia Brasileira;
2. Estimar a razão de custo-efetividade incremental do uso de teste diagnóstico rápido para detectar a deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes portadores de *P. vivax* na Amazônia Brasileira, em comparação à rotina preconizada no Brasil;
3. Estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação de teste diagnóstico rápido para detectar a deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes portadores de *P. vivax* na Amazônia Brasileira, em comparação à rotina preconizada no Brasil.

4. MÉTODOS

4.1. Área e período dos estudos

A área de estudo abrange a Amazônia Brasileira, composta por 775 municípios distribuídos em nove Estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Roraima e Pará), correspondendo a uma extensão territorial de 5.109.812 Km², abrangendo cerca de 60% do território brasileiro. Na região, moram aproximadamente 21 milhões de habitantes, dos quais 10 milhões residem em 34 municípios com mais de 100 mil habitantes, constituindo uma densidade demográfica geral de 4,14 hab/km², que é considerada a menor do Brasil (SUDAM 2014).

Para estimar os custos da dG6PD no âmbito da malária vivax foram considerados os anos de 2009, 2010 e 2011, onde, em média, 502 municípios registraram casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino (SIVEP-Malária 2014). As análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário foram realizadas com base no ano de 2013, ano em que foram registrados casos de malária vivax em 427 municípios da região (SIVEP-Malária 2014).

4.2. Metodologia utilizada no estudo descritivo de custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com malária vivax

4.2.1. Delineamento do estudo

Trata-se de uma análise de custos desenvolvida na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os custos diretos médicos e não médicos da dG6PD foram estimados para a Amazônia Brasileira, considerando os

indivíduos do sexo masculino com malária vivax portadores da dG6PD. Foram estimados os custos do diagnóstico e do tratamento da malária vivax e dos eventos adversos graves associados ao uso de primaquina. Os custos foram apresentados na moeda corrente brasileira (reais, R\$); os valores originalmente obtidos em dólares americanos (US\$), a partir de literatura científica, foram convertidos em reais, utilizando-se o valor médio do câmbio para os anos estudados, sendo: R\$ 1,99 por dólar em 2009, R\$ 1,76 por dólar em 2010 e R\$ 1,67 por dólar em 2011(BC 2015).

4.2.2. Pressupostos adotados

A presente análise, a fim de subsidiar o cálculo dos custos da dG6PD no âmbito da malária causada pelo *P. vivax*, assumiu pressupostos relacionados ao diagnóstico da malária vivax, ao tratamento da malária vivax e aos eventos adversos decorrentes do tratamento com primaquina.

4.2.2.1. Pressupostos relacionados ao diagnóstico e tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD

- 1) Diagnóstico da malária vivax: diagnóstico realizado por meio do exame da gota espessa corada pela técnica de Walker.
- 2) Microscópio e manutenção do microscópio - um microscópio e uma manutenção ao ano por unidade notificadora, assumindo que o número de unidades notificadoras identificadas no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP/Malária) corresponde ao número de unidades diagnosticadoras.
- 3) Treinamento do microscopista - um treinamento ao ano por município que notificou caso de malária vivax em homens de acordo com o ano considerado;
- 4) Profissionais de Saúde - o custo do diagnóstico e do tratamento considerou o agente comunitário de saúde envolvido na busca ativa de casos novos e o microscopista, envolvido no diagnóstico e fornecimento da

medicação. O salário mensal do microscopista e do agente de saúde considerado foi o praticado na secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (ambos pertencentes à carreira de nível auxiliar com carga horária de 40 horas semanais).

4.2.2.2. Pressupostos relacionados aos eventos adversos decorrentes do tratamento com primaquina

1) Custos com consulta médica especializada – foi assumida uma consulta médica especializada na admissão e uma após a alta hospitalar.

2) Exames realizados antes e após a hospitalização - todos os portadores de dG6PD que apresentaram eventos adversos graves e necessitaram de assistência hospitalar, fizeram exames pré-admissionais e dentre estes, os que receberam alta hospitalar, realizaram novos exames durante a consulta de controle;

3) Custo hospitalar, considerando que todo paciente com evento adverso grave foi internado:

- Os custos profissionais foram calculados com base no tempo gasto por paciente ao dia por médico, enfermeiro e auxiliar de enfermagem, assumindo os salários médios praticados na Secretária de Estado de Saúde do Amazonas;
- Nutrição hospitalar - seis refeições ao dia para cada paciente, assumindo valores praticados na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

4.2.3. Definição de caso e fontes de informação epidemiológica e de custos

Em virtude do Brasil não realizar teste para dG6PD antes de iniciar o tratamento com primaquina (Ramos Júnior et al. 2010) foi assumida como base para a definição de caso a rotina implementada na FMT-HVD - centro de referência do SUS na atenção e pesquisa em malária no Brasil - localizada em Manaus, capital do Estado do Amazonas, e responsável pelo

atendimento de 2.315 casos de malária em 2013, o que representou 31,85% dos 7.268 casos registrados em Manaus (SIVEP-Malária 2014). A FMT-HVD preconiza orientação aos pacientes para o retorno ao serviço de saúde caso evoluam com colúria, febre e icterícia. A instituição funciona como centro de atendimento terciário para onde devem ser encaminhados os casos complicados de todo o Estado, portanto, o número de internações neste centro constitui uma *proxy* para os casos que necessitem de hospitalização devido à hemólise grave na região (FMT/HVD 2014).

Assim, com base na rotina descrita, os custos foram calculados a partir da seguinte definição de caso: portadores da dG6PD do sexo masculino que demandaram o diagnóstico de malária, foram diagnosticados como casos novos de malária vivax, utilizaram o tratamento com primaquina e evoluíram com sintomatologia compatível com evento adverso grave decorrente do tratamento. Os eventos adversos graves considerados incluíram os indivíduos que necessitaram de hospitalização, corroborando com a definição apresentada em uma recente revisão publicada pela OMS (Recht et al. 2014).

Dados epidemiológicos e de utilização de serviços foram obtidos a partir do SIVEP-Malária (2014), da literatura científica e de informações não publicadas obtidas nos documentos e bancos de dados da FMT-HVD (Tabela 1).

Os dados econômicos que subsidiaram a estimativa de custos (Tabela 8) foram identificados na literatura científica, no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (SIGTAP 2014), no Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde (MS) (BPS 2014), em documentos e bancos de dados fornecidos pelo MS brasileiro e pela FMT-HVD. Os valores de custos identificados em anos diferentes dos anos avaliados foram ajustados para os anos de 2009, 2010 e 2011, com base na taxa oficial de inflação estimada pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado (MP 2014b).

Tabela 1: Dados epidemiológicos e de utilização de serviços que subsidiaram o custeio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.

Variável	Anos considerados no estudo			Fonte
	2009	2010	2011	
Número de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira ¹	1.596.725	1.643.714	1.781.812	(SIVEP-Malária 2014)
Número de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira ²	71.853	73.967	80.182	(SIVEP-Malária 2014) e (Santana et al. 2013)
Número de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira (demanda ativa) ³	878.473	903.808	968.145	(SIVEP-Malária 2014)
Número de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira (demanda ativa) ⁴	39.531	40.671	43.567	(SIVEP-Malária 2014; Santana et al. 2013)
Número de casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino	155.413	173.559	141.803	(SIVEP-Malária 2014)
Número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD dentre os diagnosticados com <i>P. vivax</i> ⁵	6.994	7.810	6.381	(SIVEP-Malária 2014; Santana et al. 2013)
Número de unidades que diagnosticaram casos de malária vivax	1.814	1.797	1.639	(SIVEP-Malária 2014)
Número de municípios da Amazônia Brasileira que notificaram casos de malária vivax	524	511	472	(SIVEP-Malária 2014)
Número de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina ⁶	6.594	7.364	6.016	(SIVEP-Malária 2014; Santana et al. 2013; FMT-HVD 2011a)
Número de óbitos atribuído ao uso da primaquina em portadores da dG6PD do sexo masculino ⁷	189	211	172	(SIVEP-Malária 2014; Santana et al. 2013; FMT-HVD 2011a)

1. Número estimado a partir da multiplicação entre o total de pessoas de ambos os sexos submetidas ao exame e a proporção de indivíduos do sexo masculino (considerando o preenchimento correto da variável sexo no banco de dados).

2. Número estimado a partir do número de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, ponderado pela prevalência da dG6PD na população masculina (4,5%).

3. Número obtido a partir do produto entre a estimativa de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa e a proporção geral de indivíduos diagnosticado por demanda ativa.

4. Número estimado a partir do número de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira (demanda ativa), ponderado pela prevalência da dG6PD na população masculina (4,5%).

5. Número estimado a partir do total de casos de malária vivax entre indivíduos do sexo masculino na Amazônia Brasileira, ponderado pela prevalência da dG6PD na população masculina (4,5%).

6. Número estimado a partir da proporção de indivíduos do sexo masculino internados dentre os tratados com primaquina (94,29%) na FMT-HVD e do número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD dentre os diagnosticados com malária vivax.

7. Número estimado a partir do número de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina, multiplicado pela proporção de óbitos (2,86%) nos deficientes acompanhados na FMT-HVD.

4.2.4 Dados epidemiológicos e de utilização de serviços

Os dados epidemiológicos e de utilização de serviços que subsidiaram o custeio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* foram: 1) número de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa; 2) número de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa; 3) número de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa e que foram identificados por demanda ativa; 4) número de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa e que foram identificados por demanda ativa; 5) número de casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino; 6) número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD entre os diagnosticados com *P. vivax*; 7) número de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina; 8) número de óbitos atribuído ao uso da primaquina em portadores da dG6PD do sexo masculino; 9) número de unidades que diagnosticaram casos de malária vivax; 10) número de municípios que notificaram casos de malária vivax e 11) número indivíduos do sexo masculino com malária vivax de acordo com a faixa etária.

A obtenção dos parâmetros expressos nos onze itens apresentados acima será detalhada a seguir.

4.2.4.1. Metodologia utilizada nas estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira

A análise dos bancos de dados do SIVEP/Malária demonstrou um adequado preenchimento da variável sexo entre os pacientes com resultado positivo, evidenciado por uma completude maior que 99%, todavia, foi identificado um baixo preenchimento entre os indivíduos com o resultado negativo. Assim, o número total de indivíduos do sexo masculino que

realizaram o exame da gota espessa (parâmetro 1) e, dentre estes, o número que foi identificado por demanda ativa (parâmetro 2), foram estimados da seguinte forma: os 27 arquivos constituídos pelos dados de registro do SIVEP/Malária dos nove Estados da Amazônia Brasileira, correspondentes aos anos de 2009, 2010 e 2011, obtidos no formato *.dbf, foram exportados para o software Microsoft Excel® versão 2010, convertendo-os ao formato *.xlsx e em seguida exportados para o software *Statistical Packages for the Social Sciences* (SPSS®), versão 20.0, transformando-os no formato *.sav; os bancos foram analisados individualmente no SPSS® e posteriormente os resultados das análises foram agrupados no Microsoft Excel®; por meio do uso da função seleção de casos (se a condição for cumprida, operador - ID_LVC=2) do SPSS®, foram excluídas da análise as Lâminas de Verificação de Cura (LCV), obtendo-se o total de exames sem LCV. Em seguida, por meio da função análise (estatística descritiva - frequência) foi selecionado a variável sexo e obtido o número de indivíduos de acordo com o gênero: M (masculino), F (feminino) e I (ignorado); os dados foram exportados para o Microsoft Excel®, onde foi calculada a proporção de indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame, considerando apenas os indivíduos com a identificação de gênero (M ou F) preenchida corretamente, para tal, foi utilizada a seguinte equação: $n^{\circ} \text{ de M} / (n^{\circ} \text{ de M} + n^{\circ} \text{ de F})$. O parâmetro 1 foi estimado por meio do produto entre o total de exames S/LCV e a proporção de indivíduos do sexo masculino (Tabelas suplementares 1, 2 e 3). O parâmetro 2 foi estimado por meio da multiplicação entre o resultado do parâmetro 1 e a prevalência da dG6PD em indivíduos do sexo masculino, estimada por Santana et al. (2013).

A estimativa do número de indivíduos que realizaram o exame da gota espessa por demanda ativa (parâmetro 3) utilizou o seguinte procedimento: foi usada a função análise (estatística descritiva - frequência) para selecionar a variável tipo_lam (tipo de lâmina) e obtida à frequência de: 1 (busca passiva) e 2 (busca ativa). Os dados foram exportados para o Microsoft Excel® e em seguida foi calculada a proporção de lâminas

realizadas por demanda ativa. O produto entre a referida proporção e a estimativa do número de indivíduos que realizaram o exame da gota espessa, estimou o referido parâmetro (detalhes apresentados nas tabelas suplementares 1, 2 e 3). O número de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa e que foram identificados por demanda ativa (parâmetro 4), foi obtido ao multiplicar o resultado obtido no parâmetro 3 pela prevalência da dG6PD.

4.2.4.2. Metodologia utilizada nas estimativas de portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com *P. vivax*, que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira

Após o preparo do banco de dados já descrito, os resultados da variável qualitativa sexo, expresso por M (masculino), F (feminino) e I (ignorado) foram transformados em números (M=1, F=2, I=3) a fim de viabilizar a presente análise. Em seguida, na função seleção de casos do SPSS®, foram utilizados os operadores ID_LVC=2 & RES_EXAM > 1 & SEXO = 1, excluindo do banco de dados as LVC e selecionando apenas os indivíduos do sexo masculino com o resultado positivo para algum tipo de malária. Dando prosseguimento, foi selecionada a variável res_exam (resultado do exame) na função análise do SPSS (estatística descritiva - frequência), viabilizando a obtenção do número de indivíduos do sexo masculino de acordo com o tipo de malária, obtendo-se o resultado necessário para o parâmetro 5: número de casos de malária em indivíduos do sexo masculino.

O número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD dentre os diagnosticados com *P. vivax* (parâmetro 6), resultou do produto entre o resultado do parâmetro anterior e a prevalência da dG6PD.

Para obtenção do número de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina (parâmetro 7), o

resultado do parâmetro 6 foi multiplicado pela proporção de deficientes hospitalizados após tratamento com primaquina fornecido pela FMT-HVD.

O número de óbitos atribuídos ao uso da primaquina em portadores da dG6PD do sexo masculino (parâmetro 8), resultou do produto entre o resultado do parâmetro 7 e a proporção de óbitos em deficientes após o uso da primaquina fornecido na FMT-HVD. As Tabelas suplementares 4, 5 e 6 resumem a metodologia descrita.

4.2.4.3. Metodologia utilizada para obter o número de unidades que diagnosticaram casos de malária vivax e o número de municípios que notificaram casos de malária vivax

Após o preparo do banco de dados descrito anteriormente, por meio da função seleção de casos do SPSS[®], foram utilizados os operadores - ID_LVC=2 & SEXO=1 & (RES_EXAM=4 | RES_EXAM=6), viabilizando a exclusão das LCV e a seleção dos indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax. Em seguida foram selecionadas as variáveis COD_UNIN (unidade notificadoras) e MUN_NOTI (município de notificação) por meio da função análise (estatística descritiva - frequência), obtendo-se o número de unidades que diagnosticaram casos de malária vivax (parâmetro 9) e do número de municípios que notificaram casos de malária vivax (parâmetro 10). A metodologia foi detalhada na Tabela suplementar 7.

4.2.4.4 Metodologia utilizada para obter o número indivíduos do sexo masculino com malária vivax de acordo com a faixa etária

O número indivíduos do sexo masculino com malária vivax de acordo com a faixa etária (parâmetro 11) foi obtido por meio do seguinte procedimento: inicialmente, foi usada a função seleção de casos do SPSS[®], operadores - ID_LVC=2 & SEXO=1 & (RES_EXAM=4 | RES_EXAM=6); possibilitando a exclusão das LCV e a obtenção dos indivíduos do sexo

masculino com malária vivax. Em seguida por meio da função análise do SPSS (estatística descritiva - frequência) foi selecionada a variável idade e obtida a frequência de indivíduos por idade. A tabela de saída do SPSS foi exportada para o *software* Microsoft Excel® e em seguida organizada segundo as faixas etárias preconizadas para o tratamento de acordo com o MS do Brasil (método detalhado nas tabelas suplementares 8, 9 e 10).

4.2.5. Estimativa de custos

4.2.5.1. Diagnóstico e tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD

O diagnóstico da malária no Brasil é feito pelo exame microscópico do sangue, pela técnica da gota espessa de sangue corada pelo método de Walker, conforme recomendações do MS (2005). Os custos considerados na estratégia diagnóstica da malária vivax incluíram os materiais de consumo pertinentes ao exame da gota espessa (lâminas de vidro, corantes, lancetas, algodão, álcool, óleo de imersão e luvas), microscópios, manutenção dos microscópios, salários dos microscopistas e dos agentes comunitários de saúde (ACS) envolvidos no diagnóstico realizado por demanda ativa e os treinamentos dos microscopistas.

Por ser considerado um procedimento incorporado ao Piso da Atenção Básica (PAB) (Oliveira 2009), o custo do exame da gota espessa não foi identificado no SIGTAP. Assim, o custo utilizado na análise principal (caso-base) foi estimado a partir do estudo realizado por Macauley (2005) na Amazônia Brasileira. Os custos obtidos foram multiplicados pela estimativa do número de portadores da dG6PD que realizaram o exame (Tabela 1), viabilizando a obtenção do custo total do exame de acordo com o ano avaliado (Tabela suplementar 11).

O custo de um microscópio, estimado em R\$ 10.939,00 e apresentado por Oliveira (2009), obtido a partir de informações não

publicadas da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS (SVS/MS), subsidiou a obtenção do custo de um microscópio para todas as unidades notificadoras. O custo anual do equipamento para o caso-base foi calculado para o tempo de uso estimado de 15 anos (Fernando et al. 2004), utilizando-se uma taxa de depreciação de 5% (Walker & Kumaranayake 2002; Weinstein et al. 1996) e o fator de anualização de 10,380 (Phillips et al. 1996). O custo de uma manutenção ao ano do microscópio, estimada em R\$ 80,00, baseou-se no custo relatado por Oliveira et al. (2010), obtido a partir de informações do Laboratório de Malária do Instituto Evandro Chagas, SVS/MS. Os custos totais do microscópio e de sua manutenção foram obtidos por meio do produto entre o valor unitário e o número de unidades que diagnosticaram casos de malária vivax, de acordo com o ano considerado (SIVEP-Malária 2014). Ao final, o custo foi ponderado pela prevalência da dG6PD (Santana et al. 2013). A memória do cálculo do custo do microscópio e de sua manutenção pode ser observada, respectivamente, nas Tabelas suplementares 12 e 13.

Os custos dos salários do microscopista e do agente de saúde foram calculados com base em documento da OMS (WHO 2005), permitindo estratificar o risco, expresso pela proporção de lâminas positivas, de acordo com a UF (SIVEP-Malária 2014). Utilizou-se a estimativa do número de lâminas realizadas por profissional ao dia, o número de profissionais necessários e o salário total por estrato de risco, cujo somatório correspondeu ao custo total. O custeio de salários do microscopista considerou todos os indivíduos do sexo masculino submetidos ao exame e o custeio do agente de saúde apenas os submetidos ao diagnóstico por demanda ativa (SIVEP-Malária 2014), dado que esse profissional atua essencialmente nessa estratégia. Ao final, o custo salarial total foi ponderado pela prevalência da dG6PD (Santana et al. 2013). Detalhes sobre o referido custeio podem ser observados nas Tabelas suplementares 14, 15 e 16.

O custo médio para formação do microscopista foi obtido a partir do estudo publicado por Oliveira et al. (2010) que utilizaram o custo de um treinamento ao ano, com carga horária de 40 horas, com base em dados

fornecidos pelo MS do Brasil, originados de treinamentos de microscopistas realizados na Amazônia Brasileira, em 2006 (Oliveira et al. 2010). O custo para todos os treinamentos representa o produto entre o número de treinamentos, considerando um treinamento ao ano por município que notificou caso de malária vivax em homens, no ano de referência. O valor final foi ponderado pela prevalência da dG6PD (Santana et al. 2013). A Tabela suplementar 17 detalha o custeio.

O custo dos medicamentos antimaláricos foi baseado no esquema terapêutico preconizado pelo MS brasileiro, a saber: cloroquina por três dias e primaquina por sete dias (MS 2010). Por meio do Sistema de Informação e Insumos Estratégicos (SIES) da SVS/MS (SIES 2014), foi obtido o custo do comprimido de primaquina infantil (5 mg), de primaquina adulto (15 mg) e de cloroquina 150 mg. Em seguida, foi calculado o valor do esquema terapêutico, que foi ponderado pela proporção de indivíduos inseridos nas faixas etárias propostas pelo MS (MS 2010), de acordo com o ano em avaliação. O custo total com o tratamento foi calculado a partir da multiplicação entre o valor do esquema terapêutico e a estimativa do total de casos de malária vivax em deficientes de G6PD do sexo masculino, de acordo com o ano avaliado (Tabelas suplementares 18, 19 e 20).

4.2.5.2. Assistência prestada aos portadores da dG6PD do sexo masculino submetidos ao tratamento com primaquina após o diagnóstico da malária vivax e que apresentaram evento adverso

O custo da assistência prestada aos portadores da dG6PD do sexo masculino submetidos ao tratamento com primaquina após o diagnóstico da malária vivax considerou os custos individuais das consultas médicas especializadas, dos exames laboratoriais realizados na admissão e após a alta hospitalar, dos serviços hospitalares pagos pelo SUS, da nutrição hospitalar e dos profissionais de saúde.

Os custos totais com as consultas médicas especializadas e com os exames laboratoriais foram estimados considerando o número de pacientes

internados e o número de pacientes que receberam alta hospitalar nos anos pesquisados. O custo de uma consulta médica especializada foi obtido no SIGTAP (SIGTAP 2014) e não sofreu variações no período da pesquisa. Tanto o conjunto de exames pré-admissionais quanto os realizados após a alta hospitalar, foram propostos com base na opinião de especialistas da FMT-HVD (Quadro 1) e identificados no SIGTAP (SIGTAP 2014), exceto no caso da gota espessa que por não constar do SIGTAP foi obtido na literatura, como já descrito. A dosagem da G6PD foi incluída no conjunto de exames realizados após a internação com o objetivo de confirmar a deficiência e subsidiar a prevenção de novos eventos adversos. Os referidos custos podem ser observados, respectivamente, nas Tabelas suplementares 21, 22 e 23.

Quadro 1: Exames realizados em portadores da dG6PD que apresentaram eventos adversos graves relacionados ao uso de primaquina. Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

<p>Exames pré-admissionais: gota espessa, hemograma completo, dosagem de creatinina, dosagem de ureia, dosagem de transaminase glutâmica pirúvica (TGP/ALT), dosagem de transaminase glutâmica oxalacética (TGO/AST), dosagem de bilirrubinas total e frações, análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina e contagem de reticulócitos.</p> <p>Exames realizados após a alta hospitalar: gota espessa, hemograma completo, dosagem de creatinina, dosagem de ureia, TGP/ALT, TGO/AST, dosagem de bilirrubinas total e frações e dosagem de G6PD.</p>
--

O valor dos serviços hospitalares pagos pelo SUS, por meio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), foram obtidos no SIGTAP (SIGTAP 2014), considerando as internações em enfermaria por anemia hemolítica devido à dG6PD (CID 10 – D550) e em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica (código 080201007-5) e adulta (código 080201009-1). Foram subtraídos dos valores totais o componente correspondente aos serviços profissionais. Para o cálculo do custo da internação hospitalar

advindo do pagamento das AIH, o valor da AIH foi ponderado pela proporção de indivíduos internados em enfermaria (97%) e em UTI (6%), observando que os indivíduos permanecerem, em média, 7,5 dias em UTI e que 3% dos indivíduos foram internados em enfermaria e posteriormente necessitaram de UTI (FMT-HVD 2011a). O custo total com a internação representa o produto entre o valor estimado de uma internação e a estimativa de pacientes internados (Tabela suplementar 24).

O custo da nutrição hospitalar considerou que todos os indivíduos internados receberam as seguintes refeições: desjejum, colação, almoço, merenda, jantar e ceia. O cálculo do custo por paciente foi obtido por meio da multiplicação do valor por refeição, obtidos na tabela de preços pagos pela FMT-HVD (FMT-HVD 2011b), pela média geral de dias internados, seguida da soma dos custos das refeições (Tabela suplementar 25).

Os custos salariais com as internações por dG6PD foram baseados nos salários médios, praticados pelo Estado do Amazonas, do médico, do enfermeiro e do técnico de enfermagem. A partir do salário mensal, foi identificado o correspondente ao valor de uma hora de trabalho, seguida por sua multiplicação pela estimativa de horas dedicadas ao paciente, obtido a partir de dados disponibilizados pela FMT-HVD (média de dias internados multiplicado por 24h), cujo resultado foi ponderado pela proporção de pacientes internados por dG6PD entre os internados na FMT-HVD (0,38%), nos anos estudados. Ao final, o custo profissional por paciente foi multiplicado pela estimativa do número de portadores da dG6PD internados nos anos de 2009, 2011 e 2012 (Tabela suplementar 26).

4.2.6. Análise de sensibilidade

Foi realizada a variação individual de todos os custos, exceto o custo das consultas médicas especializadas e o custo do esquema terapêutico usado no tratamento da malária vivax, uma vez que não houve variações dos valores da medicação e da consulta, nos anos avaliados (SIGTAP 2014;

SIES 2014). Os valores utilizados para as variações foram estimados a partir de informações advindas da literatura ou pela variação de 20% a mais e a menos, a partir do caso-base (Tabela 9).

4.3. Metodologia utilizada na análise de custo-efetividade

4.3.1. Delineamento do estudo, estratégias avaliadas e desfechos

Trata-se de uma análise de custo-efetividade desenvolvida na perspectiva do SUS, na Amazônia Brasileira, para o ano de 2013, considerando um horizonte temporal de um ano. A análise de custo-efetividade comparou duas estratégias diagnósticas para dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* antes da indicação da primaquina e a rotina preconizada pelo PNCM sem o diagnóstico prévio da dG6PD (estratégia Rotina). A primeira estratégia baseada em TR foi composta pelo uso combinado do TR BX-G6PD nos municípios com mais de 100 mil habitantes e da rotina nos demais municípios (estratégia BX-G6PD) e a segunda foi baseada no TR CS-G6PD (estratégia CS-G6PD) considerando a sua utilização em 100% dos municípios. A análise foi realizada para os desfechos: 1) caso diagnosticado adequadamente; 2) hospitalização evitada e 3) cura da malária vivax.

A análise de custo-efetividade adotou os pressupostos discutidos no estudo de custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com malária vivax sendo os relacionados ao custo do diagnóstico da malária e ao tratamento da malária vivax os mesmos discutidos no subtópico 4.2.2.1 e os relacionados aos eventos adversos da primaquina em portadores da dG6PD os mesmos assumidos no subtópico 4.2.2.2. Diferentemente do estudo de custos, o valor da AIH foi utilizado como parâmetro para a internação, de forma plena, sem a retirada do custo dos profissionais. O pressuposto sobre o custo dos profissionais da internação (subtópico 4.2.2.2) foi válido apenas para a análise de sensibilidade detalhada na

Tabela 15 (substituição do componente da AIH correspondente aos serviços profissionais pelo custo profissional obtido por micro-custeio). A análise do caso-base e as demais análises de sensibilidade utilizaram o custo médio total da AIH que contempla o pagamento dos serviços profissionais e hospitalares feito pelo SUS.

Foi assumido, ainda, que as unidades diagnosticadoras têm condições para armazenar e realizar os testes na temperatura recomendada pelos fabricantes e que a execução do CS-G6PD seria realizada por agentes de saúde e a do BX-D6PD por técnicos de enfermagem.

4.3.2. Modelos de decisão

Foram construídas três árvores de decisão para comparar as estratégias em avaliação (Figuras 1, 2 e 3). Uma coorte hipotética foi simulada a partir de todos os pacientes do sexo masculino que apresentaram febre e demandaram o diagnóstico da malária, originando os nós de probabilidade para a sequência de eventos até os desfechos considerados.

Após o exame da gota espessa o paciente foi submetido à probabilidade de ter ou não malária, seguida pela probabilidade do tipo de malária - vivax ou falciparum - e em seguida à probabilidade de realização do diagnóstico com um dos TR para dG6PD ou à rotina. O indivíduo infectado com *P. vivax* poderia ou não portar a deficiência, cuja estimativa foi baseada na prevalência da dG6PD. Após realização de um dos testes para dG6PD, foram assumidas as probabilidades relativas à sensibilidade e à especificidade da estratégia diagnóstica usada, como verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiros negativos (VN) e falsos negativos (FN). Para a Rotina, o modelo considera que a estratégia não é capaz de diagnosticar a dG6PD, uma vez que não utiliza teste diagnóstico com essa finalidade. Após a realização de um dos testes diagnósticos, os resultados identificados como VP e VN foram considerados casos adequadamente

diagnosticados e os resultados FP e FN foram considerados casos incorretamente diagnosticados (Figura 1).

Após o diagnóstico, a coorte hipotética foi submetida à probabilidade de hospitalização, assumindo que todos os indivíduos classificados como VN e FN foram submetidos ao tratamento com primaquina, e os identificados com VP e FP não utilizaram a primaquina. Assim, o portador de dG6PD que utiliza a primaquina (FN) é submetido à probabilidade de hospitalização em decorrência de eventos adversos graves provocados pela medicação (Figura 2).

Finalmente, para a cura da malária vivax, a coorte prosseguiu a partir da probabilidade de hospitalização. O indivíduo classificado como VN ou FN foi tratado com esquema terapêutico que considerou o uso de primaquina (tratamento radical), portanto, foi sujeito à probabilidade de recaída após o tratamento radical. O indivíduo classificado como VP ou FP foi tratado apenas com cloroquina e submetido à probabilidade de recaída sem o tratamento radical. Para contemplar as transições decorrentes das probabilidades de múltiplas recaídas, foi utilizado agregado à árvore de decisão um nó de Markov, considerando oito ciclos em 12 meses (um mês e meio por estado de Markov), de acordo com a literatura científica (White 2011).

O indivíduo internado após ser tratado inadvertidamente com primaquina (FN) foi submetido à probabilidade de alta hospitalar ou de óbito (Figura 3).

A valoração da efetividade apresentada nos nós terminais e nas recompensas dos estados de Markov (*Markov state rewards*) pode ser observada nas Figuras 1, 2 e 3.

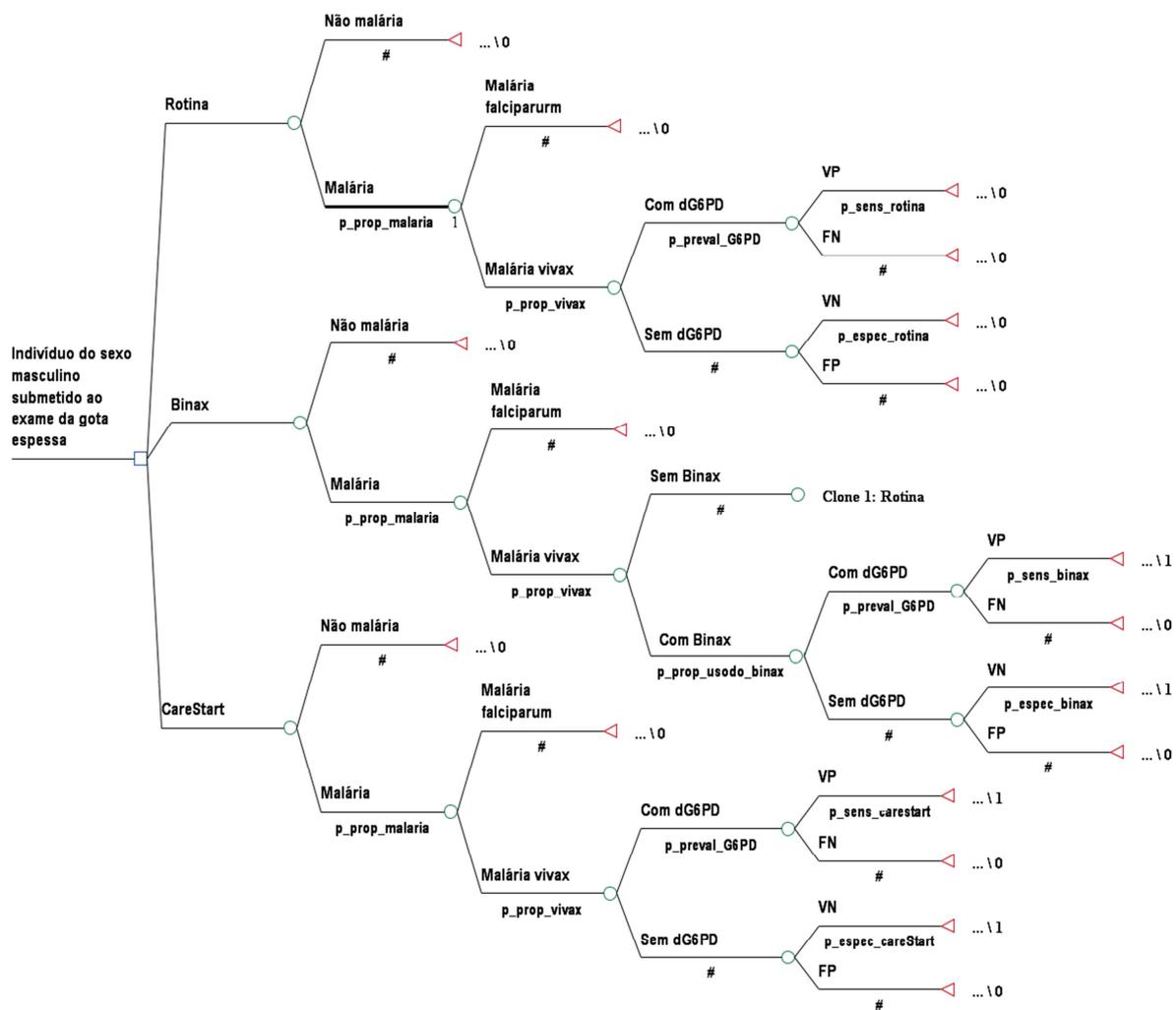


Figura 1: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho caso diagnosticado adequadamente. Amazônia Brasileira, 2013.

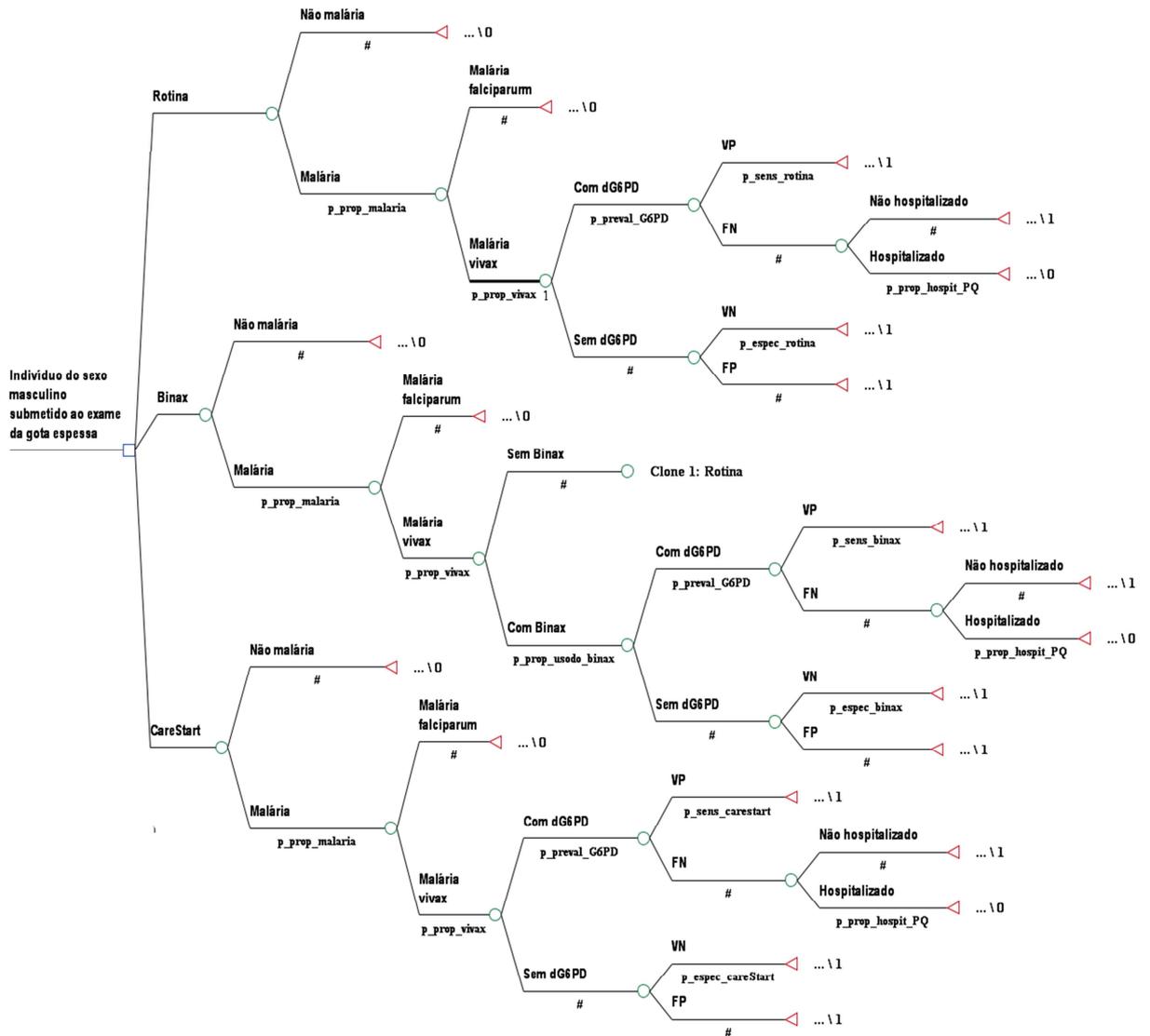


Figura 2: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho hospitalização evitada. Amazônia Brasileira, 2013.

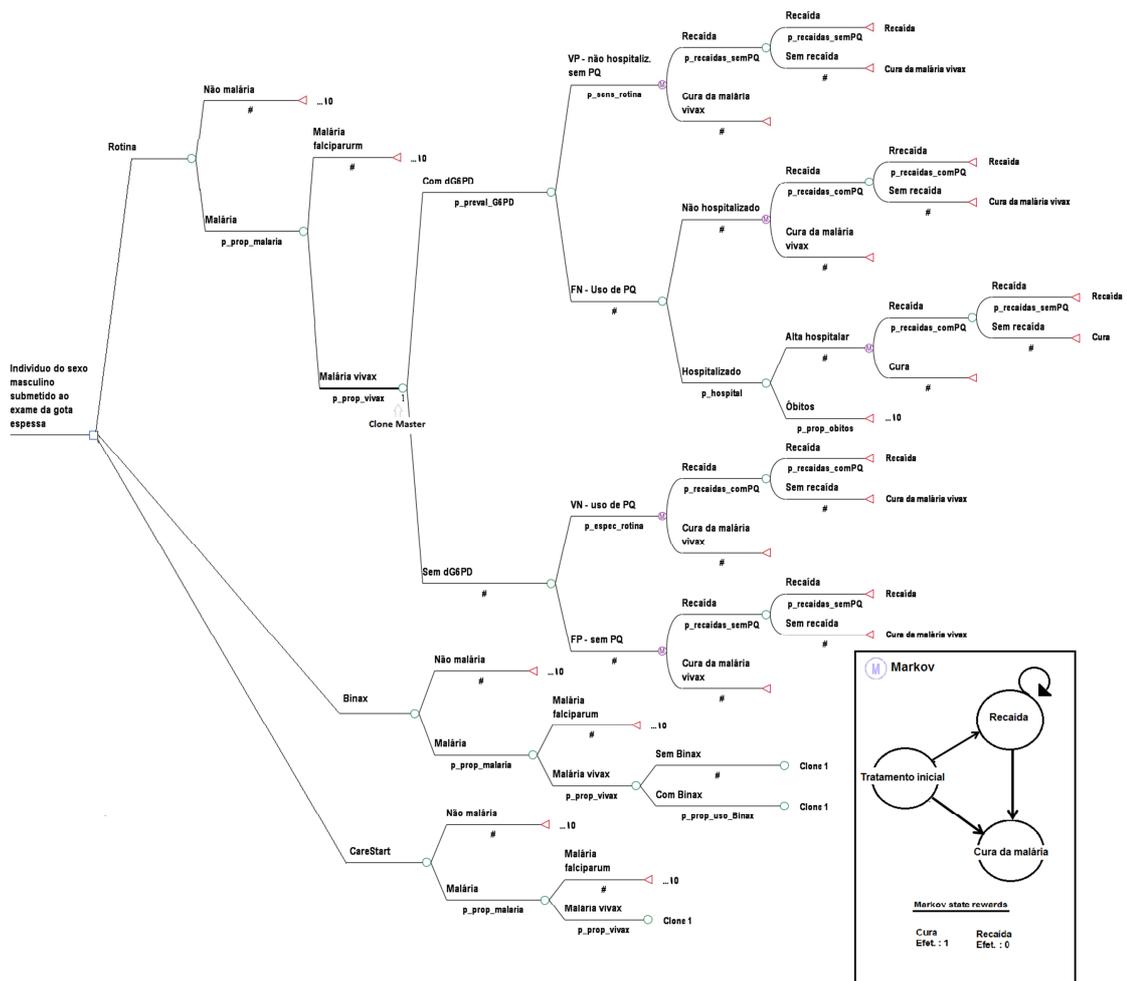


Figura 3: Estrutura da árvore de decisão para o desfecho cura da malária vivax. Amazônia Brasileira, 2013.

4.3.3. Parâmetros epidemiológicos e de utilização de serviços do modelo

Dados epidemiológicos e de utilização de serviços foram obtidos a partir do SIVEP-Malária (2014), da literatura científica e de informações não publicadas obtidas no banco de dados sobre dG6PD da FMT-HVD (FMT-HVD 2011a).

Foram considerados os seguintes parâmetros: 1) proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa; 2) proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária; 3) prevalência de dG6PD em indivíduos do sexo masculino; 4)

proporção de recaída em portadores de *P. vivax*, tratados apenas com cloroquina; 5) proporção de recaída em portadores de *P. vivax* tratados com primaquina (cura radical); 6) sensibilidade do CS-G6PD; 7) especificidade do CS-G6PD; 8) sensibilidade do BX-G6PD; 9) especificidade do BX-G6PD; 10) proporção de uso do BX-G6PD; 11) proporção de portadores de dG6PD do sexo masculino internados após tratamento com primaquina; 12) proporção de portadores de dG6PD do sexo masculino que evoluíram para óbito em decorrência do uso de primaquina.

A Tabela 2 apresenta os 12 parâmetros listados acima, considerando os dados para o caso-base e para as variações, além das respectivas fontes de informação.

4.3.3.1. Metodologia utilizada para obter os seguintes parâmetros: proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa e proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária

Devido ao baixo preenchimento da variável sexo em indivíduos com resultado negativo para malária, observado no SIVEP-Malária em 2013, foi adotada a metodologia descrita no subtópico 4.2.4.1 para estimar o número de indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa. Em seguida, por meio do procedimento apresentado no subtópico 4.2.4.2 foi obtido o número de indivíduos do sexo masculino de acordo com o tipo de malária. Devido à preponderância do registro de monoinfecções causadas pelo *P. vivax* ou pelo *P. falciparum*, constituindo 97,56% de todos os casos, assumiu-se a não inclusão de malária mista, de malária sem a identificação da espécie de plasmódio e provocados por outras espécies. Assim, o cálculo da proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico (parâmetro 1) e a proporção de malária vivax em os indivíduos do sexo masculino com malária (parâmetro 2), considerou apenas os indivíduos infectados com *P. vivax* ou com *P. falciparum*. Os cálculos das referidas proporções estão detalhados nas Tabelas suplementares 27 e 28.

Tabela 2: Parâmetros epidemiológicos considerados nos modelos analíticos. Amazônia Brasileira, 2013.

Parâmetro	Caso-base	Variação	Fonte Caso base / variação
Proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico	0,0886	0,0881-0,0891	(SIVEP-Malária 2014)/IC 95% Todos os Estados
		0,043-0,186	(SIVEP-Malária 2014) / Estado do MA – Estado do AP ¹
Proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária	0,835	0,833-0,837	(SIVEP-Malária 2014)/IC 95%
Prevalência de dG6PD em indivíduos do sexo masculino	0,045	0,025-0,056	(Santana et al. 2013) / Brito et al 2015 - (Santana et al. 2013) IC 95%
Proporção de portadores de dG6PD, do sexo masculino, internados após tratamento com primaquina	0,943	0,744-1	(FMT-HVD 2011a) / ± 20%
Proporção de portadores de dG6PD, do sexo masculino que evoluíram para óbito em decorrência do uso de primaquina	0,029	0,023-0,034	(FMT-HVD 2011a) / ± 20%
Proporção de recaída em portadores de <i>P. vivax</i> tratados apenas com cloroquina ²	0,857	0,722-0,993	(Llanos-Cuentas et al. 2014) / IC 95%
Proporção de recaída em portadores de <i>P. vivax</i> tratados com primaquina ²	0,357	0,171-0,543	(Llanos-Cuentas et al. 2014) / IC 95%
Proporção uso do BX-G6PD ³	0,184	0,182-0,187	(SUDAM 2014; SIVEP-Malária 2014)/ C 95%
		0,409	(SUDAM 2014; SIVEP-Malária 2014)
Sensibilidade do CS-G6PD ⁴	0,455	0,213-0,720	Brito et al 2015 / IC 95%
Especificidade do CS-G6PD ⁴	0,987	0,967-0,995	Brito et al 2015 / IC 95%
Sensibilidade do BX-G6PD ⁴	0,667	0,301-0,921	(Osorio et al. 2014) / IC 95%
Especificidade do BX-G6PD ⁴	1	0,989-1	(Osorio et al. 2014) / IC 95%

1. Variação considerando a menor e a maior proporção de acordo com os Estados avaliados.
2. A análise principal (caso-base) e a variação consideraram os dados provenientes do Brasil e do Peru apresentados por Llanos-Cuentas et al. (2014).
3. Valores usados no caso-base e na primeira variação foram baseados nos municípios com mais de 100 mil habitantes. A proporção usada na segunda variação foi baseada nos municípios com mais de 50 mil habitantes.
4. O ponto de corte utilizado: 40% da atividade enzimática mediana na amostra.

4.3.3.2. Metodologia utilizada para obter a prevalência da dG6PD e as proporções de recaídas consideradas no modelo

- Prevalência de dG6PD em indivíduos do sexo masculino na Amazônia Brasileira (parâmetro 3)

O referido parâmetro foi obtido a partir da revisão sistemática de literatura intitulada *G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants* (Monteiro, Val, et al. 2014). A revisão selecionou 70 trabalhos originais sobre a prevalência da dG6PD em homens de 18 países da América Latina. Neste trabalho foram aplicados aos 70 artigos os seguintes critérios de inclusão adicionais: ter sido desenvolvido na Amazônia Brasileira, apresentar o número absoluto de indivíduos investigados e diagnosticados, apresentar intervalo de confiança (IC) e utilizar metodologia diagnóstica baseada em teste quantitativo e/ou molecular. Após aplicação dos novos critérios apenas o estudo *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants are associated with reduced susceptibility to malaria in the Brazilian Amazon* (Santana et al. 2013) foi selecionado. O estudo selecionado foi avaliado quanto à qualidade por meio da adaptação do instrumento proposto por Loney et al. (1998). O instrumento é composto por oito questões que expressam as principais características necessárias a um estudo de prevalência. O resultado da avaliação é apresentado por um escore que corresponde à soma dos pontos obtidos em cada uma das questões, sendo computado um ponto quando a condição for atendida e 0 quando houver dúvidas ou não for atendida, podendo, portanto, variar entre 0 e 8.

O resultado observado na Tabela 3 (6 pontos) indica um bom desempenho do artigo avaliado, embora não tenha sido possível concluir sobre a avaliação imparcial dos resultados e sobre as recusas, pois tais características não foram apresentadas de forma clara no artigo.

Santana e colaboradores (2013) apresentam valores que estimam a prevalência geral da dG6PD (4,5%; IC 95% 3,4–5,6%), incluindo paciente com deficiência leve, moderada e grave. O valor pontual e o limite superior

do intervalo de confiança de 95% identificado no estudo mencionado foram utilizados respectivamente no caso-base e na variação superior (Tabela 2).

Tabela 3: Avaliação da qualidade do artigo selecionado para a prevalência da dG6PD na Amazônia Brasileira.

Avaliação de artigos de prevalência	
Itens	Pontuação
1. Amostra aleatória ou pesquisa censitária	1
2. Amostragem realizada de forma imparcial	1
3. Tamanho amostral adequado (> 300 indivíduos)	1
4. Diagnóstico realizado por técnica acurada	1
5. Resultados avaliados de forma imparcial	0
6. Adesão adequada (70%), recusas descritas	0
7. Apresenta intervalos de confiança e análise de subgrupo	1
8. Descrição dos pacientes estudados	1
Pontuação total	6

Adicionalmente, foram identificados dados ainda não publicados provenientes do estudo realizado por Brito et al. (2015). O estudo selecionou de forma consecutiva 324 indivíduos do sexo masculino com malária na cidade de Manaus, dos quais oito foram diagnosticados com a deficiência moderada, constituindo uma prevalência de 2,5%. O referido valor foi utilizado no limite inferior da variação apresentada na Tabela 2, subsidiando, portanto, a avaliação de sensibilidade univariada para o parâmetro e, conseqüentemente, a obtenção da RCEI em indivíduos moderadamente deficientes.

- Proporção de recaída em portadores de *P. vivax*, tratados apenas com cloroquina e tratados com cloroquina e primaquina (parâmetros 3 e 4).

Para os referidos parâmetros, a partir de uma busca na base de dado *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), foi identificado e selecionado o estudo *Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-*

selection study. O referido estudo estimou a probabilidade de recaídas em pacientes tratados com diferentes esquemas terapêuticos, incluindo os considerados nos parâmetros de interesse. Trata-se de um ensaio clínico randomizado multicêntrico que incluiu a cidade de Manaus como representante da Amazônia Brasileira. Dada à necessidade de representar a realidade local, foram utilizados apenas os dados provenientes do Peru e do Brasil e excluídos os dados da Tailândia e da Índia. O estudo foi avaliado quanto à qualidade por meio do instrumento *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

O CONSORT foi desenvolvido para avaliar ensaios clínicos randomizados (ECR) em 1996 e atualizado em 2001 e 2010; fornece um conjunto de critérios a fim de facilitar a interpretação crítica dos resultados por autores, editores e profissionais. Utiliza uma lista de checagem composta por 25 itens, permitindo que o leitor conheça detalhes sobre o desenho do estudo, seu modo de condução e o tipo de análise utilizada (Schulz et al. 2010). O CONSORT não se baseia em escores de qualidade, mas na interpretação minuciosa dos itens por meio de uma lista de checagem.

A Tabela 4 demonstra que o estudo avaliado obteve um excelente desempenho, evidenciado por respostas satisfatórias em todos os itens aplicáveis.

Tabela 4: Avaliação da qualidade do artigo selecionado para os parâmetros relacionados às recaídas.

Seção/Tópico	Item N°	Itens da Lista (CONSORT)	
Título e Resumo			
	1 a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	Sim
	1 b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	Sim
Introdução			
Fundamentação e objetivos	2 a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	Sim
	2 b	Objetivos específicos ou hipóteses	Sim

(Continuação)

Tabela 4: Avaliação da qualidade do artigo selecionado para os parâmetros relacionados às recaídas.

Métodos			
Desenho do estudo	3 a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, fatorial) incluindo a taxa de alocação	Sim
	3 b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	-
Participantes	4 a	Critérios de elegibilidade para participantes	Sim
	4 b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	Sim
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	Sim
Desfechos	6 a	Desfechos primários e secundários definidos previamente, incluindo como e quando foram avaliados	Sim
	6 b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	-
Tamanho da amostra	7 a	Como foi determinado o tamanho da amostra	Sim
	7 b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	Sim
Randomização:			
Sequência de geração	8 a	Método utilizado para geração de sequência randomizada de alocação	Sim
	8 b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	Sim
Alocação de mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação randomizada, descrevendo os passos seguidos para a ocultação da sequência até as intervenções serem atribuídas	Sim
Implementação	10	Quem gerou a sequência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	Sim
Cegamento	11 a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	Sim
	11 b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	Sim
Métodos estatísticos	12 a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	Sim
	12 b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	Sim
Resultados			
Fluxo de participantes	13 a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	Sim
	13 b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	Sim

(Continuação)

Tabela 4: Avaliação da qualidade do artigo selecionado para os parâmetros relacionados às recaídas.

Recrutamento	14 a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	Sim
	14 b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	-
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	Sim
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	Sim
Desfechos estimativa e	17 a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como IC de 95%)	Sim
	17 b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	Sim
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	Sim
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	Sim
Discussão			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	Sim
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	Sim
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	Sim
Outras informações			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	Sim
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	Sim
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	Sim

4.3.3.3. Metodologia utilizada para obter a sensibilidade e a especificidade dos TR em indivíduos com malária

Para a obtenção dos parâmetros sensibilidade e especificidade dos TR foi realizada uma busca sistemática de literatura que selecionou artigos indexados nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS), publicados até janeiro de 2015. Foram incluídas evidências originadas de estudos de acurácia que versavam sobre o diagnóstico da dG6PD. Artigos e documentos adicionais foram investigados até março de 2015, a partir do rastreamento das referências citadas nos artigos selecionados, em artigos de revisão e em artigos não publicados. Como critério de exclusão, foi estabelecido que fossem eliminados os artigos que não versassem sobre diagnóstico da dG6PD, que não avaliassem um dos TR (CS-G6PD e BX-G6PD) e que não utilizassem a espectrofotometria como padrão ouro.

A pesquisa no MEDLINE foi adaptada a partir das diretrizes propostas por Devillé e colaboradores (Deville et al. 2002), considerando os seguintes descritores e termos MESH: (((((((((((((((((((((((((((((((("sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity and specificity/standards"[All Fields]) OR "specificity"[All Fields]) OR "screening"[All Fields]) OR "false positive"[All Fields]) OR "false negative"[All Fields]) OR "accuracy"[All Fields]) OR "predictive value"[All Fields]) OR "predictive value of tests"[All Fields]) OR "predictive value of tests/standards"[All Fields]) OR "predictive values"[All Fields]) OR "predictive values of tests"[All Fields]) OR "reference value"[All Fields]) OR "reference values"[All Fields]) OR "reference values/standards"[All Fields]) OR "roc"[All Fields]) OR "roc analyses"[All Fields]) OR "roc analysis"[All Fields]) OR "roc and"[All Fields]) OR "roc area"[All Fields]) OR "roc auc"[All Fields]) OR "roc characteristics"[All Fields]) OR "roc curve"[All Fields]) OR "roc curve method"[All Fields]) OR "roc curves"[All Fields]) OR "roc estimated"[All Fields]) OR "roc evaluation"[All Fields]) OR "likelihood ratio"[All Fields] AND ("glucosephosphate dehydrogenase deficiency"[MeSH Terms] OR ("glucosephosphate"[All Fields] AND "dehydrogenase"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "glucosephosphate dehydrogenase deficiency"[All Fields] OR ("g6pd"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "g6pd deficiency"[All Fields]) AND (rapid[All Fields] AND "test"[All Fields] OR CareStart[All Fields] OR Binaxnow[All Fields])

A busca no LILACS foi baseada nos seguintes descritores: glucose-6-fosfato desidrogenase and diagnosis.

A partir da referida busca, cada resumo identificado foi lido e os que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão foram selecionados para leitura completa. Os resumos que não permitiram conclusões quanto ao preenchimento dos critérios também foram selecionados para leitura completa. Os artigos selecionados para leitura completa foram novamente avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão e finalmente os artigos que compuseram a síntese da revisão foram selecionados. A Figura 4 descreve o processo de seleção das evidências nas diferentes fases da revisão.

Os artigos selecionados foram avaliados quanto à qualidade por meio dos instrumentos QUADAS 2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (Whiting et al. 2011), complementado por três quesitos do STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) (Bossuyt et al. 2003) conforme sugerido por Oliveira et al. (2011) e utilizado por Peixoto et al. (2014).

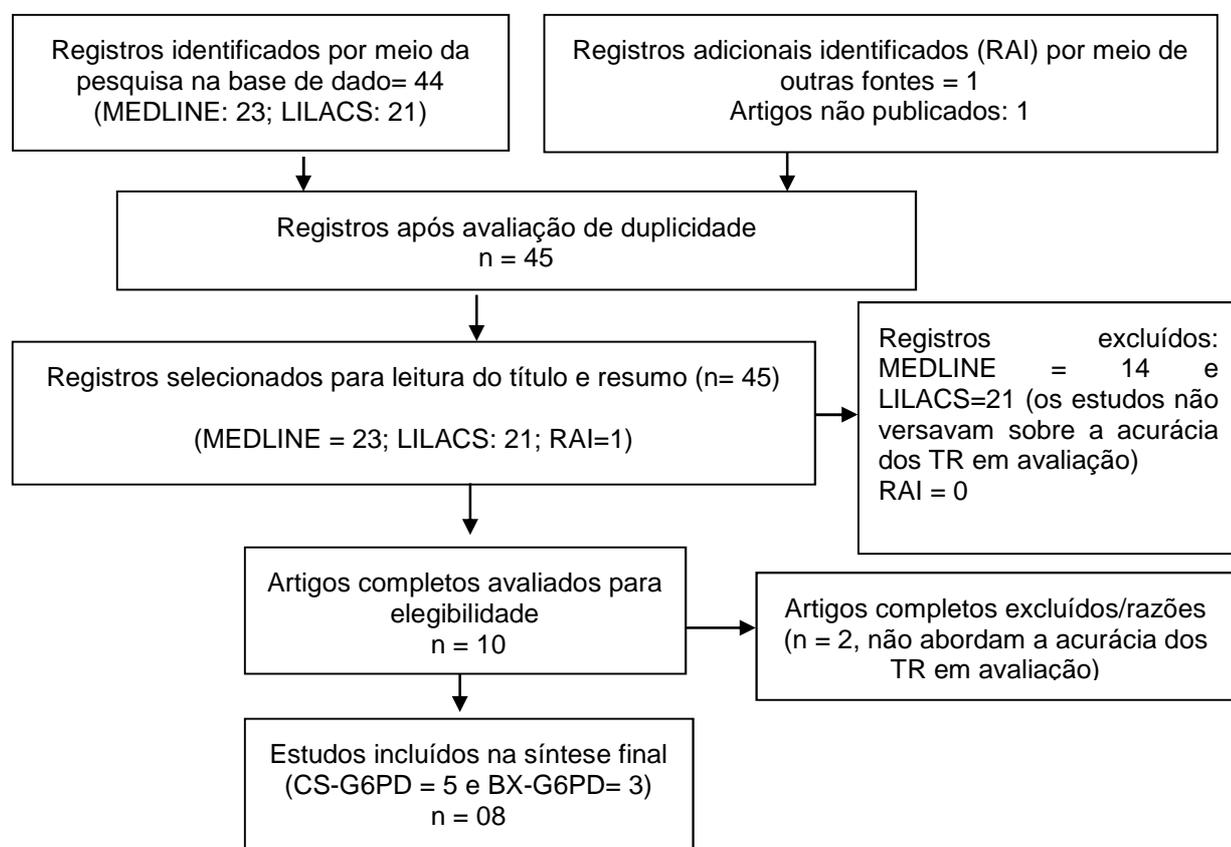


Figura 4: Fluxograma do processo de seleção das evidências nas diferentes fases da revisão sobre a acurácia dos testes CS-G6PD e BX-G6PD.

O QUADAS 2 foi desenvolvido para avaliar a qualidade de artigos de acurácia por meio de quatro domínios-chave que discutem a seleção dos pacientes, o teste em avaliação, o padrão-ouro e o fluxo, sendo os quatro julgados quanto ao risco de viés e os três primeiros quanto à aplicabilidade (Whiting et al. 2011). As questões do STARD, instrumento que vem sendo utilizado como um guia para organização de artigos de acurácia, ampliaram a percepção sobre o processo amostral, os resultados de sensibilidade, especificidade e seus intervalos de confiança, além das características demográficas dos indivíduos selecionados. A Tabela 5 apresenta o instrumento, descrevendo as questões utilizadas.

Tabela 5: Instrumento de avaliação de qualidade que subsidiou a avaliação dos artigos de acurácia.

QUADAS 2			
Domínio 1 - Seleção de pacientes			
Deve descrever os pacientes que foram incluídos no estudo (testes prévios, critério de seleção, intenção do teste avaliado e cenário)			
Questões sinalizadoras	Sim	Não	Pouco claro
Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva ou aleatória?			
Foi evitado um estudo do tipo caso-controle?			
O estudo evitou exclusões inapropriadas?			
Risco de vieses	Alto	Baixo	Pouco claro
A seleção dos pacientes pode ter produzido algum viés?			
Aplicabilidade	Alto	Baixo	Pouco claro
Há a preocupação de que os pacientes selecionados e o cenário de pesquisa não correspondam à pergunta de revisão?			
Domínio 2 - Teste em avaliação			
Deve descrever como foi realizado e interpretado o teste em avaliação			
Questões sinalizadoras	Sim	Não	Pouco claro
Os resultados do teste em avaliação foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão-ouro?			
Caso tenha sido utilizado um ponto de corte, ele foi especificado previamente?			
Risco de vieses	Alto	Baixo	Pouco claro
O método usado para realizar e interpretar o teste em avaliação pode ter introduzido algum viés?			
Aplicabilidade	Alto	Baixo	Pouco claro
Há a preocupação de que o teste em avaliação tenha sido conduzido ou interpretado de forma a não corresponder à pergunta da revisão?			

(continuação)

Tabela 5: Instrumento de avaliação de qualidade que subsidiou a avaliação dos artigos de acurácia.

Domínio 3 – Padrão-ouro			
Deve descrever como foi realizado e interpretado o padrão-ouro,			
Questões sinalizadoras	Sim	Não	Pouco claro
Os resultados do padrão-ouro foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste em avaliação?			
O padrão-ouro classifica corretamente a condição alvo?			
Risco de vieses	Alto	Baixo	Pouco claro
O padrão-ouro e os métodos usados para sua realização e interpretação podem ter introduzido algum viés?			
Aplicabilidade	Alto	Baixo	Pouco claro
Há a preocupação de que a condição alvo definida pelo padrão-ouro não corresponda à pergunta da revisão?			
Domínio 4 – Fluxo			
Deve descrever qualquer paciente que não tenha realizado o teste em avaliação e/ou o padrão-ouro ou que tenha sido excluído da tabela 2x2 (observar diagrama de fluxo). Deve descrever o intervalo entre o teste em avaliação e o padrão-ouro			
Questões sinalizadoras	Sim	Não	Pouco claro
O período entre a aplicação o teste em avaliação e o padrão-ouro foi apropriado?			
Todos os pacientes receberam o teste padrão-ouro?			
O mesmo padrão-ouro foi utilizado para todos os pacientes?			
Todos os pacientes foram incluídos na análise?			
Risco de vieses	Alto	Baixo	Pouco claro
O fluxo de paciente pode ter introduzido algum viés?			
Questões extraídas do STARD.		Sim	Não
Descreve o processo de amostragem?			
Apresenta os IC para os parâmetros de sensibilidade e especificidade?			
Descreve as características demográficas dos pacientes?			

Na Tabela 6 são descritos os resultados da avaliação da qualidade de todos os artigos selecionados para síntese final, de acordo com os quatro domínios do QUADAS 2 (Whiting et al. 2011) e as três questões complementares extraídas do STARD (Bossuyt et al. 2003).

Tabela 6: Avaliação da qualidade dos artigos sobre o diagnóstico da dG6PD quanto ao risco de viés e aplicabilidade segundo os critérios do QUADAS 2 e STARD.

Ref.	QUADAS 2					STARD		
	Teste avaliado	Risco de viés/ Preocupação quanto à aplicabilidade			Risco de viés	Sim ou não		
		Seleção de pacientes	TR	Padrão ouro	Fluxo	Processo de Amostragem ¹	SE e SP com IC ²	Características dos pacientes ³
(Tinley et al. 2010)	BX-G6PD	Alto/Alta	Alto/Baixa	Alto/Baixa	Alto	Não	Não	Sim
(Kim et al. 2011)	CS-G6PD	Alto/Alta	Baixo/Baixa	Alto/Baixa	Baixo	Não	Sim	Sim
(Baird et al. 2014)	CS-G6PD	Alto/Alta	Baixo/Baixa	Baixo/Baixa	Baixo	Não	Sim	Não
(von Fricken et al. 2014)	CS-G6PD	Alto/Alta	Baixo/Baixa	Alto/Baixa	Baixo	Não	Não	Sim
(LaRue et al. 2014)	BX-G6PD	Alto/Alta	Baixo/Baixa	Baixo/Baixa	Alto	Não	Sim	Sim
(Osorio et al. 2014)	BX-G6PD	Baixo/Baixa	Alto/Baixa	Alto/Baixa	Alto	Não	Sim	Sim
(Roca-Feltrer et al. 2014)	CS-G6PD	Alto/Alta	Baixo/Baixa	Alto/Baixa	Baixo	Sim	Sim	Sim
(Brito et al. 2015)	CS-G6PD	Baixo/Baixa	Alto/Baixa	Alto/Baixa	Baixo	Sim	Sim	Sim

¹ Descrição do processo de amostragem (cálculo amostral).

² Intervalos de confiança para os parâmetros de sensibilidade (SE) e especificidade (ES).

³ Deve descrever minimamente o sexo dos pacientes.

Analisando os dados da Tabela 6, observa-se que todos os artigos apresentaram domínios com alto risco de viés e apenas dois obtiveram SIM para todas as questões do STARD; somente os estudos realizados por Osório et al (2014) e Brito et al (2015) apresentaram, por terem avaliado pacientes com malária, uma baixa preocupação quanto à aplicabilidade relacionada ao primeiro domínio. Assim, foram selecionados apenas dois artigos para subsidiarem os parâmetros de acurácia do modelo, sendo sensibilidade e a especificidade do CS-G6PD (parâmetros 6 e 7) e BX-G6PD (parâmetros 8 e 9), obtidas respectivamente no estudo apresentado por Brito e colaboradores (2015) e por o Osório e colaboradores (2014). Devido ao fato do artigo publicado por Osório e colaboradores (2014) apresentar resultados de acurácia apenas para o ponto de corte baseado em 60% da atividade enzimática mediana normal, foi obtido junto aos autores os valores de sensibilidade e especificidade para o ponto de corte de 40% de atividade enzimática. Os

valores correspondentes aos referidos parâmetros estão apresentados na Tabela 2.

4.3.3.4. Metodologia utilizada para obter a proporção de uso do BX-G6PD

Devido às dificuldades operacionais para realização do BX-G6PD já citadas, o estudo assumiu, para o caso-base, que o referido TR será utilizado apenas nos municípios com mais de 100 mil habitantes. Assim, procedeu-se da seguinte forma: inicialmente foram identificados para cada Estado, os municípios que os constitui (nome e código identificador) e suas respectivas populações (SUDAM 2014). Em seguida, o número de indivíduos do sexo masculino infectados com o *P. vivax* residentes nos municípios selecionados foi extraído do SIVEP-Malária por meio do seguinte procedimento: após o preparo do banco de dados (observar subtópico 4.2.4.1), por meio da função seleção de casos do SPSS[®], foram utilizados os operadores - ID_LVC=2 & SEXO=1 & (RES_EXAM=4 | RES_EXAM=6), excluindo as LCV e selecionando os indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax. Em seguida foi selecionada a variável MUN_NOTI (município de notificação) por meio da função análise (estatística descritiva - frequência), obtendo-se o número de indivíduos com malária vivax de acordo com o município, identificado pelo código identificador. Os dados foram exportados para o *software* Microsoft Excel[®] versão 2010, onde o código identificador dos municípios com mais de 100 mil habitantes viabilizou a identificação do número de indivíduos do sexo masculino com malária vivax residentes nesses municípios. Por meio da divisão entre o número obtido nos municípios com mais de 100 mil habitantes e o número total de indivíduos, foi obtida a proporção de uso do BX-G6PD, o 10º parâmetro do modelo (Tabela suplementar 29).

4.3.3.5. Metodologia utilizada na obtenção dos seguintes parâmetros: proporção de portadores de dG6PD do sexo masculino internados após tratamento com primaquina e proporção de portadores da dG6PD do sexo masculino que evoluíram para óbito em decorrência do uso de primaquina

A proporção de portadores de dG6PD internados após tratamento com primaquina (parâmetro 11) e a proporção de óbito após uso da primaquina em deficientes (parâmetro 12), foram obtidas a partir de informações advindas do acompanhamento de 35 portadores dG6PD do sexo masculino realizado na FMT-HVD entre os anos 2009 e 2011. Entre os acompanhados foram registradas 33 internações (94,29%) e um óbito (2,86%).

4.3.4. Custos considerados

Para o desfecho caso diagnosticado adequadamente foram considerados os custos diretos médicos e não médicos advindos do diagnóstico da malária em indivíduos do sexo masculino e do diagnóstico da dG6PD em indivíduos com malária vivax. Para o desfecho hospitalização evitada foi acrescentado o tratamento medicamentoso da malária vivax e os custos relacionados aos eventos adversos graves associados ao uso de primaquina em deficientes. O modelo analítico proposto para o último desfecho, cura da malária vivax, incorpora os custos das recaídas de acordo com o esquema terapêutico adotado. Os custos estimados para um caso estão sumarizados na Tabela 7.

Os custos foram descritos em reais (R\$), os valores identificados, originalmente, na literatura científica, em dólares americanos (US\$) foram convertidos em reais com base no valor médio do câmbio para 2013 (BC 2015) (R\$ 2,16 por dólar). Os valores de custos identificados em anos diferentes de 2013 foram ajustados de acordo com o IPCA acumulado (MP 2014b).

Tabela 7: Parâmetros de custos para um caso de diagnóstico da dG6PD em indivíduos do sexo masculino portadores de malária vivax na Amazônia Brasileira, 2013.

Itens	Custo por paciente (R\$)		Fonte Caso base / variação
	Caso-base	Variação	
Diagnóstico do <i>P. vivax</i>			
Gota espessa	2,82	0,58-4,32	(Macauley 2005) / (Oliveira et al. 2010) - (Macauley 2005)
Microscópio	1,61	1,29-1,93	(Oliveira 2009) / ± 20%
Manutenção do microscópio	0,12	0,10-0,15	(Oliveira 2009) / ± 20%
Custo profissional	7,52	6,01-9,02	(SES/AM 2011) / ± 20%
Capacitação anual (microscopista)	12,24	9,79-14,69	(Oliveira et al. 2010) / ± 20%
Esquema terapêutico			
Indivíduo sem a dG6PD	0,49	0,39-0,56	(SVS 2011) / ± 20%
Indivíduo com a dG6PD	0,25	0,20-0,30	(SVS 2011) / ± 20%
Indivíduo com dG6PD/ tratamento profilático	0,61	0,49-0,73	(SVS 2011) / ± 20%
Diagnóstico da dG6PD			
Custo da capacitação na execução do TR	1,73	1,38-2,07	(Oliveira et al. 2010)/ ± 20%
CS-G6PD			
- Custo profissional	3,76	3,01-4,51	(SES/AM 2011) / ± 20%
- Um teste	3,24	2,59-3,89	(Bosman, A, Cunningham 2013; FMT-HVD 2013)/ ± 20%
- Insumos para um teste	0,22	0,18 - 0,26	(BPS 2014) / (BPS 2014) - (BPS 2014)

(Continuação)

Tabela 7: Parâmetros de custos para um caso de diagnóstico da dG6PD em indivíduos do sexo masculino portadores de malária vivax na Amazônia Brasileira, 2013.

BX-G6PD			
- Custo profissional	4,40	3,52-5,27	(SES/AM 2011) / ± 20%
- Um teste	12,69	10,15-15,23	(Alere™ 2014) /± 20%
		34,57	(Bosman, A, Cunningham 2013)
- Insumos - um teste	2,35	1,88-2,82	(BPS 2014; FMT-HVD 2013)/ (BPS 2014) - (BPS 2014)
Assistência ao portador da dG6PD tratado com primaquina			
Custo dos exames pré-admissionais	23,09	20,85-24,59	(SIVEP-Malária 2014; Macauley 2005)/ (SIVEP-Malária 2014; Macauley 2005)
Custo da consulta médica especializada	10,00	-	(SIGTAP 2014)/ -
Custo da internação (AIH)	429,43	343,54-515,32	(SIH/SUS 2015) / ± 20%
		421,41 ¹	(SIH/SUS 2015; FMT-HVD 2011b)
Custos com a nutrição hospitalar	148,44	118,75-178,13	(FMT-HVD 2011b) / ± 20%
Custo dos exames realizados após hospitalização	20,34	18,10-21,84	(SIVEP-Malária 2014; Macauley 2005; FMT-HVD 2011b) / (Macauley 2005; FMT-HVD 2011b)

1. Custo obtido a partir da substituição do componente da AIH correspondente ao serviço profissional (R\$ 60,71) pelo custo profissional obtido por micro-custeio (R\$ 52,68), somado ao componente serviço hospitalar da AIH (R\$ 368,73).

4.3.4.1 Custo do diagnóstico da malária

Os custos considerados no diagnóstico da malária incluíram o custo do exame da gota espessa, do microscópio, da manutenção do microscópio e da capacitação anual dos microscopistas, identificados na literatura (Macauley 2005; Oliveira 2009; Oliveira et al. 2010), além dos custos com o microscopista e com os ACS envolvidos no diagnóstico realizado por demanda ativa, cujo

valor por paciente foi estimado a partir dos salários praticados na Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES/AM 2011) (Tabela 7). O custeio dos referidos itens utilizou uma metodologia semelhante ao apresentado no subtópico 4.2.5.1. Detalhes sobre o custeio do diagnóstico da malária pode ser observado nas Tabelas suplementares 30 e 31.

4.3.4.2. Custo do diagnóstico da dG6PD

4.3.4.2.1. CS-G6PD

Além do kit diagnóstico, a execução do CS-G6PD necessita de luvas de procedimentos. O custo do Kit diagnóstico foi obtido a partir da publicação da OMS (2013) (Bosman, A, Cunningham 2013) e de informações fornecidas pela FMT-HVD (2013) e o custo do par de luvas de procedimento não cirúrgico de látex natural foi estimado a partir do BPS (BPS 2014), considerando o valor médio da série histórica de licitações ocorridas em 2013. A Tabela suplementar 32 apresenta detalhes sobre o referido custeio.

4.3.4.2.2. BX-G6PD

Para a execução do BX-G6PD, além do kit diagnóstico, são necessários: luvas de procedimento não cirúrgico de látex natural, seringa de 5 ml descartável e com agulha, algodão hidrófilo, álcool etílico hidratado a 70%, tubo plástico de 4 ml com EDTA, micropipeta de volume variável 20-200 ul e ponteira (1 - 200 ul).

O custo do Kit diagnóstico foi obtido a partir de informações fornecidas pelo fabricante em 2014 (dados não publicados) e da publicação da OMS (2013) (Bosman, A, Cunningham 2013). O custo dos insumos foi estimado a partir do BPS (BPS 2014), considerando a série histórica de licitações ocorridas em 2013, com exceção do custo da micropipeta de volume variável 20-200 ul e

da ponteira, que por não constarem no BPS, foram estimados a partir de compras realizadas pela FMT-HVD (2013) (FMT-HVD 2013). O custo da micropipeta foi anualizado e considerou um tempo de uso estimado em 5 anos (opinião de especialistas da FMT-HVD, 2013) e uma taxa de depreciação de 5% (Weinstein et al. 1996; Walker & Kumaranayake 2002). O custo anualizado foi multiplicado pelo número de micropipetas necessário (uma por município) e dividido pelo número de indivíduos diagnosticados com *P. vivax* e submetidos ao diagnóstico da dG6PD. Detalhes sobre o referido custeio podem ser verificados na Tabela suplementar 33.

4.3.4.2.3. Profissionais envolvidos no diagnóstico da dG6PD

O custeio do salário do profissional envolvido no diagnóstico da dG6PD, assume que para o CS-G6PD, todos os testes foram realizados por agente comunitário de saúde ou por profissional de nível médio para função semelhante e que para o BX-G6PD, os testes foram realizados por técnico de enfermagem, dada a necessidade de coleta de sangue venoso.

Os custos dos salários dos técnicos de enfermagem e dos agentes comunitários de saúde, por teste, apresentados nas Tabelas suplementares 34 e 35, foram estimados a partir:

- Da proporção de malária vivax em homens que foram submetidos ao teste da gota espessa em 2013;
- Do número de testes realizados por profissional ao dia para cada Estado, identificado a partir da proporção de exames de malária positivos, com base no documento da OMS (2005) (WHO 2005). A OMS estima que para realização da microscopia são necessários 13 minutos para coleta, confecção e leitura de uma lâmina com baixa parasitemia. Baseado em estudos de validação diagnóstica (Tinley et al. 2010; Kim et al. 2011) e nas orientações dos fabricantes sobre os TR CS-G6PD e BX-G6PD, o presente estudo assume que ambos os testes apresentam um tempo estimado para sua realização semelhante ao proposto pela OMS para microscopia;

- Do número de casos diagnosticados com *P. vivax* e submetidos ao TR para deficiência de G6PD;
- Do regime de trabalho composto de 21 dias/mês (média de dias úteis para os anos em avaliação) que subsidiou o cálculo do número de exames realizados ao mês;
- Do vencimento mensal dos profissionais do Estado do Amazonas (Classe intermediária do Plano de Cargos e Salários da tabela oficial de vencimentos e gratificação do Governo do Estado do Amazonas, 2013).

4.3.4.2.4. Custo da capacitação na execução dos TR

A estimativa para o custo da capacitação para realização tanto do CS-G6PD quanto do BX-G6PD considerou que ambos os testes apresentam uma baixa complexidade no que se refere à execução, embora no caso do BX-G6PD haja a necessidade de coleta de sangue venoso, a presente pesquisa pressupôs que o técnico de enfermagem já é capacitado para coletar sangue venoso. O estudo assume que a capacitação do agente comunitário de saúde no caso do CS-G6PD e do técnico de enfermagem no caso do BX-G6PD, apresenta o mesmo custo médio. O custo de um treinamento ao ano por município para o diagnóstico da malária com o TR OptiMAL® na Amazônia Brasileira apresentado por Oliveira et al. (2010) subsidiou a estimativa de custo apresentado na Tabela 7. Custeio detalhado está apresentado na Tabela suplementar 36.

4.3.4.3. Custo do tratamento medicamentoso para *P. vivax*

O Custo do tratamento foi baseado nos medicamentos antimaláricos de acordo com os seguintes esquemas terapêuticos:

- Esquema 1, composto por cloroquina por três dias e primaquina por sete dias, destinados aos pacientes que não foram submetidos ao diagnóstico da deficiência ou foram considerados VN ou ainda FN pelo TR;

- Esquema 2, destinado aos pacientes diagnosticados com dG6PD (VP ou FP); é composto pelo tratamento com cloroquina por três dias e pela prevenção de recaídas com cloroquina semanal por 12 semanas.

Por meio do SIES da SVS/MS (SIES 2014), foi obtido o custo do comprimido de primaquina infantil (5 mg), de primaquina adulto (15 mg) e de cloroquina 150 mg. Em seguida, foi calculado o custo dos esquemas terapêuticos ponderado pela proporção de indivíduos inseridos nas faixas etárias propostas pelo MS (MS 2010), obtendo-se o custo por paciente de acordo com o esquema proposto. A proporção de indivíduos tratados por faixa etária usada na ponderação foi calculada a partir de dados obtidos no SIVEP-Malária em 2013 (Tabela suplementar 37). As Tabelas suplementares 38, 39 e 40, detalham o custeio dos referidos esquemas terapêuticos.

4.3.4.4. Custo do evento adverso grave associado ao uso de primaquina em portadores da dG6PD

O custo da dG6PD em portadores da *P. vivax* submetidos ao tratamento com primaquina considerou os custos individuais da consulta médica especializada acompanhada de exames laboratoriais na admissão, da nutrição hospitalar e da AIH paga pelo SUS (Tabela 7). O terceiro desfecho, cura da malária vivax, considerou ainda os custos da consulta médica especializada e dos exames laboratoriais, ambos, realizados após a alta hospitalar.

O custo correspondente a uma consulta médica especializada (R\$ 10,00) em 2013 foi obtido no SIGTAP (SIGTAP 2014). O conjunto de exames pré-admissionais e realizados após a alta hospitalar foram propostos com base na opinião de especialistas da FMT-HVD e apresentados no Quadro 1.

Todos os exames foram identificados no SIGTAP (SIGTAP 2014), exceto no caso da gota espessa que por não constar do SIGTAP foi obtido na literatura de acordo com o descrito no subtópico 4.3.4.1 (detalhes sobre custeio nas tabelas suplementares 41 e 42). O custo da nutrição hospitalar foi baseado na tabela de preços pagos pela FMT-HVD (FMT-HVD 2011b), considerado as

seguintes refeições: desjejum, colação, almoço, merenda, jantar e ceia (detalhes sobre o custeio na Tabela suplementar 43).

O valor médio da AIH foi obtido por meio da análise dos bancos de dados do SIH/SUS (SIH/SUS 2014), por meio do seguinte procedimento: os 108 arquivos que contêm os dados de registro do SIH/SUS dos nove Estados da Amazônia Brasileira, correspondentes ao ano de 2013, foram obtidos no formato *.dbf e exportados para o *software Statistical Packages for the Social Sciences* (SPSS®), versão 20.0, transformando-os no formato *.sav; os bancos foram analisados individualmente no SPSS®; por meio do uso da função localizar do SPSS®, foram identificados os indivíduos do sexo masculino maiores de seis meses hospitalizados para o tratamento de anemia hemolítica em decorrência da dG6PD (CID10 D550); posteriormente os resultados das análises foram agrupados em um único arquivo, possibilitando a obtenção do valor médio da AIH e de seus componentes (serviços profissionais e hospitalares).

4.3.5. Cálculo da razão de custo-efetividade, análise de sensibilidade e procedimentos analíticos

Os modelos de decisão viabilizaram o cálculo da RCEI de acordo com o desfecho avaliado e as estratégias comparadas. O primeiro modelo prediz o número de indivíduos diagnosticados adequadamente em relação a dG6PD, assim, a RCEI considerou o custo incremental necessário para o diagnóstico adicional de um caso da deficiência. O Segundo modelo prediz o número de hospitalizações, devido ao uso de primaquina em deficientes, evitadas, portanto, a RCEI obteve o custo de uma hospitalização adicionalmente evitada. Para o terceiro desfecho, cura da malária vivax, a RCEI apresenta o custo incremental de um caso de malária vivax adicionalmente curado. Foram realizadas comparações entre as seguintes estratégias: CS-G6PD e BX-G6PD; CS-G6PD e Rotina; BX-G6PD e Rotina.

Para avaliar a influência das incertezas decorrentes da variabilidade dos parâmetros epidemiológicos e dos custos sobre a RCEI, foram feitas

análises de sensibilidade univariadas e análise de sensibilidade probabilística para os três desfechos. Ambas as análises foram realizadas considerando todos os parâmetros epidemiológicos e de custos, exceto o custo da consulta médica especializada que além de não sofrer variação, caracteriza-se como um custo fixo controlado pelo SUS.

Para subsidiar as análises de sensibilidade univariadas foram construídos diagramas de tornado, de acordo com o desfecho avaliado e com as estratégias comparadas, a partir das variações apresentadas nas Tabelas 2 e 7. Os diagramas foram baseados no impacto individual de cada uma das variáveis sobre a RCEI. Adicionalmente, foram estimadas RCEI considerando: uma baixa ou elevada proporção de malária em indivíduos submetidos ao exame de gota espessa, estimadas a partir do Estado que apresentou a menor e a maior proporção em 2013; a ampliação do uso do BX-G6PD para os municípios com mais de 50 mil habitantes; o custo do KIT BX-G6PD identificado na literatura (Bosman e Cunningham 2013); o valor da AIH cujo componente serviço profissional foi substituído pelo custo calculado a partir do salário médio dos médicos, dos enfermeiros e dos técnicos de enfermagem praticados pelo Estado do Amazonas, detalhado na Tabela Suplementar 44.

A análise de sensibilidade probabilística realizada por meio da simulação de Monte Carlo de segunda ordem avaliou o impacto simultâneo de todas as variáveis mencionadas sobre a RCEI. Foram atribuídas aos parâmetros de entrada as seguintes distribuições: distribuição beta para os parâmetros de probabilidade e distribuição gamma ou triangular para os de custos (Tabelas suplementares 45 e 46). Finalmente, considerando as três estratégias avaliadas para cada um dos desfechos, foram realizadas simulações com 10.000 interações, viabilizando a elaboração das curvas de aceitabilidade baseadas em uma disposição a pagar de R\$ 14.000 por desfecho adicional (aproximadamente um PIB *per capita* para Amazônia Brasileira).

O Software TreeAge Pro® versão 2013 foi usado para construir o modelo de decisão, para o cálculo das RCEI e para as análises de sensibilidade.

4.4. Metodologia utilizada na análise de impacto orçamentário

4.4.1. Delineamento do estudo e estratégias avaliadas

O estudo de impacto orçamentário foi desenvolvido na perspectiva do SUS, considerando os indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax nos Estados da Amazônia Brasileira em 2013. Em consonância com o recomendado pela diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil (Ferreira-Da-Silva et al. 2012) foram constituídos e comparados dois cenários, sendo o primeiro formado pela rotina adotada pelo PNCM onde não há o diagnóstico prévio da dG6PD (cenário de referência) e o segundo, denominado cenário alternativo, edificado a partir da estratégia baseada no uso do CS-G6PD, com base nos resultados da análise de custo-efetividade.

Foi adotado um horizonte temporal de três anos, com estimativas de impacto orçamentário relatadas ano a ano, a partir de uma sequência de eventos que compreendeu desde o diagnóstico da malária vivax até sua cura ou o óbito em decorrência de evento adverso grave provocado pelo uso da primaquina em deficientes (Figura 5). A estimativa de impacto orçamentário foi apresentada para três anos assumindo, com base na opinião de especialistas, que a tecnologia em análise, devido à capacidade operacional do PNCM, à infraestrutura instalada para o diagnóstico da malária na região e à facilidade da execução do TR, apresenta uma expectativa de difusão de 30% no primeiro ano, de 70% no segundo ano e de 100% no terceiro ano. Foram também consideradas a perspectiva de redução da incidência da malária vivax ano a ano. Assim, a partir dos 87.928 indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax em 2013 (Tabela suplementar 28) e da redução média de 20% da malária vivax entre os anos de 2011 e 2013 (MS 2014b; SIVEP-Malária 2014), foi estimada a incidência para os anos seguintes, sendo: 70.342 para o ano de 2014 e 56.274 para o ano de 2015.

A análise de Impacto orçamentário assume os mesmos pressupostos apresentados nos subtópicos que abordam a metodologia utilizada no estudo de custos da dG6PD e na análise de custo-efetividade .

4.4.2. Modelo de decisão

Para a comparação dos cenários foi utilizado um modelo analítico de decisão adaptado a partir da terceira árvore de decisão usada na análise de custo-efetividade, apresentada na Figura 3 e detalhado no subtópico 4.3.2. O modelo foi baseado em uma coorte hipotética que simulou os custos a partir dos indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax, uma vez que a oferta da nova tecnologia ocorre após o diagnóstico da malária vivax. Detalhes sobre o modelo de decisão estão apresentados na Figura 5.

4.4.3. Parâmetros epidemiológicos e de custos usados no modelo

O modelo analítico utilizou os seguintes parâmetros epidemiológicos na análise de Impacto orçamentário: 1) prevalência de dG6PD em indivíduos do sexo masculino; 2) proporção de recaída em portadores de *P. vivax*, tratados apenas com cloroquina; 3) proporção de recaída em portadores de *P. vivax* tratados com primaquina (cura radical); 4) sensibilidade do CS-G6PD; 5) especificidade do CS-G6PD; 6) proporção de portadores de dG6PD do sexo masculino internados após tratamento com primaquina; 7) proporção de portadores de dG6PD do sexo masculino que evoluíram para óbito em decorrência do uso de primaquina.

Foram considerados os custos diretos médicos e não médicos advindos do diagnóstico da malária e da dG6PD em indivíduos do sexo masculino com malária vivax; dos esquemas terapêuticos destinados ao tratamento dos indivíduos com e sem a deficiência; os custos relacionados aos eventos adversos graves associados ao uso de primaquina em deficientes e os

custos das recaídas de acordo com o esquema terapêutico adotado, como já citados nos estudos anteriores.

Tanto os parâmetros de epidemiológicos quanto os custos adotados foram descritos na análise de custo-efetividade e apresentados respectivamente nas Tabelas 2 e 7 e pormenorizados nos subtópicos 4.3.3 e 4.3.4.

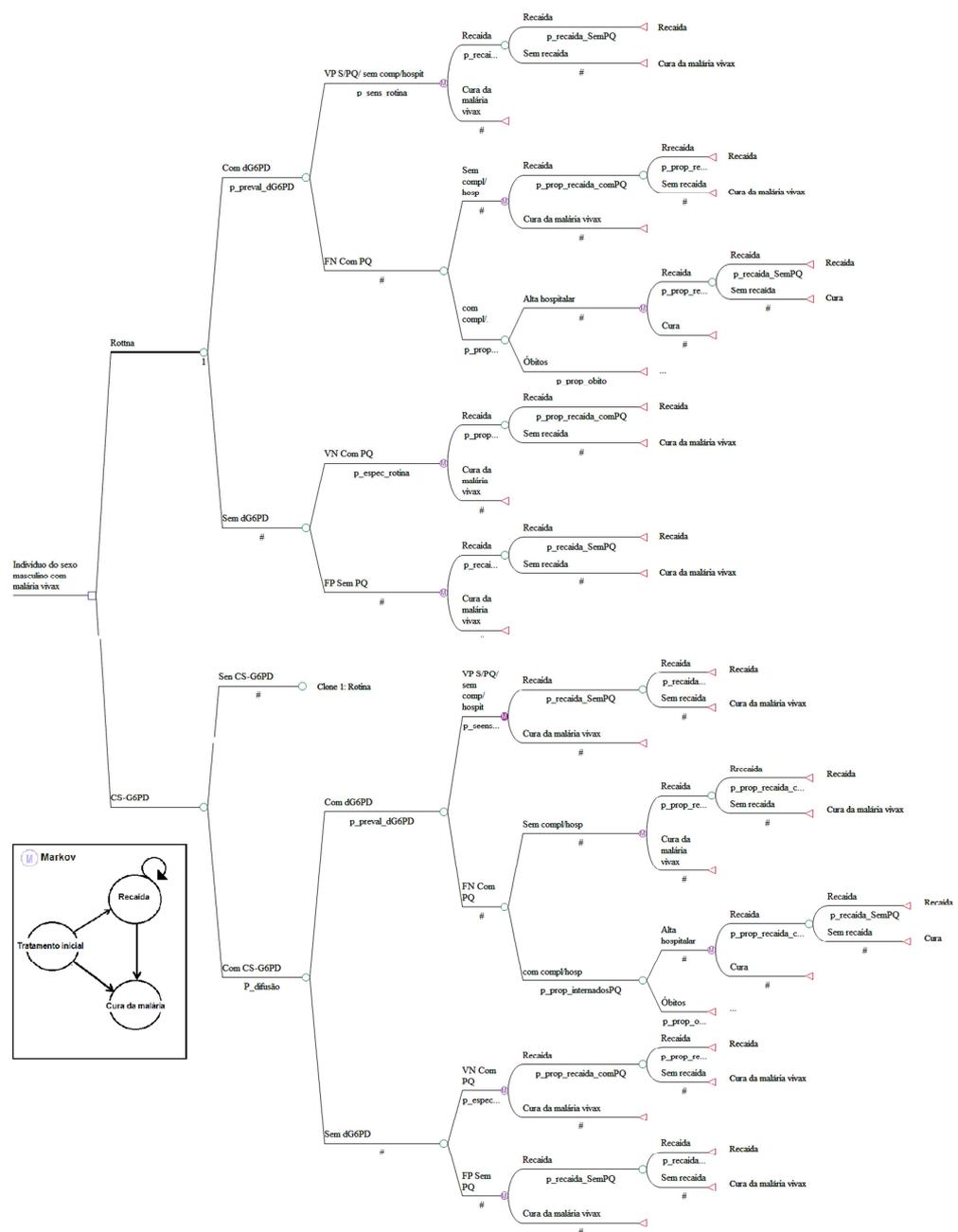


Figura 5: Estrutura do modelo analítico de decisão usado na análise de Impacto orçamentário. Amazônia Brasileira, 2013.

4.4.4. Impacto orçamentário e análise de sensibilidade

Por meio do modelo de decisão foi obtido, de acordo com o ano analisado, o custo por paciente tanto para o cenário de referência quanto para o cenário alternativo. Assim, o custo individual por cenário foi multiplicado pelo número de indivíduos do sexo masculino com malária vivax, obtendo-se o custo total para cada cenário. O Impacto Orçamentário Incremental (IOI) foi obtido a partir da diferença de custos entre o cenário alternativo e o cenário de referência.

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas para avaliar o impacto das incertezas provenientes da variação dos parâmetros. As análises consideraram todos os parâmetros epidemiológicos e de custos, exceto o custo da consulta médica pelos motivos descritos no subtópico 4.3.5.

Para a análise de sensibilidade univariada foram construídos diagramas de tornado a partir da variação apresentada nas Tabelas 2 e 7. Os diagramas foram baseados no impacto individual de cada uma das variáveis sobre IOI.

O *software* TreeAge Pro® versão 2013 foi usada para construir o modelo de decisão e para calcular o custo médio de acordo com cada cenário. Planilhas eletrônicas do *software* Microsoft Excel® versão 2010 foram usadas para calcular os impactos orçamentários incrementais e construir os diagramas de tornado.

4.5. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi realizado em consonância com as diretrizes metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e aprovado por meio do parecer de número 276.522 em 14 de maio de 2013 (Anexo 1).

5.0. RESULTADOS

5.1. Descrição dos custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados por *P. vivax*, nos anos de 2009, 2010 e 2011

A Tabela 1 contém os dados epidemiológicos e de utilização de serviços que subsidiaram o custeio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira. Segundo as estimativas apresentadas na tabela, com o uso de primaquina no tratamento do *P. vivax*, teriam sido tratados 21.185 homens portadores da dG6PD entre os anos de 2009 e 2011, ocasionando 19.974 internações e 572 óbitos. Durante o período avaliado, de fato, nenhuma mulher foi hospitalizada em decorrência de hemólise provocada por primaquina.

Os custos da dG6PD em homens infectados por *P. vivax* (Tabela 8) indicam que o diagnóstico do *P. vivax* variou entre R\$ 1.265.330,08 (2009) e R\$ 1.391.869,24 (2011), o custo do tratamento medicamentoso do *P. vivax* variou entre R\$ 3.112,29 (2011) e R\$ 4.643,87 (2010), e o custo dos eventos adversos graves associados aos uso da primaquina em portadores da dG6PD, considerando os exames realizados antes e após a hospitalização, as consultas médicas e as internações, variou entre R\$ 7.977.538,74 (2011) e R\$ 9.657.338,49 (2010). O custo total variou de R\$ 9.372.520,27 em 2011 a R\$ 10.980.103,31 em 2010.

Para todos os anos avaliados, os custos relativos apresentados na Figura 6 indicam a predominância dos custos relacionados à assistência prestada aos portadores da dG6PD tratados com primaquina.

A análise de sensibilidade dos referidos custos pode ser identificada na Tabela 9. Na análise de sensibilidade, o menor custo total estimado foi para o ano de 2011 (R\$ 7.409.577,84) e o maior valor para o ano de 2010 (R\$ 13.133.697,03).

Tabela 8: Custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.

Itens	Valores de referência para o caso-base (R\$)			Fonte
	/ ano			
A - Diagnóstico da malária vivax	2009	2010	2011	
- Exame de gota espessa	162.480,34	174.473,67	200.285,47	(Macauley 2005)
- Microscópio	98.152,91	101.423,81	97.964,05	(Oliveira 2009)
- Manutenção do microscópio	7.450,97	7.699,27	7.436,64	(Oliveira et al. 2010)
- Salários dos profissionais	350.408,17	376.546,95	442.565,45	(WHO 2005)
- Capacitação anual (microscopista)	646.837,69	657.977,24	643.617,63	(Oliveira et al. 2010)
- Custo total (A)	1.265.330,08	1.318.120,94	1.391.869,24	
B – Tratamento medicamentoso do <i>P. vivax</i>	2009	2010	2011	
- Esquema terapêutico	3.697,26	4.643,87	3.112,29	(SIES 2014)
C – Assistência prestada aos portadores da dG6PD tratados com primaquina	2009	2010	2011	
- Custo dos exames pré-admissionais	148.571,49	166.673,83	137.002,37	(SIGTAP 2014; Macauley 2005)
- Custo de duas consultas médicas especializadas	131.880,00	147.280,00	120.320,00	(SIGTAP 2014)
- Custo da internação ¹	7.025.660,12	7.846.066,30	6.409.822,76	(SIGTAP 2014)
- Custos com a nutrição hospitalar	861.188,17	1.022.052,65	899.684,33	(FMT-HVD 2011b)
- Custo com profissionais de saúde	282.235,01	331.771,34	292.660,08	(SES/AM 2011)
Exames realizados após a alta hospitalar	127.829,23	143.494,37	118.049,20	(SIGTAP 2014; Macauley 2005)
- Custo total (C)	8.577.364,01	9.657.338,49	7.977.538,74	
- Custo total geral (A+B+C)	9.846.391,35	10.980.103,31	9.372.520,27	

1. Nos anos avaliados, 19% do custo corresponderam aos internados em UTI e 81% aos internados em enfermaria.

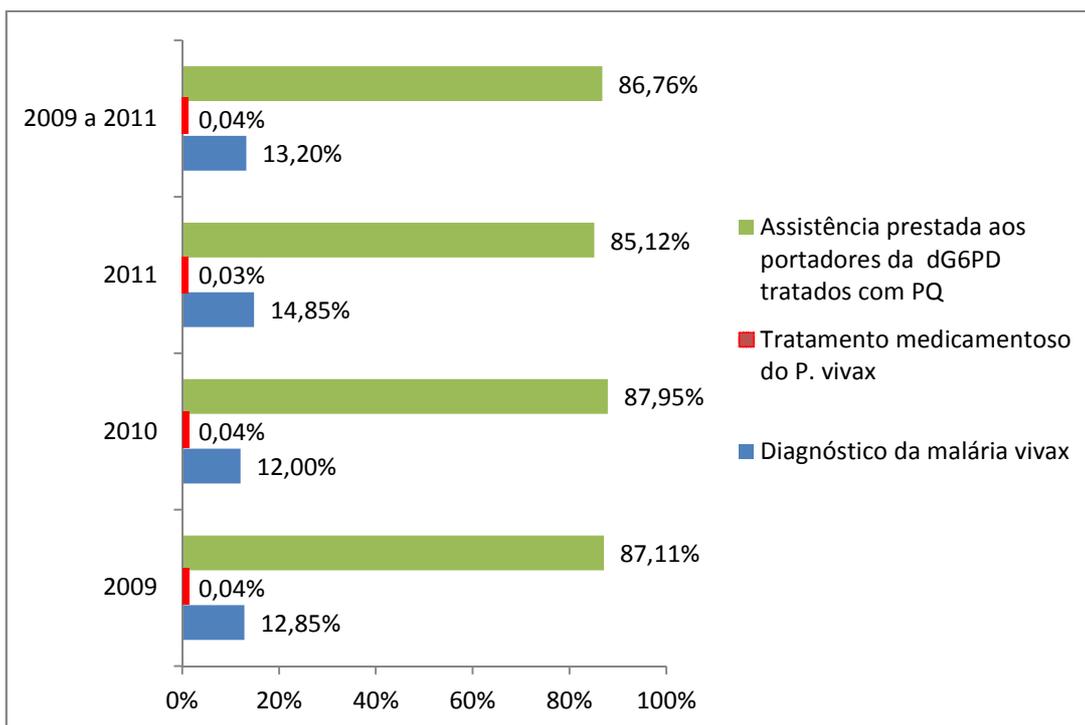


Figura 6: Custo relativo da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009, 2010, 2011.

Na Tabela 10 estão apresentados os custos médios relativos ao caso-base e às variações consideradas para os três anos, para os mesmos itens anteriormente citados (Tabela 8 e Tabela 9) além do custo total composto pelo somatório de todos os itens. Os dados indicam que o custo médio da dG6PD, entre os três anos avaliados, correspondeu a R\$ 10.066.338,31, variando de acordo com a análise de sensibilidade entre R\$ 7.981.552,46 e R\$ 12.048.660,00.

Tabela 9: Custos totais e valores de referência para a variação dos custos da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.

Itens [fonte]	Valores de referência para análise de sensibilidade: variação superior e inferior					
	2009 (R\$)		2010 (R\$)		2011 (R\$)	
	Varição Inferior	Varição Superior	Varição Inferior	Varição Superior	Varição Inferior	Varição Superior
A - Diagnóstico da malária (<i>P. vivax</i>)						
- Exame de gota espessa (Macauley 2005; Oliveira et al. 2010)	33.627,03	249.522,61	36.103,36	267.938,53	41.445,84	307.584,41
- Microscópio (Oliveira 2009)	78.522,33	117.783,49	81.139,05	121.708,57	78.371,24	117.556,87
- Manutenção do microscópio (Oliveira et al. 2010)	5.960,78	8.941,17	6.159,42	9.239,13	5.949,31	8.923,96
- Salários dos profissionais (WHO 2005)	280.327,11	420.489,23	301.238,15	451.855,75	354.053,64	531.077,26
- Capacitação anual (microscopista) (Oliveira et al. 2010)	517.470,15	776.205,22	526.381,80	789.572,69	514.894,11	772.341,16
- Custo total (A)	915.907,40	1.572.941,72	951.021,77	1.640.314,67	994.714,14	1.737.483,66
B - Medicamento (<i>P. vivax</i>)						
- Custo (B) Esquema terapêutico (SIES 2014)	3.697,26	3.697,26	4.643,87	4.643,87	3.112,29	3.112,29
C – Assistência prestada aos portadores da dG6PD tratados com primaquina						
- Custo dos exames pré-admissionais para um paciente (SIGTAP 2014; Macauley 2005; Oliveira et al. 2010)	136.746,09	156.559,58	152.862,65	175.754,38	125.053,99	144.858,66
- Custo de duas consultas médicas especializadas (SES/AM 2011)	131.880,00	131.880,00	147.280,00	147.280,00	120.320,00	120.320,00
- Custo da internação (SIGTAP 2014)	5.620.528,10	8.430.792,15	6.276.853,04	9.415.279,55	5.127.858,21	7.691.787,32
- Custos com a nutrição hospitalar (FMT-HVD 2011b)	688.950,54	1.033.425,81	817.642,12	1.226.463,18	719.747,46	1.079.621,20
- Custo com profissionais de saúde (SES/AM 2011)	225.788,01	338.682,01	265.417,07	398.125,60	234.128,06	351.192,09
- Exames realizados após a alta hospitalar (SIGTAP 2014; Macauley 2005; Oliveira et al. 2010)	92.459,74	111.876,96	103.401,89	125.835,78	84.643,69	104.052,27
- Custo total (C)	6.896.352,48	10.203.216,51	7.763.456,76	11.488.738,49	6.411.751,41	9.491.831,54
- Custo total geral (A+B+C)	7.815.957,13	11.779.855,48	8.719.122,40	13.133.697,03	7.409.577,84	11.232.427,49

Tabela 10: Custo médio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* e variações na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.

Itens	Caso-base (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)
Diagnóstico da malária vivax ¹	1.325.106,75	953.881,10	1.650.246,68
Tratamento medicamentoso do <i>P. vivax</i> ¹	3.817,81	3.817,81	3.817,81
Assistência prestada aos portadores da dG6PD tratados com primaquina ¹	8.737.413,75	7.023.853,55	10.394.595,51
Custo total	10.066.338,31	7.981.552,46	12.048.660,00

1. Os valores apresentados no caso-base e variações representam a média entre os custos apresentados nos anos considerados no estudo.

5.2. Análise de custo-efetividade do uso de TR para detectar a dG6PD em pacientes portadores de *P. vivax*

A Tabela 11 apresenta os resultados da análise de custo-efetividade para as estratégias em avaliação (Rotina, BX-G6PD e CS-G6PD) de acordo com a os desfechos: 1) caso diagnosticado adequadamente, 2) hospitalização evitada e 3) cura da malária vivax.

As razões de custo-efetividade médias e incrementais são apresentadas para cada uma das estratégias. Para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, ao comparar as estratégias baseadas em TR com a Rotina, a estratégia BX-G6PD foi dominada de forma estendida. A estratégia com CS-G6PD foi a mais eficiente, quando comparada à rotina.

Para o desfecho hospitalização evitada as estratégias Rotina e BX-G6PD foram dominadas pela estratégia com CS-GSPD, a mais custo-efetiva. Para o desfecho cura da malária vivax, houve pouca diferença quanto à efetividade entre as três estratégias, o CS-G6PD foi a estratégia de menor custo, e a Rotina foi a mais eficiente quando comparada às estratégias baseadas em TR.

Tabela 11: Efetividade, efetividade incremental, custos, custos incrementais, razão média de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental das estratégias “Rotina” e “CS-G6PD” e “Bx-G6PD”, de acordo com o desfecho avaliado na Amazônia Brasileira em 2013.

Estratégia considerada	Efetividade	Efetividade incremental	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	RCEM (R\$ por desfecho)	RCEI (R\$ por desfecho incremental)
Desfecho 1: caso diagnosticado adequadamente						
Rotina	0	-	24,310	-	-	-
BX-G6PD (vs. Rotina)	0,0135	0,0135	24,599	0,289	1826,37	21,49
CS-G6PD (vs. Rotina)	0,0716	0,0716	24,975	0,665	348,96	9,29
CS-G6PD (vs. BX-G6PD)	0,0716	0,0581	24,975	0,376	348,96	6,47
Desfecho 2: hospitalização evitada						
CS-G6PD	0,0723	-	26,055	-	360,52	Dominante
BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	0,0712	-0,0010	26,317	0,263	369,48	Dominada
Rotina (vs. CS-G6PD)	0,0708	-0,0014	26,264	0,210	370,75	Dominada
BX-G6PD (vs. Rotina)	0,0712	0,0004	26,317	0,053	369,48	137,38
Desfecho 3: cura da malária vivax						
CS-G6PD	0,0674	-	39,636	0,000	587,84	
BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	0,0682	0,0008	39,895	0,260	585,16	344,76
Rotina (vs. CS-G6PD)	0,0683	0,0009	39,847	0,211	583,40	241,00
BX-G6PD (vs. Rotina)	0,0682	-0,0001	39,895	0,049	585,16	Dominada

5.2.1 Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade univariadas apresentadas por meio de diagramas de tornado nas Figuras 7, 8 e 9 demonstram o impacto individual das variáveis sobre a RCEI de acordo com a estratégia e o desfecho considerado.

Para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, as variações dos parâmetros epidemiológicos e de custos não trouxeram grande impacto sobre o valor da RCEI (Figura 7). Quando realizadas comparações entre as estratégias BX-G6PD e Rotina; CS-G6PD e Rotina; e CS-G6PD e BX-G6PD, as variáveis que mais influenciaram a RCEI foram respectivamente: custo do kit BX-G6PD (C_{kit_binax}), custo do profissional responsável pela realização do CS-G6PD ($C_{prof_carestart}$) e novamente o custo do profissional responsável pela realização do CS-G6PD (Figura 7).

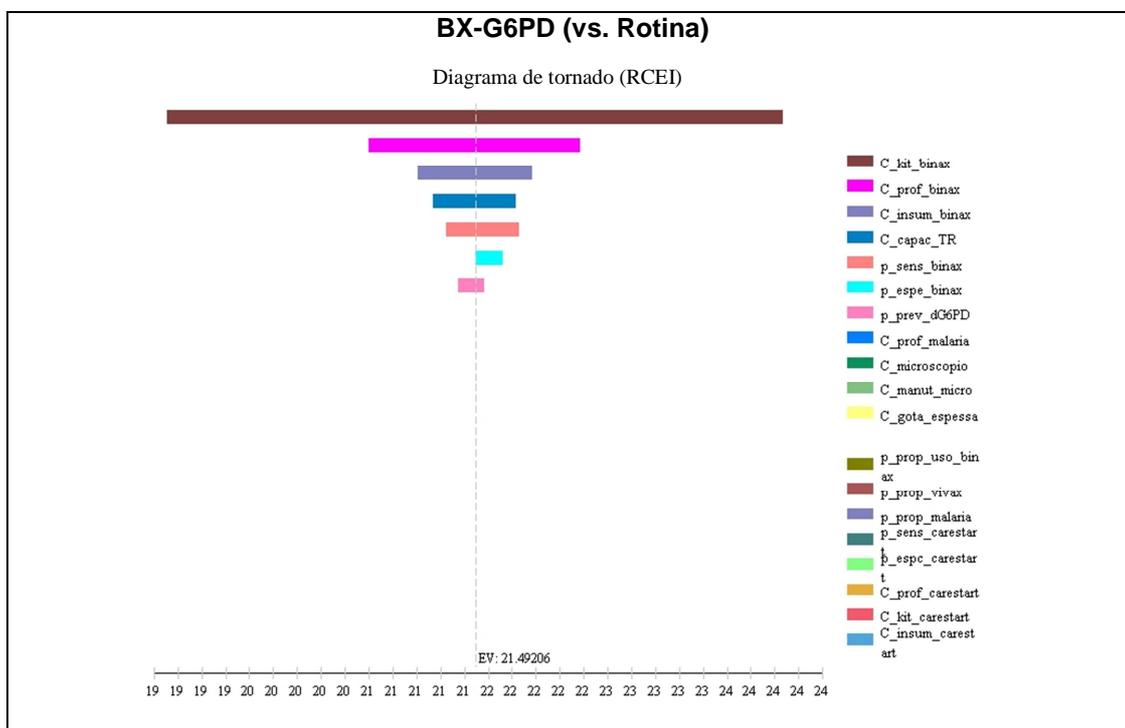


Figura 7: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

(Continuação)

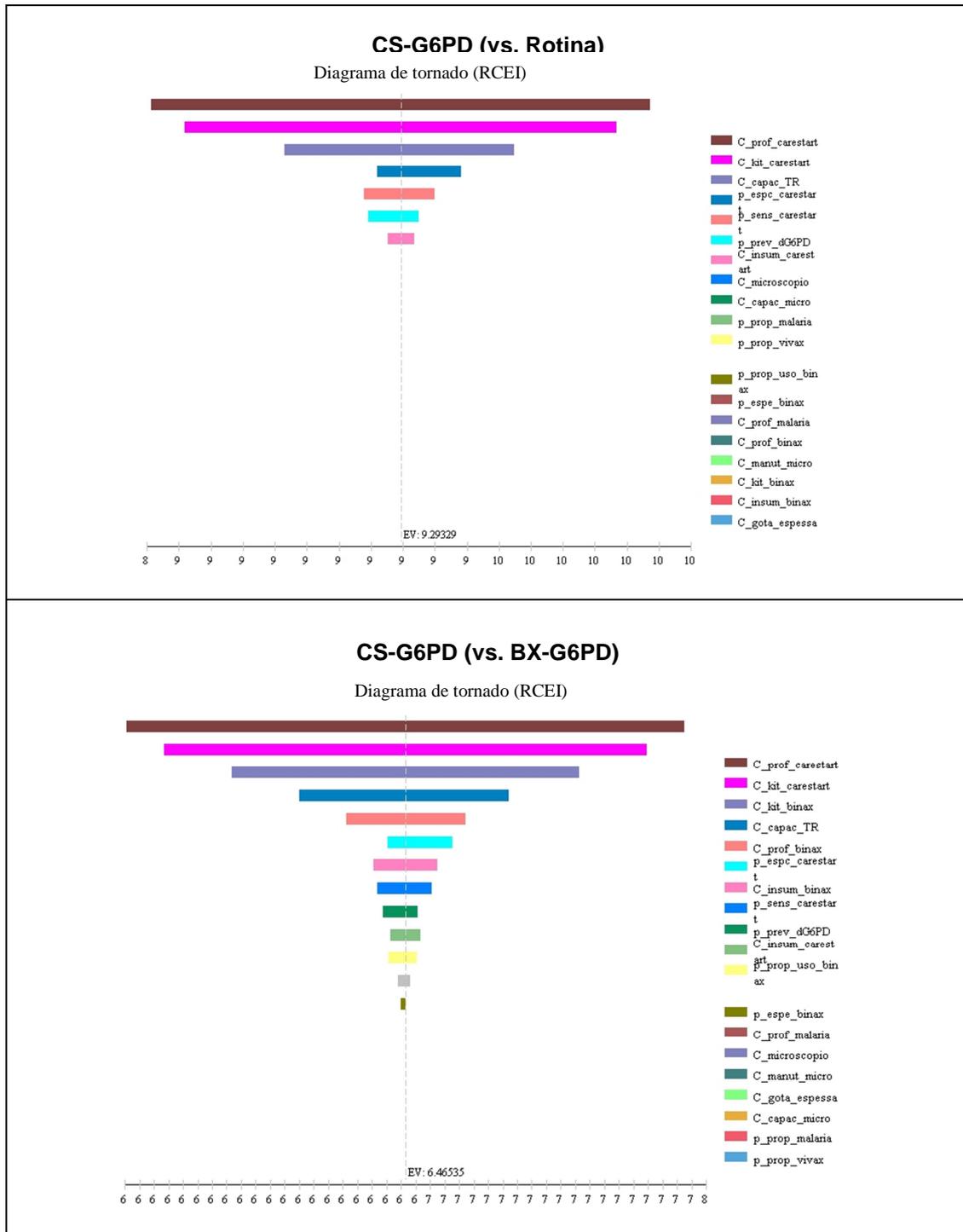


Figura 7: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

Na análise de sensibilidade para o desfecho hospitalização evitada, ao comparar a estratégia CS-G6PD com as estratégias BX-G6PD e Rotina, levando em consideração a variação apresentada por todas as variáveis, a estratégia CS-G6PD permaneceu dominante em relação às demais, fato evidenciado por RCEI negativas que demonstram a maior efetividade e o menor custo da estratégia CS-G6PD, corroborando com os resultados da Tabela 11; exceções ocorreram apenas quando incorporada a variação das variáveis sensibilidade do CS-G6PD ($p_sens_carestart$) e prevalência da dG6PD (p_prev_dG6PD), cujas comparações entre a estratégia CS-G6PD e as demais, estimaram RCEI positivas (Figura 8).

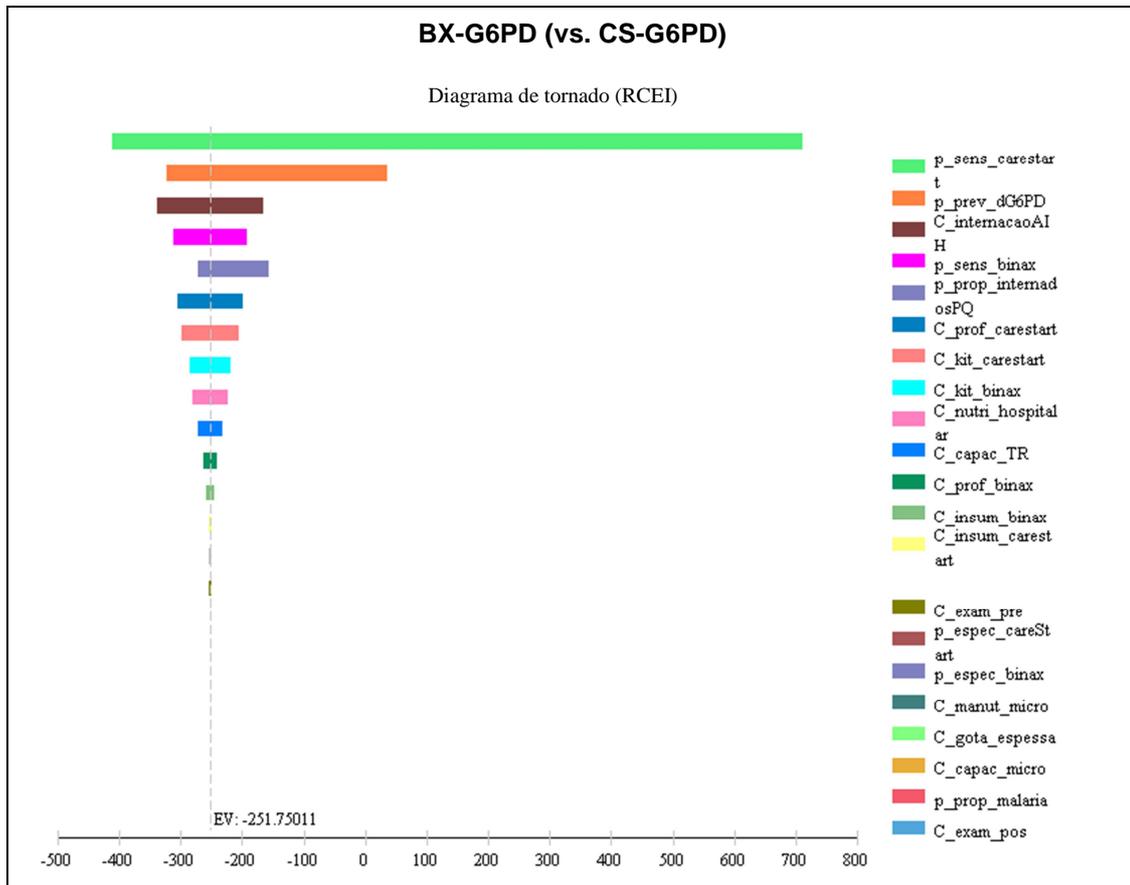


Figura 8: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho hospitalização evitada, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

(Continuação)

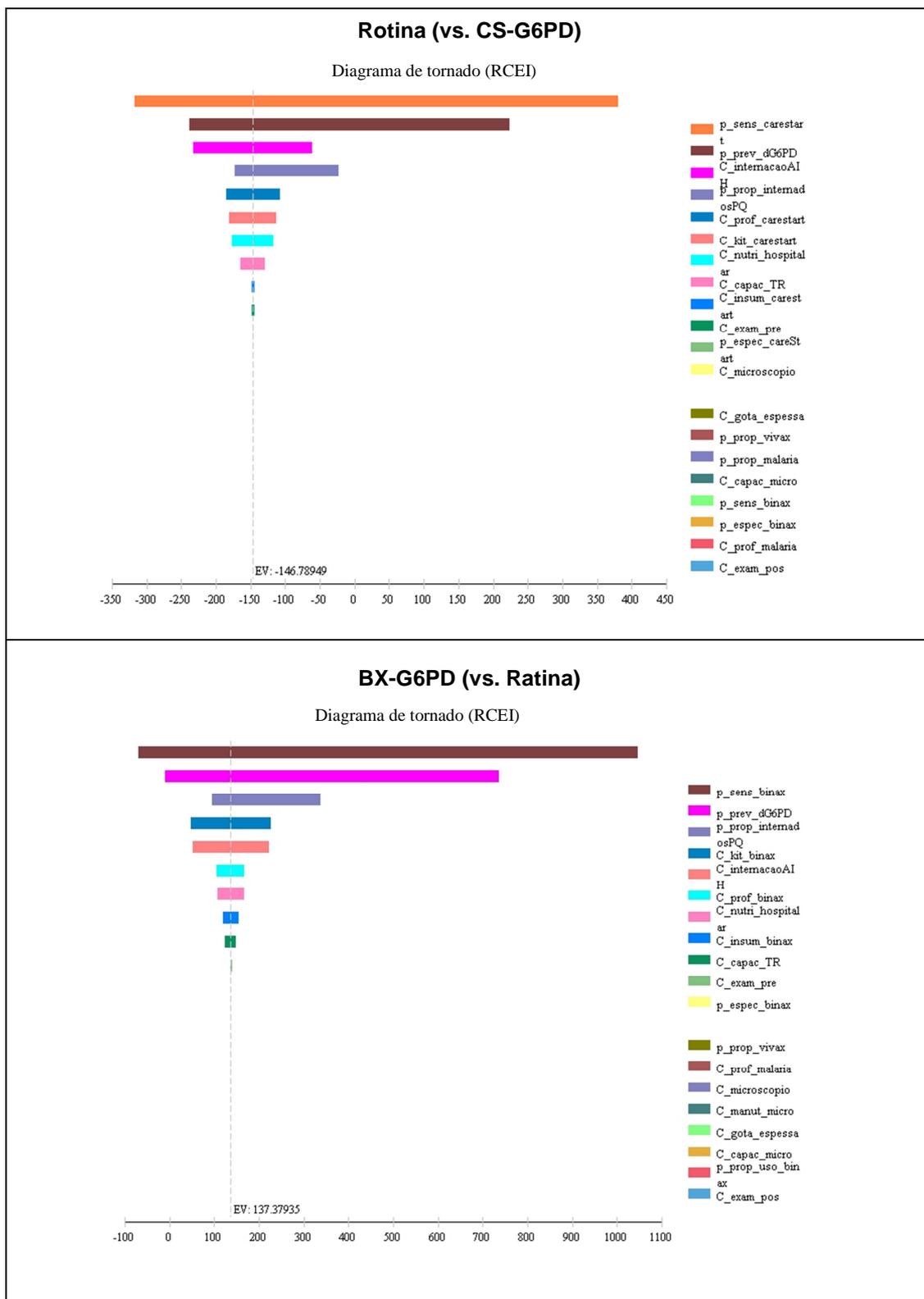


Figura 8: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho hospitalização evitada, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

Os diagramas de tornado apresentados na Figura 9 para o desfecho cura da malária vivax demonstram que os resultados do caso-base (Tabela 11) não sofreram modificações importantes ao serem consideradas as variações dos parâmetros, pois a Rotina continuou sendo a mais eficiente quando comparada às estratégias CS-G6PD e BX-G6PD, chegando a dominar a estratégia CS-G6PD quando considerada a variabilidade do parâmetro sensibilidade do CS-G6PD ($p_sens_carestart$).

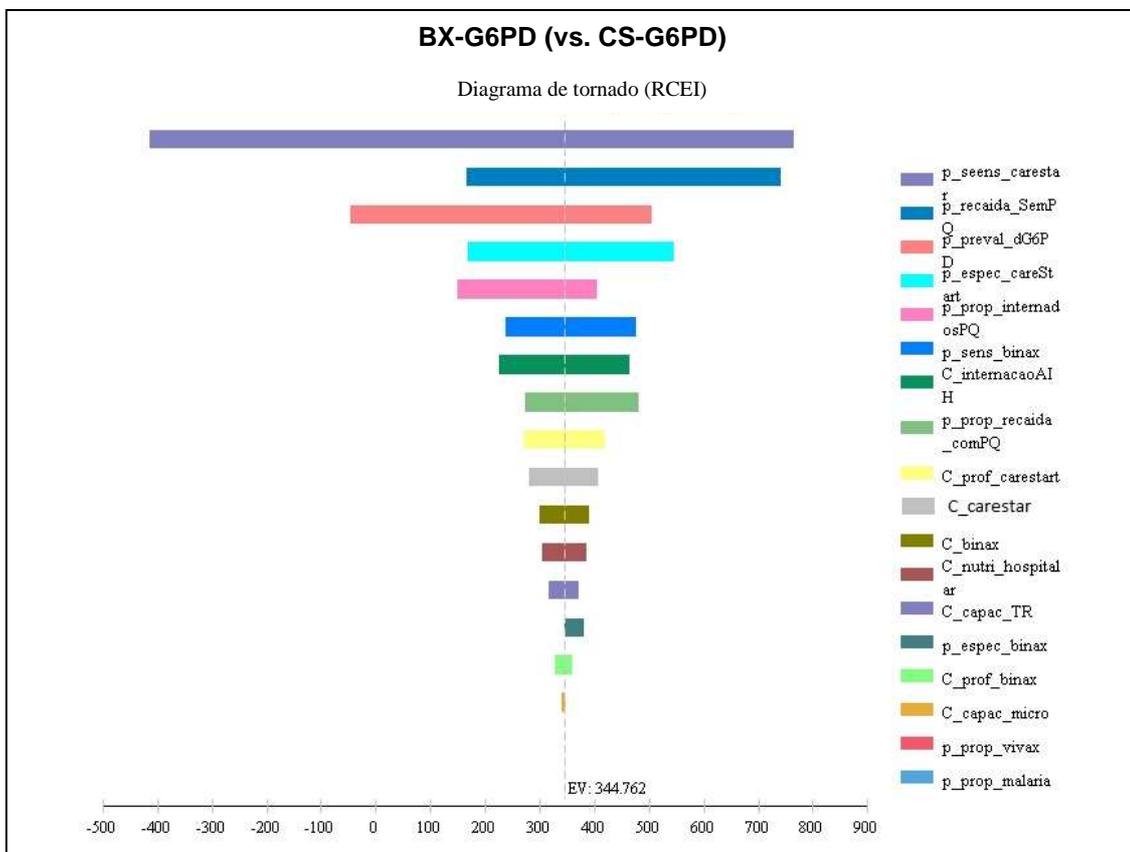


Figura 9: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da malária vivax, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

(Continuação)

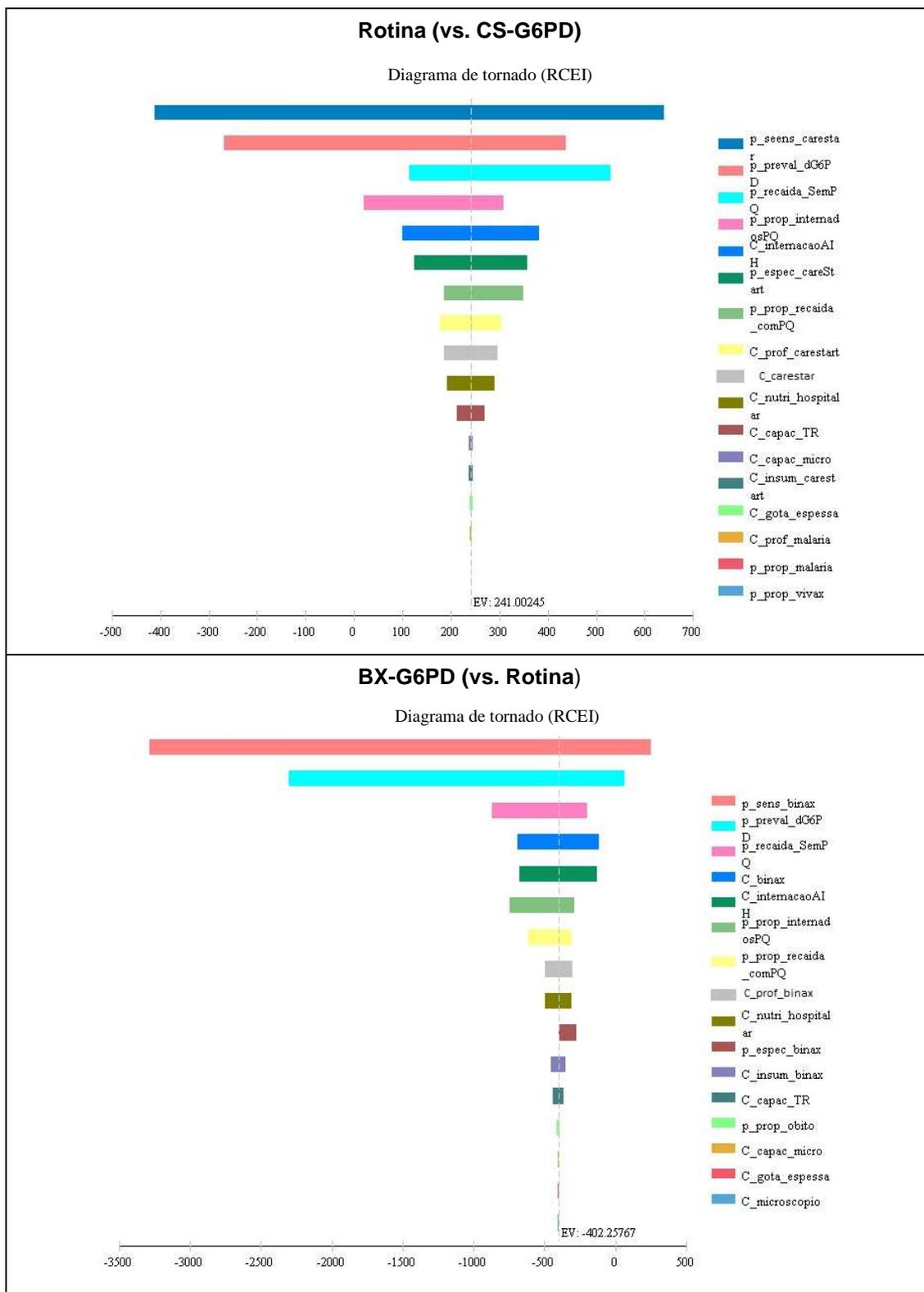


Figura 9: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho cura da malária vivax, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

A partir da análise de sensibilidade probabilística foram geradas três curvas de aceitabilidade, uma para cada desfecho considerado (Figura 10). As duas primeiras curvas de aceitabilidade analisam, respectivamente, os desfechos caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada, demonstrando que a estratégia baseada no CS-G6PD apresenta em ambas as curvas uma elevada probabilidade de ser custo-efetiva a partir de disposições a pagar inferiores a 10% do limiar considerado na análise. Para o desfecho cura da malária, a terceira curva demonstra que a Rotina apresenta uma probabilidade de ser custo-efetiva de 95% a partir da disposição a pagar de R\$ 2.800,00.

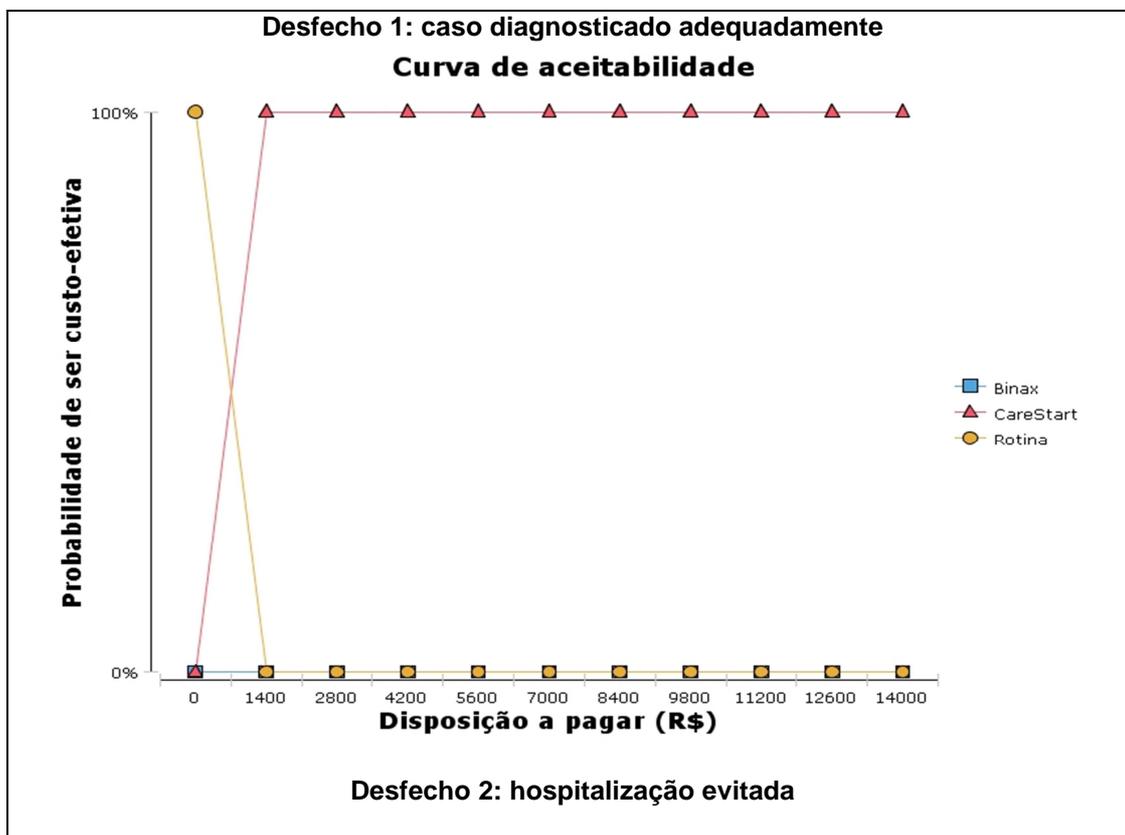


Figura 10: Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade construídas de acordo com o desfecho, considerando as três estratégias avaliadas. Amazônia Brasileira, 2013.

(Continuação)

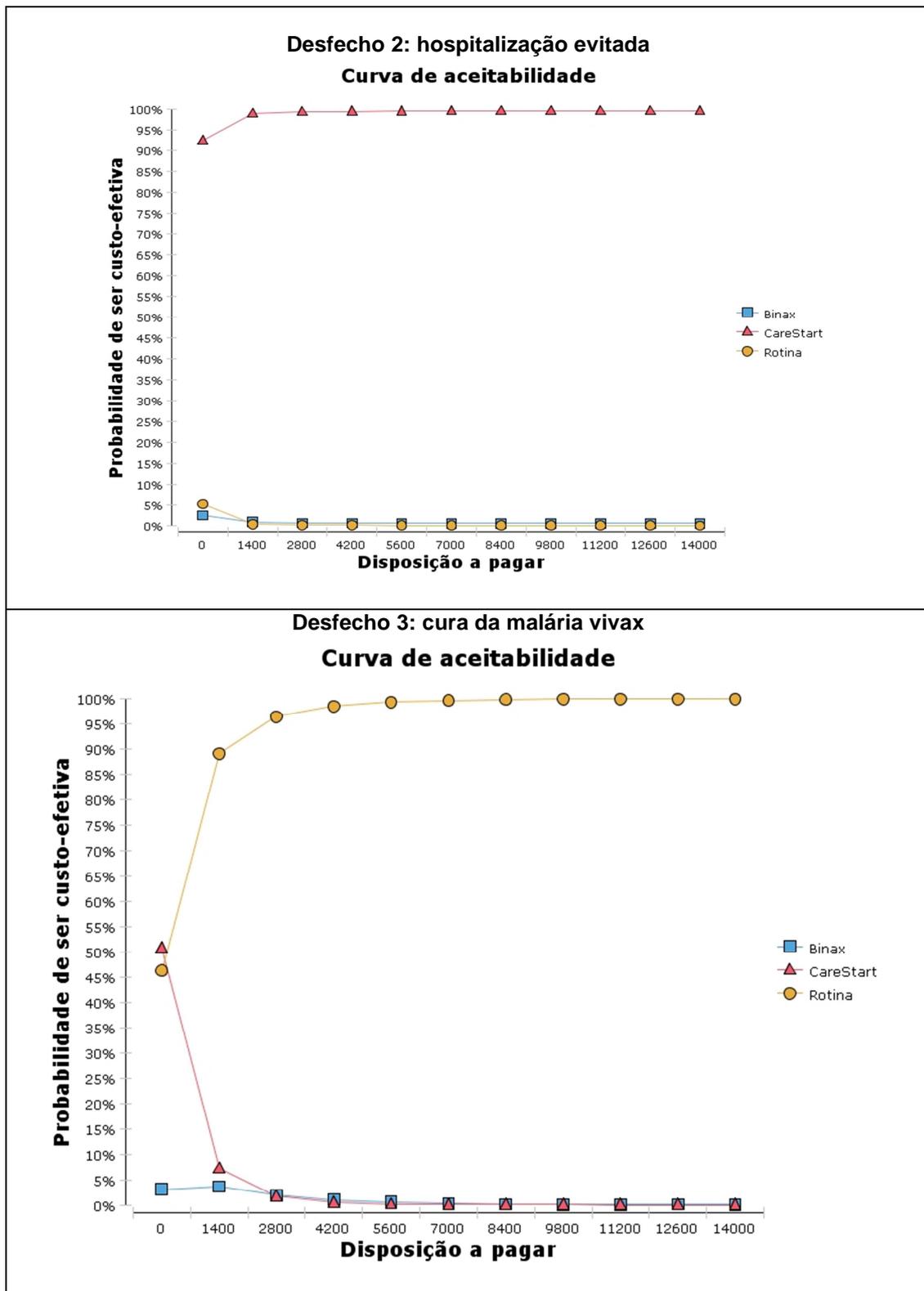


Figura 10: Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade construídas de acordo com o desfecho, considerando as três estratégias avaliadas. Amazônia Brasileira, 2013.

Foram realizadas quatro análises de sensibilidade univariadas adicionais, a primeira foi baseada no Estado com a menor e a maior proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico, a segunda, simulou uma maior utilização do BX-G6PD, a terceira foi baseada no custo do kit do BX-G6PD apresentado por Bosman e Cunningham (2013) e a quarta considerou o valor médio da AIH sem o componente de serviços profissionais, sendo acrescido o custo profissional obtido por meio de micro-custeio. Os resultados da referida análise estão apresentados nas Tabelas 12, 13, 14 e 15.

Na simulação do melhor e do pior cenário, a partir da menor e da maior proporção de malária identificada entre os Estados pesquisados, não houve grande impacto sobre os resultados da análise de custo-efetividade, uma vez que os resultados advindos da variação de ambas as proporções foram semelhantes aos obtidos no caso-base (Tabela 12).

Tabela 12: Resultados da análise de sensibilidade realizada com a proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico, considerando a menor e a maior proporção apresentada entre os Estados da Amazônia Brasileira em 2013.

Variação	Estratégias	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI
Desfecho 1: caso diagnosticado adequadamente				
0,043	Rotina	24,310	0,000	-
	BX-G6PD (vs. Rotina)	24,450	0,0065	21,484
	CS-G6PD (vs. rotina)	24,631	0,0346	9,293
	CS-G6PD (vs. BX-G6PD)	24,631	0,0346	6,466
0,186	Rotina	24,310	0,0000	-
	BX-G6PD (vs. Rotina)	24,915	0,0282	21,491
	CS-G6PD (vs. rotina)	25,700	0,1496	9,293
	CS-G6PD (vs. BX-G6PD)	25,700	0,1496	6,465
Desfecho 2: hospitalização evitada				
0,043	CS-G6PD	25,157	0,0351	Dominante
	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	25,284	0,0346	Dominada
	Rotina (vs. CS-G6PD)	25,258	0,0344	Dominada
	BX-G6PD (vs. Rotina)	25,284	0,0346	135,21

(Continuação)

Tabela 12: Resultados da análise de sensibilidade realizada com a proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico, considerando a menor e a maior proporção apresentada entre os Estados da Amazônia Brasileira em 2013.

Variação	Estratégias	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI
Desfecho 2: hospitalização evitada				
	CS-G6PD	27,973	0,1517	Dominante
0,186	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	28,524	0,1495	Dominada
	Rotina (vs. CS-G6PD)	28,413	0,1487	Dominada
	BX-G6PD (vs. Rotina)	28,524	0,1495	137,19
Desfecho 3: cura da malária vivax				
	CS-G6PD	31,75	0,0327	
0,043	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	31,87	0,0331	340,51
	Rotina (vs. CS-G6PD)	31,85	0,0332	237,86
	BX-G6PD (vs. Rotina)	31,87	0,0331	Dominada
	CS-G6PD	56,48	0,1416	
0,186	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	57,03	0,1431	344,91
	Rotina (vs. CS-G6PD)	56,93	0,1434	241,74
	BX-G6PD (vs. Rotina)	57,03	0,1431	Dominada

Na Tabela 13, os resultados baseados no uso do BX-G6PD nos municípios com mais de 50 mil habitantes da Amazônia Brasileira (onde ocorreram 40,9% dos casos de malária vivax em homens, Tabela suplementar 29), foram semelhantes aos obtidos no caso-base, permanecendo a CS-G6PD como a estratégia mais custo-efetiva para os desfechos caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada. A estratégia Rotina para o desfecho cura da malária vivax permaneceu custo-efetiva.

Tabela 13: Resultados da análise de sensibilidade realizada com a proporção de uso do BX-G6PD, considerando os municípios com mais de 50 mil habitantes na Amazônia Brasileira em 2013.

Variação	Estratégias	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI
Desfecho 1: diagnóstico correto				
0,409	Rotina	24,310	0,0000	-
	CS-G6PD (vs. rotina)	24,975	0,0716	9,29
	BX-G6PD (vs. rotina)	24,953	0,0299	21,49
	CS-G6PD (vs. BX-G6PD)	24,975	0,0716	0,52
Desfecho 2: hospitalização evitada				
0,409	CS-G6PD	26,055	0,0723	Dominante
	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	26,382	0,0717	Dominada
	Rotina (vs. CS-G6PD)	26,264	0,0708	Dominada
	BX-G6PD (vs. Rotina)	26,382	0,0717	137,38
Desfecho 3: cura da malária vivax				
0,409	CS-G6PD	39,636	0,0674	-
	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	39,955	0,0680	528,312
	Rotina (vs. CS-G6PD)	39,847	0,0683	241,002
	Rotina (vs. BX-G6PD)	39,847	0,0683	Dominada

Na Tabela 14, o custo do kit BX-G6PD identificado na literatura, também não impactou de forma importante as RCEI, para os desfechos caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada, a estratégia baseada no CS-G6PD continuou sendo a mais eficiente. Para o desfecho cura da malária vivax, a Rotina continuou apresentando o melhor desempenho.

Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade realizada com o custo do kit BX-G6PD identificado na literatura (R\$ 34,57). Amazônia Brasileira em 2013.

Estratégias	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI
Desfecho 1: caso diagnosticado adequadamente			
Rotina	24,310	0,0000	-
BX-G6PD (vs. Rotina)	24,899	0,0135	43,71
CS-G6PD (vs. rotina)	24,975	0,0716	9,29
CS-G6PD (vs. BX-G6PD)	24,975	0,0716	1,32

(Continuação)

Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade realizada com o custo do kit BX-G6PD identificado na literatura (R\$ 34,57). Amazônia Brasileira em 2013

Desfecho 2: hospitalização evitada			
CS-G6PD	26,055	0,0723	Dominante
Rotina (vs. CS-G6PD)	26,264	0,0708	Dominada
BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	26,615	0,0712	Dominada
BX-G6PD (vs. Rotina)	26,615	0,0712	910,41
Desfecho 3: cura da malária vivax			
CS-G6PD	39,636	0,0674	-
Rotina (vs. CS-G6PD)	39,847	0,0683	241,00
BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	40,193	0,0682	740,33
BX-G6PD (vs. Rotina)	40,193	0,0682	Dominada

Fonte: (Bosman, A, Cunningham 2013).

Na Tabela 15 o componente da AIH correspondente aos serviços hospitalares foi somado aos custos profissionais obtidos por meio do micro-custeio pormenorizado na Tabela suplementar 44. Os resultados apresentados demonstram que, comparativamente, não foram observadas mudanças importantes das RCEI em relação ao caso-base.

Tabela 15: Resultados da análise de sensibilidade realizada com o custo da AIH, considerando o custo profissional obtido por meio de micro-custeio. Amazônia Brasileira em 2013.

Variação ¹	Estratégias	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI
Desfecho 2: hospitalização evitada				
R\$ 421,41	CS-G6PD	26,041	0,0723	Dominante
	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	26,295	0,0712	Dominada
	Rotina (vs. CS-G6PD)	26,239	0,0708	Dominada
	BX-G6PD (vs. Rotina)	26,295	0,0712	145,399
Desfecho 3: cura da malária vivax				
R\$ 421,41	CS-G6PD	0,0674	0,0674	-
	BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	0,0682	0,0682	729,223
	Rotina (vs. CS-G6PD)	0,0683	0,0683	227,901
	BX-G6PD (vs. Rotina)	0,0682	0,0682	Dominada

1. Custo obtido a partir da substituição do componente da AIH correspondente ao serviço profissional (R\$ 60,71) pelo custo profissional obtido por micro-custeio (R\$ 52,68), somado ao componente serviço hospitalar da AIH (R\$ 368,73).

5.3. Análise de impacto orçamentário do uso do CS-G6PD para detectar a dG6PD em pacientes com malária vivax

A Tabela 16 apresenta a análise de Impacto orçamentário considerando o custo do cenário de referência (rotina) e do cenário alternativo (CS-G6PD) de acordo com os anos considerados na análise. Para cada ano avaliado foi apresentado o impacto orçamentário incremental (IOI) para o caso-base. Observa-se que aumento da difusão da tecnologia durante o transcorrer dos anos em avaliação resultou em valores progressivamente menores.

Tabela 16: Impacto orçamentário da utilização do CS-G6PD em indivíduos do sexo masculino diagnosticados com malária vivax na Amazônia Brasileira em 2013, 2014 e 2015.

Ano	Cenário	Custos (R\$)		
		(A) Custo por paciente ¹	(B) Número de pacientes ²	(C) Caso-base ³ C= A*B
2013	Cenário de Referência	259,10	87.928	22.782.144,80
	Cenário Alternativo	258,25	87.928	22.707.406,00
	IOI ⁴			-74.738,80
2014	Cenário de Referência	259,10	70.342	18.225.715,84
	Cenário Alternativo	257,12	70.342	18.086.437,89
	IOI ⁴			-139.277,95
2015	Cenário de Referência	259,10	56.274	14.580.572,67
	Cenário Alternativo	256,27	56.274	14.421.317,48
	IOI ⁴			-159.255,19

1. Custo estimado a partir do modelo analítico. Os parâmetros de epidemiológicos e os custos adotados no modelo foram descritos na análise de custo-efetividade e apresentados respectivamente nas tabelas 2 e 7.

2. Número de indivíduos do sexo masculino com malária vivax.

3. Baseado na seguinte expectativa de difusão: 30% em 2013, 70% em 2014 e 100% em 2015.

4. Impacto Orçamentário Incremental (IOI): diferença entre o cenário alternativo e o cenário de referência.

A Figura 11 apresenta a análise de sensibilidade univariada, demonstrando, por meio de diagramas de tornado, o impacto individual dos parâmetros epidemiológicos e de custos sobre o IOI. Observa-se que o IOI

foi negativo ao considerar as variações apresentadas pela maioria das variáveis nos anos avaliados, exceto os parâmetros sensibilidade do CS-G6PD ($p_sens_carestart$) e prevalência da dG6PD (p_prev_dG6PD) que apresentaram IOI positivos.

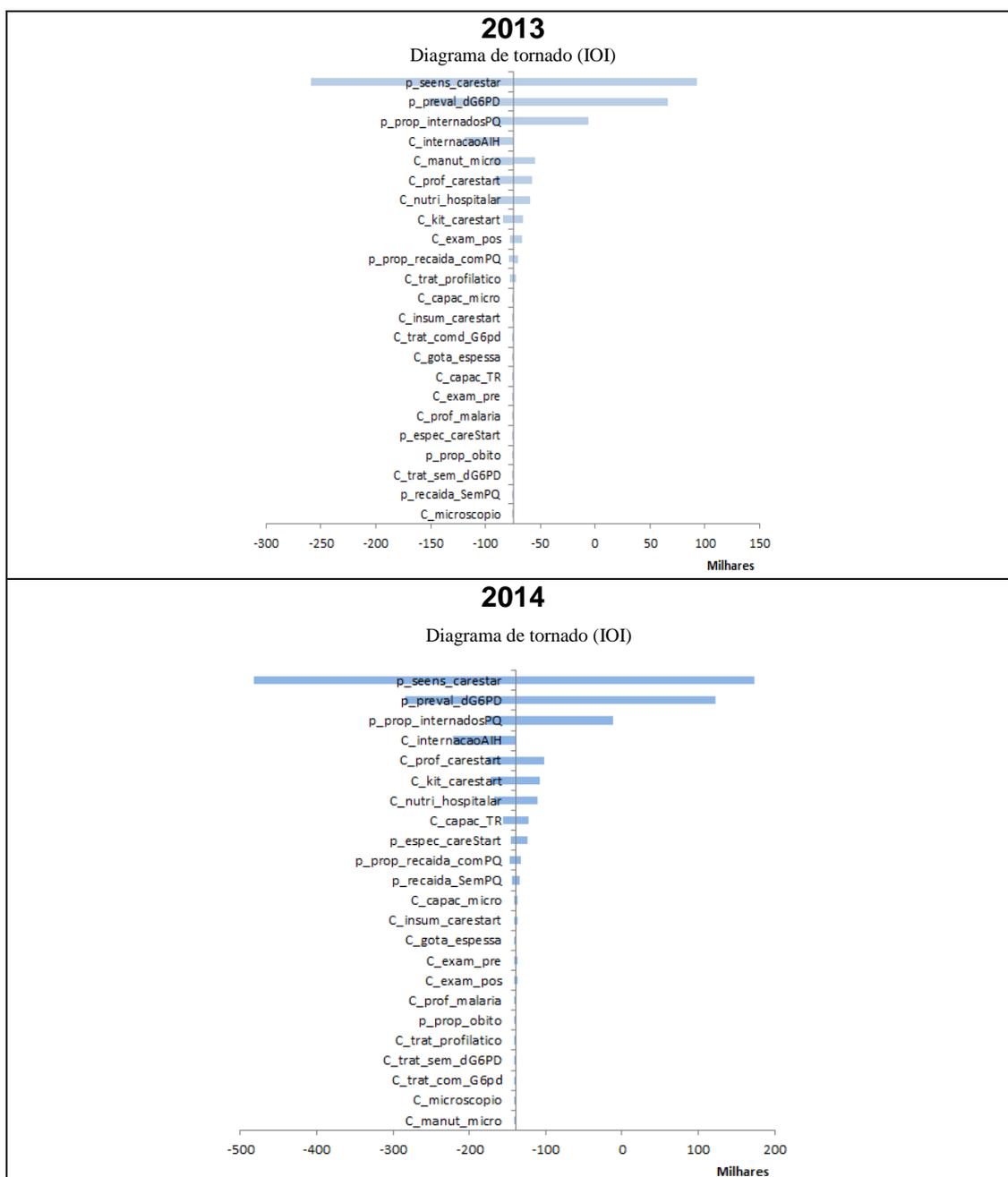


Figura 11: Análise de sensibilidade univariada considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre IOI da utilização do CS-GSPD na Amazônia Brasileira, 2013, 2014 e 2015.

(Continuação)

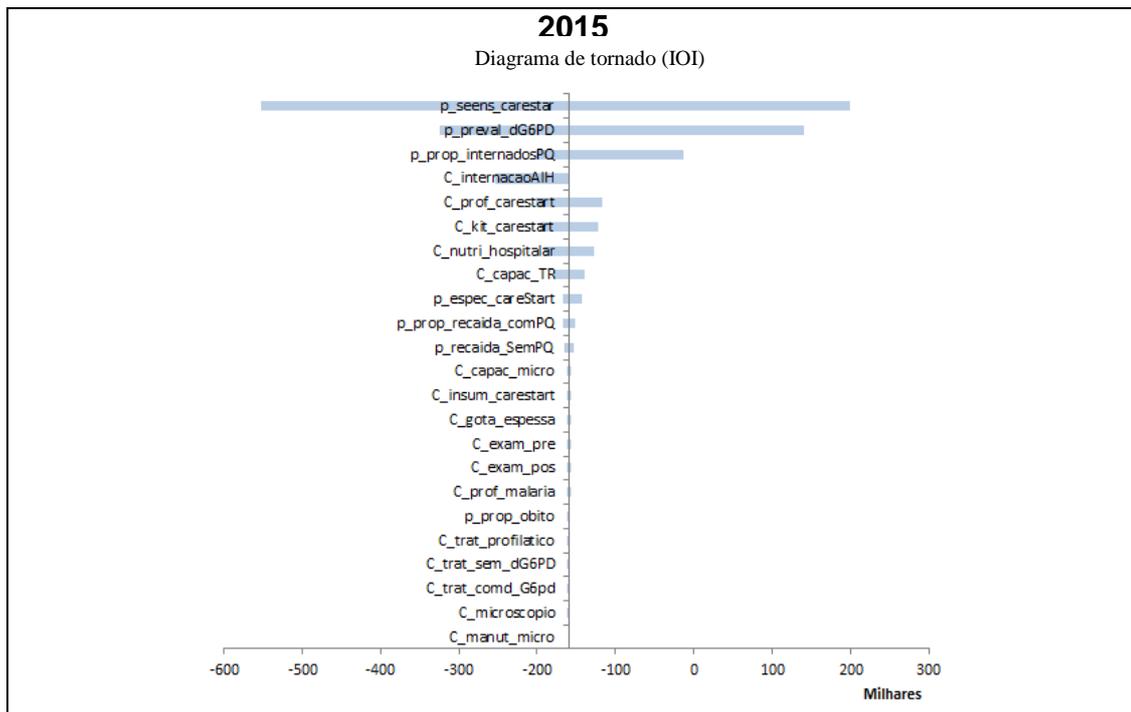


Figura 11: Análise de sensibilidade univariada considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre IOI da utilização do CS-GSPD na Amazônia Brasileira, 2013, 2014 e 2015.

6.0. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A malária representa um grave problema de saúde pública no Brasil, associado a problemas socioeconômicos e a falhas nas medidas preventivas e nas ações de proteção social (Oliveira-Ferreira et al. 2010; Ferreira et al. 2011). Apresenta provável repercussão no ciclo doença-empobrecimento-pobreza, sendo considerada uma das doenças associadas à pobreza no mundo, com repercussões deletérias sobre a renda familiar, o que aumenta ainda mais a vulnerabilidade das populações afetadas (Etim & Ogbeche 2014; Carter & Mendis 2002).

No Brasil, foram notificados entre os anos de 2009 e 2011, 767 mil casos de malária vivax, dos quais 470 mil ocorreram em indivíduos do sexo masculino, afetando preponderantemente os homens em idade produtiva (SIVEP-Malária 2014). A população feminina e as demais faixas etárias também sofrem efeitos, especialmente as crianças entre cinco e 14 anos que podem apresentar um baixo desempenho escolar em decorrência da malária, o que pode acarretar prejuízos econômicos e a queda da produtividade em longo prazo (Vitor-Silva et al. 2009).

Na perspectiva do controle da malária, a eliminação da malária vivax só será possível com a utilização efetiva de uma 8-aminoquinolina para o tratamento radical de infecções latentes provocadas pelo *P. vivax* (Domingo et al. 2013; Recht et al. 2014). Esse aspecto promove discussões relevantes no mundo e, especialmente, no contexto brasileiro, onde a primaquina é usada para o tratamento radical da malária vivax, uma vez que o esquema recomendado no Brasil eleva o risco de eventos adversos graves e de óbito em portadores da dG6PD (Beutler & Duparc 2007; Monteiro, Franca, et al. 2014). Embora as estimativas relacionadas à incidência

de eventos adversos graves e aos óbitos associados ao uso da primaquina permaneçam imprecisas (Recht et al. 2014), evidências obtidas a partir de campanhas que utilizaram o tratamento em massa com primaquina no Azerbaijão, no Afeganistão, no Tadjiquistão e na Coreia, demonstram que o rigoroso gerenciamento dos riscos pode minimizar os efeitos sobre populações com variados graus de dG6PD (Kondrashin et al. 2014).

A pesquisa, a partir de estimativas prévias da Amazônia, estimou um elevado número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD expostos ao uso de primaquina e estima que essa deficiência enzimática pode ter efeito relevante na demanda de internação hospitalar e estaria associada a um número elevado de óbitos em indivíduos com malária vivax. Os custos sanitários provenientes do diagnóstico, do tratamento da malária vivax e dos eventos adversos graves advindos do uso de primaquina são elevados para o sistema de saúde, sendo observada a predominância dos custos relacionados às complicações ocorridas após o uso de primaquina, especialmente os atribuídos à hospitalização, indicando que entre os deficientes, os eventos adversos graves oneram mais o sistema público de saúde do que o diagnóstico e tratamento da malária vivax.

O custo médio da dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira pode ser considerado elevado na realidade brasileira, onde o orçamento do SUS destinado à vigilância, à prevenção e ao controle da malária nos anos de 2009, 2010 e 2011, correspondeu, respectivamente, aos seguintes valores: R\$ 24.110.000,00; R\$ 16.935.000 e R\$ 16.370.000 (MP 2014a).

O custo elevado da internação entre portadores da dG6PD também foi verificado em outro contexto. Avaliação econômica sobre o custo da deficiência entre recém-nascidos libaneses do sexo masculino identificou um custo de US\$ 1.450,00 por internação (Khneisser et al. 2007).

Outras perguntas de pesquisa para avaliações econômicas desenvolvidas no âmbito da malária têm sido mais frequentes, predominando os estudos realizados na África Subsaariana, na Ásia e na América do Sul. Como exemplo, White et al identificaram que o custo do diagnóstico de um caso de malária variou entre US\$ 0,34 e US\$ 9,34, o custo do tratamento de um caso de malária não complicada entre US\$ 2,36 e US\$ 23,65 e o custo de um caso de malária complicada entre US\$ 15,64 e US\$ 137,87 (White et al. 2011).

A ameaça à segurança dos portadores da dG6PD, devido ao uso da primaquina, impõe a discussão sobre a necessidade de se diagnosticar essa condição no âmbito da malária vivax (Domingo et al. 2013; Recht et al. 2014), tornando indispensável a identificação de estratégias diagnósticas custo-efetivas (Monteiro, Franca, et al. 2014; Monteiro, Val, et al. 2014; Peixoto et al. 2015).

Em virtude da limitação de recursos na área de saúde frente a cenários de avanços tecnológicos contínuos e com altos custos, o interesse em conhecer a eficiência de novas tecnologias em saúde vem crescendo e se tornando progressivamente parte do processo de decisão (Drummond & Nixon 2006; Soárez et al. 2014). Embora o Brasil não tenha forte tradição no uso de avaliações econômicas para subsidiar a tomada de decisão, nos últimos anos as políticas públicas têm encorajado a realização de estudos econômicos para orientar a incorporação de tecnologias no SUS, com destaque para Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, cujo objetivo é “maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade” (Elias & Araújo 2014; MS 2009).

A maior parte das avaliações econômicas utilizada nesse contexto é baseada em modelos de decisão que avaliam os custos e benefícios das estratégias em comparação, reproduzindo conjunturas

específicas a partir de informações e pressupostos conceituais e metodológicos, exigindo um conhecimento adequado sobre aspectos epidemiológicos e econômicos do problema de saúde em questão (Soárez et al. 2014). No âmbito da malária, dois estudos, baseados em modelos analíticos de decisão avaliaram uso de TR para o diagnóstico da malária no contexto amazônico e extra-amazônico brasileiro, fornecendo subsídios para tomada de decisão sobre a incorporação ou não de TR nos referidos cenários (Oliveira et al. 2010; Oliveira et al. 2012).

O presente estudo constitui, ainda, a primeira análise de custo-efetividade de estratégias baseadas nos principais TR para diagnosticar a dG6PD, disponíveis e factíveis em condições de campo, comparadas com a rotina sem o diagnóstico prévio da deficiência para a indicação da primaquina na Amazônia Brasileira. Os resultados indicam que a estratégia baseada na utilização do CS-G6PD é custo-efetiva, tanto para o desfecho “diagnóstico adequado da dG6PD”, cujas RCEI foram inferiores a 1% do PIB *per capita* da região, quanto para o desfecho “hospitalização evitada”, para o qual o CS-G6PD foi dominante.

Para o desfecho “cura da malária vivax”, a estratégia Rotina foi a mais eficiente, resultado bastante plausível uma vez que a Rotina utiliza a primaquina para todos os pacientes, reduzindo as recaídas em 50% quando comparado ao tratamento sem primaquina, além do esquema terapêutico utilizado na Rotina apresentar menor custo quando comparado ao utilizado nas outras estratégias, embora todos os esquemas apresentem baixo custo. Observa-se, no entanto, que além da estratégia CS-G6PD apresentar o menor custo, principalmente por reduzir os custos hospitalares, apresenta uma menor efetividade ao ser comparada a Rotina, que é mínima e observada apenas a partir da terceira casa decimal, demonstrando que a incorporação do TR, além de prover uma maior segurança aos

portadores da dG6PD, provavelmente não cause impactos negativos aos esforços de controle da malária vivax na Amazônia Brasileira.

A análise de custo-efetividade assumiu os valores de sensibilidade e de especificidade obtidos em estudos conduzidos em pacientes diagnosticados com malária (Brito et al. 2015; Osorio et al. 2014), que estimam menor acurácia dos TR avaliados quando comparados à acurácia estimada em estudos desenvolvidos na população geral. Isso ocorre, possivelmente, devido a uma maior quantidade de eritrócitos novos produzidos em decorrência da hemólise aguda provocada pela malária, uma vez que os eritrócitos novos apresentam maior atividade da enzima G6PD quando comparados às células maduras, podendo levar a resultados falsos negativos (Cappellini & Fiorelli 2008; Osorio et al. 2014). O estudo apresentado por Roca-Feltrer e colaboradores (2014), que avaliou a nova geração do CS-G6PD, demonstrou o aprimoramento na sensibilidade do CS-G6PD aplicado na população geral (Roca-Feltrer et al. 2014), o que também poderia ocorrer em indivíduos com malária, tornando a estratégia ainda mais custo-efetiva para diagnosticar e evitar a hospitalização. Recentemente, outro estudo desenvolvido no cenário africano identificou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 85,5% na população masculina residente em área endêmica para malária (Adu-Gyasi et al. 2015).

Quando foram testadas as incertezas concernentes aos parâmetros epidemiológicos e de custos por meio de análise de sensibilidade univariada, o desempenho da estratégia baseada no CS-G6PD não foi afetado de forma importante nos desfechos “caso diagnosticado adequadamente” e “hospitalização evitada”. As variações inferiores dos parâmetros sensibilidade do CS-G6PD e prevalência da dG6PD alteraram a relação de dominância da estratégia CS-G6PD para o desfecho hospitalização evitada, mas a estratégia manteve-se custo-efetiva.

A análise de sensibilidade univariada realizada com o valor dos serviços profissionais obtido por micro-custeio (R\$ 52,68) em substituição ao valor médio do componente da AIH relacionado ao referido serviço (R\$ 60,71), não modificou de forma importante as RCEI, indicando que o micro-custeio realizado para estimar os serviços profissionais prestados na assistência hospitalar foi preciso em relação ao valor da AIH, não superestimando os custos hospitalares em decorrência da doença. A comparação entre o micro-custeio e o valor pago pela AIH é uma contribuição inédita para a discussão de técnicas de custeio para custos de profissionais em cenários de atenção à malária na Amazônia Brasileira, com o potencial para subsidiar futuros estudos econômicos na área.

As curvas de aceitabilidade indicam que a probabilidade da estratégia baseada no CS-G6PD ser custo-efetiva é de aproximadamente 100%, para o diagnóstico adequado e a hospitalização evitada, a partir de apenas 10% do limiar de disposição a pagar. No caso do desfecho hospitalização evitada, quando a disposição a pagar é de R\$ 0,00, a probabilidade já supera os 90%, demonstrando que a variação estocástica e simultânea dos parâmetros epidemiológicos e de custos utilizados indica uma elevada probabilidade da estratégia CS-G6PD ser custo-efetiva, considerando as incertezas inerentes ao modelo analítico.

O estudo apresenta limitações como o fato de alguns parâmetros epidemiológicos e de custos procederem da casuística de um estado da Amazônia e serem extrapolados para toda a Amazônia Brasileira. A prevalência da dG6PD, os custos da nutrição hospitalar e os salários dos profissionais envolvidos com o TR foram generalizados a partir de dados do Estado do Amazonas. O número de hospitalizações e de óbitos apresentados foram calculados a partir da proporção de internações (94,29%) e de óbitos (2,86%) entre os portadores da dG6PD atendidos na FMT-HVD (FMT-HVD 2011),

portanto, ambas as proporções representam a realidade de um centro de referência que pode diferir do que ocorre em áreas remotas e municípios de pequeno porte da Amazônia Brasileira. Para este último cenário, a proporção de internações poderia ter sido superestimada e a de óbitos subestimada, dado que, além dos recursos em saúde serem escassos nessas localidades, elas apresentam problemas de acessibilidade aos serviços de saúde com moderada e alta densidade tecnológica. No entanto, a análise de sensibilidade que incluiu variações estimadas da prevalência da dG6PD, da proporção de hospitalização e de óbitos, do custo profissional para execução do TR e do custo da nutrição hospitalar para região, não demonstrou mudanças importantes nas RCEI.

No que diz respeito ao uso seguro de regimes terapêuticos baseados na utilização de uma 8-aminoquinolina para cura radical da malária vivax, a ausência de análises de custo-efetividade que comparam o uso de TR para o diagnóstico da dG6PD ao atual *status quo* onde a testagem prévia à prescrição da primaquina não é realizada, configura uma importante lacuna de conhecimento que dificulta a recomendação desses testes (von Seidlein et al. 2013; Domingo et al. 2013; Recht et al. 2014). O presente estudo é inédito e estimou uma relação de custo-efetividade bastante interessante e favorável à introdução do TR para a dG6PD na Amazônia Brasileira.

Considerando a estratégia CS-G6PD como a mais custo-efetiva e segura para os portadores da dG6PD, foram estimadas as consequências financeiras da adoção e difusão do CS-G6PD por meio da análise de impacto orçamentário. Os resultados estimam impactos orçamentários incrementais negativos para os três anos avaliados, indicando, de acordo com a diretriz brasileira para análise de impacto orçamentário, uma situação na qual a adoção da tecnologia promoveria uma economia monetária (Ferreira-Da-Silva et al. 2012).

As incertezas inerentes aos parâmetros usados no modelo

analítico não impactaram de forma importante os resultados. Os impactos orçamentários incrementais permaneceram negativos em todas as análises, exceto quando a análise variou os parâmetros de sensibilidade do CS-G6PD e prevalência da dG6PD, quando as análises de impacto orçamentário foram positivas, mas não superiores a R\$ 200 mil.

A gravidade do problema em discussão, onde portadores da dG6PD são expostos aos eventos adversos graves da primaquina, associada à responsabilidade constitucional do SUS de garantir assistência universal, integral e equânime, impõe a urgência de se identificar e adotar estratégias no PNCM que sejam seguras e eficientes e capazes de minimizar os riscos impostos pelo tratamento radical da malária vivax aos portadores da dG6PD.

Os resultados aqui apresentados fornecem informações relevantes, do ponto de vista da economia, que podem auxiliar a tomada de decisão na Saúde Pública a respeito do uso de TR para diagnosticar a dG6PD na Amazônia Brasileira.

7.0. CONCLUSÕES

A análise de custos estimou que a ocorrência de eventos adversos decorrentes do uso da primaquina em portadores dG6PD com malária causada pelo *P. vivax* é onerosa para o SUS, especialmente devido aos custos com a hospitalização, fortalecendo a discussão sobre a necessidade do diagnóstico prévio da dG6PD antes do uso de primaquina.

A análise de custo-efetividade estimou que a estratégia baseada no uso do TR CS-G6PD, antes da administração da primaquina, é eficiente para diagnosticar a dG6PD e evitar a hospitalização. Para a cura da malária vivax, as ações adotadas pela rotina constituíram a estratégia mais custo-efetiva, embora sua manutenção represente um risco à segurança dos portadores da dG6PD, o que a torna eticamente questionável.

A análise de impacto orçamentário estimou impactos orçamentários incrementais negativos, indicando que a estratégia baseada no uso do CS-G6PD faria um melhor uso dos recursos públicos.

Os resultados apresentados podem subsidiar a tomada de decisão quanto ao uso do CS-G6PD na rotina preconizada pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária na Amazônia Brasileira, tornando mais seguro o tratamento da malária vivax oferecido aos portadores da dG6PD nessa região.

8.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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:e0125796.
2. Alere™. Informação fornecida pela chefia de produtos usados em doenças crônicas. São Paulo: Dado não publicado; 2014.
3. Alonso PL et al. A research agenda for malaria eradication: drugs. *PLoS Med*. 2011 Jan;8(1):e1000402.
4. Anne C. Haddix; Steven M. Teutsch; Phaedra A. Shaffer DOD. Prevention effectiveness - a guide to decision analysis and economic evaluation. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1996.
5. 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*. Elsevier Inc.; 2014 Sep 28;(69).
6. Banco Central do Brasil (BC). Taxas de Câmbio [Internet]. 2015 [Acesso em 10/04/2015]. Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpesq.asp?id=txcotacao>
7. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. 2014. [Acesso em 20/011/2014]; Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
8. Batwala V, Magnussen P, Hansen KS, Nuwaha F. Cost-effectiveness of malaria microscopy and rapid diagnostic tests versus presumptive diagnosis: implications for malaria control in Uganda. *Malar J*. BioMed Central Ltd; 2011;10(1):372.
9. Beutler E, Duparc S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Oct;77(4):779–89.
10. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):16–24.
11. Bosman, A, Cunningham J. Proposal for an Evidence Review Group (ERG) on G6PD testing to support increased access to primaquine for

radical cure of *Plasmodium vivax* and for malaria chemoprophylaxis. Geneva; 2013 p. 9–13.

12. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis C a, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 7;138(1):W1–12.
13. Brito M, Peixoto HM, Monteiro WM, Oliveira MRF, Romero GS, Lacerda M. Acurácia do CareStart™ G6PD no âmbito da malária na Amazônia Brasileira. Artigo não publicado. 2015.
14. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):64–74.
15. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):564–94.
16. Chen IT, Aung T, Thant HNN, Sudhinaraset M, Kahn JG. Cost-effectiveness analysis of malaria rapid diagnostic test incentive schemes for informal private healthcare providers in Myanmar. *Malar J.* 2015;14.
17. Crowell V, Briëf OJ, Hardy D, Chitnis N, Maire N, Di Pasquale A, et al. Modeling the cost-effectiveness of mass screening and treatment for reducing *Plasmodium falciparum* malaria burden. *Malar J.* 2012;11:P19.
18. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HCW, van der Windt D a WM, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2002 Jul 3;2:9.
19. Domingo GJ, Satyagraha AW, Anvikar A, Baird K, Banccone G, Bansil P, et al. G6PD testing in support of treatment and elimination of malaria: recommendations for evaluation of G6PD tests. *Malar J.* 2013 Nov 4;12(1):391.
20. Drummond MF, Nixon J. Economic evaluation. 2006;47(6):456–62.
21. Elias FTS, Araújo DV. How health economic evaluation (HEE) contributes to decision-making in public health care: the case of Brazil. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw.* 2014;108:405–12.
22. Etim S, Ogbeche J. Household responses to malaria: illness perception, cost implications and treatment-seeking behavior of mothers in Calabar, Nigeria. *Malar J. BioMed Central Ltd;* 2014;13(Suppl 1):P102.

23. Eziefula AC, Gosling R, Hwang J, Hsiang MS, Bousema T, von Seidlein L, et al. Rationale for short course primaquine in Africa to interrupt malaria transmission. *Malar J.* 2012 Jan;11:360.
24. Fernando SD, Karunaweera ND, Fernando WP, Attanayake N, Wickremasinghe a R. A cost analysis of the use of the rapid, whole-blood, immunochromatographic P.f/P.v assay for the diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria in a rural area of Sri Lanka. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004 Jan;98(1):5–13.
25. Ferreira ACS, Suárez-Mutis MC, Campos MR, de Castro CGSO. Primary health care in municipalities at high risk for malaria. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(6):1281–8.
26. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, D'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública.* 2012. p. 1223–38.
27. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT/HVD). Rotinas da Malária. Manaus; 2014.
28. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). Bando de dados: deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (2009 - 2011). Manaus: Banco de dados; 2011a.
29. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). Custos com a nutrição hospitalar. Manaus, Brasil; 2011b.
30. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). Relação de compras de insumos laboratoriais. Manaus: Dado não publicado; 2013.
31. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra C a, et al. A Long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Sep;6(9):e1814.
32. Hanson K, Kikumbih N, Armstrong Schellenberg J, Mponda H, Nathan R, Lake S, et al. Cost-effectiveness of social marketing of insecticide-treated nets for malaria control in the United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ.* 2003;81(02):269–76.
33. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri O, Gething PW, Dewi M, et al. G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map. *PLoS Med.* 2012 Jan;9(11):e1001339.

34. Kahn M, Larue N, Bansil P, Kalnoky M, McGray S, Domingo GJ. Cryopreservation of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity inside red blood cells: developing a specimen repository in support of development and evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency tests. *Malar J.* 2013 Aug 20;12(1):286.
35. Khneisser I, Adib SM, Loiselet J, Megarbane A. Cost-benefit analysis of G6PD screening in lebanese newborn males. *J Med Liban.* 2007;55(3):129–32.
36. 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 Jan;6(12):e28357.
37. Kondrashin A, Baranova AM, Ashley E a, Recht J, White NJ, Sergiev VP. Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past. *Malar J.* 2014 Jan;13(1):51.
38. Kyaw S, Drake T, Ruangveerayuth R, Chierakul W, White NJ, Newton PN, et al. Cost of treating inpatient falciparum malaria on the Thai-Myanmar border. *Malar J.* 2014;13(1):416.
39. Lacerda MVG, Fragoso SCP, Alecrim MGC, Alexandre M a a, Magalhães BML, Siqueira AM, et al. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill? *Clin Infect Dis.* 2012 Oct;55(8):e67–74.
40. 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 Jul 28;91(4):854–61.
41. 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 Mar 22;383(9922):1049–58.
42. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can.* 1998;19(4):170–6.
43. Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM, von Seidlein L, Mokuolu O a, Nansumba M, et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ.* 2011;89(January):504–12.

44. Macauley C. Aggressive active case detection: a malaria control strategy based on the Brazilian model. *Soc Sci Med.* 2005 Feb;60(3):563–73.
45. Marshall D a., Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, MacLeod S, Manti O, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(6):477–95.
46. Massad E, Behrens BC, Coutinho F a B, Behrens RH. Cost risk benefit analysis to support chemoprophylaxis policy for travellers to malaria endemic countries. *Malar J.* 2011;10(1):130.
47. Mauskopf J a, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Heal.* 2007;10(5):336–47.
48. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº. 2.690, de 05 de novembro de 2009. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde. [Acesso em 17/05/2015]; Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2690_05_11_2009.html
49. Ministério da Saúde (MS). Diretrizes metodológica: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília; 2014a.
50. Ministério da Saúde (MS). Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
51. Ministério da Saúde (MS). Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária. 1st ed. Ministério da Saúde. Brasília; 2005.
52. Ministério da Saúde (MS). Situação epidemiológica da malária na Região Amazônica [Internet]. 2014b. [Acesso em 20/12/2014]; Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/malaria/11346-situacao-epidemiologica-dados>
53. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão (MP). Orçamento Federal [Internet]. 2014a. [Acesso em 20/12/2014]; Disponível em: http://www.orcamentofederal.gov.br/orcamentos-anuais/orcamento-2010/orcamentos_anuais_view?anoOrc=2010
54. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão (MP). Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor [Internet]. 2014b. [Acesso em 20/12/2014]; Disponível em:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtm

55. Minucci A, Moradkhani K, Jing M, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Blood Cells, Molecules and diseases glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the “ old ” and update of the new mutations. *Blood Cells, Mol Dis.* Elsevier Inc. 2012;48(3):154–65.
56. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz ALM, Brito M, Peixoto HM, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J.* 2014 Jan 27;13(4):70.
57. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014 Aug 19;109(5):553–68.
58. Moorthy VS, Hutubessy R, Newman RD, Hombach J. Decision-making on malaria vaccine introduction: The role of cost-effectiveness analyses. *Bull World Health Organ.* 2012;90(May):864–6.
59. Oliveira MRF de, Gomes A de C, Toscano CM. QUADAS and STARD: evaluating the quality of diagnostic accuracy studies. *Rev Saúde Pública.* 2011 Apr;45(2):416–22.
60. Oliveira MRF, de Castro Gomes A, Toscano CM. Cost effectiveness of OptiMal® rapid diagnostic test for malaria in remote areas of the Amazon Region, Brazil. *Malar J.* 2010 Jan;9(1):277.
61. Oliveira MRF, Giozza SP, Peixoto HM, Romero G a S. Cost-effectiveness of diagnostic for malaria in Extra-Amazon Region, Brazil. *Malar J.* 2012 Jan;11:390.
62. Oliveira MRF. Análise de custo-efetividade de teste rápido para o diagnóstico de casos novos de malária em doze municípios endêmicos do Estado do Pará. Universidade de São Paulo (USP); 2009. p. 1–216.
63. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MVG, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J.* 2010 Jan;9:115.
64. 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.* 2014 Nov 10;

65. Peixoto HM, Brito MA, Romero GA, Monteiro WM, de Lacerda MV, de Oliveira MRF. G6PD deficiency in male individuals infected by *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: a cost study. *Malar J.* 2015; Mach 14:1–9.
66. Peixoto HM, de Oliveira MRF, Romero GAS. Serological diagnosis of canine visceral leishmaniasis in Brazil: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Heal.* 2015 Nov 18;20(00):334–52.
67. Phillips M, Mills A, Dye C. Directrices para el Analisis del costo-Eficacia de la lucha atnivectorial. WHO. Genebra; 1996.
68. Programme HD, Niwa S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ.* 1989 Jan;67(6):601–11.
69. Ramos Júnior WM, Sardinha JF, Costa MR, Santana MS, Alecrim MG, Lacerda MV. Clinical aspects of hemolysis in patients with *P. vivax* malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. *Brazilian J Infect Dis.* 2010 Aug;14(4):410–2.
70. Recht J, Ashley E, White N. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. WHO. Geneva; 2014.
71. Rice DP. Cost of illness studies: what is good about them? *Inj Prev.* 2000;6:177–9.
72. Roca-Feltre 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 Jan;9(12):e116143.
73. Santana MS, Monteiro WM, Siqueira AM, Costa MF, Sampaio V, Lacerda M V, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants are associated with reduced susceptibility to malaria in the Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013 May;107(5):301–6.
74. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* Schulz et al; 2010 Aug;63(8):834–40.
75. Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES/AM). Tabela de Vencimentos e Gratificação de Saúde. Manaus: Dado não publicado; 2011.

76. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Relação de compras de medicamentos para malária. Brasília: Dado não publicado; 2011.
77. Seo MK, Baker P, Ngo KN-L. Cost-effectiveness analysis of vaccinating children in Malawi with RTS,S vaccines in comparison with long-lasting insecticide-treated nets. *Malar J.* 2014;13(1):66.
78. Sherman Folland, Allen C. Goodman MS. *A Economia da Saúde*. 5th ed. Porto Alegre: Bookman; 2008.
79. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2014. [Acesso em 21/02/2014]; Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
80. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) [Internet]. 2014. [Acesso em 15/03/2014]; Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/malaria/bases/malabrnet.def>
81. Sistema de Informação de Insumos Estratégicos (SIES) [Internet]. 2014. [Acesso em 20/02/2014]; Disponível em: <http://portalweb04.saude.gov.br/sies/>
82. Sistema de informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária) [Internet]. 2014. [Acesso em 20/04/2014]; Disponível em: http://portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria/default.asp
83. Sistema de Informação Hospitalar Descentralizados (SIH/SUS) [Internet]. 2014. [Acesso em 20/011/2014]; Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/SIHD/>
84. Smith Paintain L, Awini E, Addei S, Kukula V, Nikoi C, Sarpong D, et al. Evaluation of a universal long-lasting insecticidal net (LLIN) distribution campaign in Ghana: cost effectiveness of distribution and hang-up activities. *Malar J.* 2014;13(1):71.
85. Soárez PC De, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Cien Saude Colet.* 2014;19:4209–22.
86. St John A, Price CP. Economic Evidence and Point-of-Care Testing. *Clin Biochem Rev.* 2013 Aug;34(2):61–74.
87. Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia (SUDAM). *Amazônia Legal*. [Internet]. 2014. [Acesso em 19/05/2014]; Disponível

em: <http://www.sudam.gov.br/amazonia-legal/demografia/50-amazonialegal>

88. Tatem AJ, Smith DL, Gething PW, Kabaria CW, Snow RW, Hay SI. Ranking of elimination feasibility between malaria-endemic countries. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1579–91.
89. Tediosi F, Maire N, Penny M, Studer A, Smith T a. Simulation of the cost-effectiveness of malaria vaccines. *Malar J*. 2009;8:127.
90. Tinley KE, Loughlin AM, Jepson A, Barnett ED. Evaluation of a rapid qualitative enzyme chromatographic test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Feb;82(2):210–4.
91. Vitor-Silva S, Reyes-Lecca RC, Pinheiro TR a, Lacerda MVG. Malaria is associated with poor school performance in an endemic area of the Brazilian Amazon. *Malar J*. 2009 Jan;8:230.
92. Von Fricken ME, Weppelmann T, Eaton WT, Masse R, Beau de Rochars MVE, Okech B. Performance of the CareStart Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Rapid Diagnostic Test in Gressier, Haiti. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Jul 2;91(1):77–80.
93. Von Seidlein L, Auburn S, Espino F, Shanks D, Cheng Q, McCarthy J, et al. Review of key knowledge gaps in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency detection with regard to the safe clinical deployment of 8-aminoquinoline treatment regimens: a workshop report. *Malar J*. 2013 Jan;12:112.
94. Walker D, Kumaranayake L. Allowing for differential timing in cost analyses: discounting and annualization. *Health Policy Plan*. 2002 Mar;17(1):112–8.
95. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA*. 1996 Oct 16;276(15):1253–8.
96. Wells TNC, Burrows JN, Baird JK. Targeting the hypnozoite reservoir of *Plasmodium vivax*: the hidden obstacle to malaria elimination. *Trends Parasitol*. 2010 Mar;26(3):145–51.
97. White MT, Conteh L, Cibulskis R, Ghani AC. Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions: a systematic review. *Malar J*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;10(1):337.
98. White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J*. 2011 Jan;10(1):297.

99. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529–36.
100. World Health Organization (WHO). *From malaria control to malaria elimination: a manual for elimination scenario planning.* Geneva; 2014.
101. World Health Organization (WHO). *Malaria Light Microscopy - creating a culture of quality.* WHO. Kuala Lumpur: WHO; 2005.
102. World Health Organization (WHO). *World malaria report.* Nature. Geneva; 2013.

10.0. APÊNDICES

Apêndice 1

Tabela Suplementar 1: Estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2009.

UF	(A) Total de exames (ambos os sexos)	(B) Proporção de homens (amostra)	(C) Nº de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa $C = B \cdot A$	(D) Nº de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa $D = C \cdot 0,045$	(E) Proporção de indivíduos identificados por demanda ativa (DA)	(F) Nº de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa (DA) $F = C \cdot E$	(G) Nº de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa (DA) $G = F \cdot 0,045$
AC	497.193	0,57	281.659	12.675	0,8652	243.695	10.966
AM	1.020.878	0,60	609.503	27.428	0,6179	376.642	16.949
AP	85.337	0,63	53.524	2.409	0,2750	14.719	662
MA	102.000	0,71	71.955	3.238	0,6862	49.378	2.222
MT	15.046	0,73	10.947	493	0,2593	2.839	128
PA	454.900	0,63	286.098	12.874	0,4016	114.908	5.171
RO	277.287	0,66	182.043	8.192	0,1097	19.972	899
RR	165.109	0,61	100.308	4.514	0,5600	56.174	2.528
TO	964	0,71	688	31	0,2147	148	7
Total	2.557.925		1.596.725	71.853		878.473	39.531

Apêndice 2

Tabela Suplementar 2: Estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2010.

UF	(A) Total de exames (ambos os sexos)	(B) Proporção de homens (amostra)	(C) N ^o de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa $C = B \cdot A$	(D) N ^o de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa $D = C \cdot 0,045$	(E) Proporção de indivíduos identificados por demanda ativa (DA)	(F) N ^o de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa (DA) $F = C \cdot E$	(G) N ^o de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa (DA) $G = F \cdot 0,045$
AC	554.604	0,57	314.049	14.132	0,8586	269.658	12.135
AM	980.289	0,60	584.081	26.284	0,6489	379.002	17.055
AP	79.042	0,64	50.211	2.260	0,2157	10.833	487
MA	77.332	0,70	54.263	2.442	0,7051	38.263	1.722
MT	12.750	0,73	9.299	418	0,2805	2.608	117
PA	522.948	0,62	323.402	14.553	0,3372	109.052	4.907
RO	261.885	0,66	172.880	7.780	0,1150	19.879	895
RR	221.001	0,61	134.829	6.067	0,5516	74.372	3.347
TO	814	0,86	699	31	0,2027	142	6
Total	2.710.665		1.643.714	73.967		903.808	40.671

Apêndice 3

Tabela Suplementar 3: Estimativas relacionadas aos indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2011.

UF	(A) Total de exames (ambos os sexos)	(B) Proporção de homens (amostra)	(C) Nº de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa $C = B \cdot A$	(D) Nº de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa $D = C \cdot 0,045$	(E) Proporção de indivíduos identificados por demanda ativa (DA)	(F) Nº de indivíduos do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa (DA) $F = C \cdot E$	(G) Nº de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa (DA) $G = F \cdot 0,045$
AC	522.618	0,57	296.179	13.328	0,87	258.316	11.624
AM	963.490	0,69	663.173	29.843	0,64	423.453	19.055
AP	97.790	0,59	58.085	2.614	0,27	15.595	702
MA	81.993	0,61	49.722	2.238	0,68	33.890	1.525
MT	12.575	0,72	9.004	405	0,38	3.456	156
PA	592.775	0,75	442.011	19.891	0,33	145.716	6.557
RO	223.801	0,65	146.021	6.571	0,13	18.805	846
RR	186.327	0,63	117.024	5.266	0,59	68.712	3.092
TO	960	0,62	591	27	0,34	203	9
Total			1.781.812	80.182		968.145	43.567

Apêndice 4

Tabela Suplementar 4: Estimativas dos portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com *P. vivax*, que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira, 2009.

UF	(A) Nº de casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino	(B) Nº de indivíduos do sexo masculino com dG6PD entre os diagnosticados com <i>P. vivax</i> $B=A*0,045$	(C) Nº de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina $C=B*0,9429$	(D) Nº de óbitos atribuído ao uso da primaquina em portadores da dG6PD do sexo masculino $D=C*0,0286$
AC	13.404	603	569	16
AM	48.221	2.170	2.046	59
AP	7.802	351	331	9
MA	3.231	145	137	4
MT	1.935	87	82	2
PA	48.693	2.191	2.066	59
RO	23.879	1.075	1.013	29
RR	8.174	368	347	10
TO	74	3	3	0
Total	155.413	6.994	6.594	189

Apêndice 5

Tabela Suplementar 5: Estimativas de portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com *P. vivax*, que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira, 2010.

UF	(A) Nº de casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino	(B) Nº de indivíduos do sexo masculino com dG6PD entre os diagnosticados com <i>P. vivax</i> B= A*0,045	(C) Nº de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina C= B*0,9429	(D) Nº de óbitos atribuído ao uso da primaquina em portadores da dG6PD do sexo masculino D= C*0,0286
AC	18.031	811	765	22
AM	38.466	1.731	1.632	47
AP	7645	344	324	9
MA	2.262	102	96	3
MT	1.315	59	56	2
PA	68.504	3.083	2.907	83
RO	25.606	1.152	1.086	31
RR	11.665	525	495	14
TO	65	3	3	0
Total	173.559	7.810	7.364	211

Apêndice 6

Tabela Suplementar 6: Estimativas dos portadores da dG6PD do sexo masculino que foram diagnosticados com *P. vivax*, que necessitaram de internação e que foram a óbito na Amazônia Brasileira, 2011.

UF	(A) Nº de casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino	(B) Nº de indivíduos do sexo masculino com dG6PD entre os diagnosticados com <i>P. vivax</i> B= A*0,045	(C) Nº de indivíduos do sexo masculino internados com dG6PD após tratamento com primaquina C= B*0,9429	(D) Nº de óbitos atribuído ao uso da primaquina em portadores da dG6PD do sexo masculino D= C*0,0286
AC	11.035	497	468	13
AM	32.959	1.483	1.398	40
AP	8.903	401	378	11
MA	2.167	98	92	3
MT	905	41	38	1
PA	60.086	2.704	2.549	73
RO	18.414	829	781	22
RR	7.292	328	309	9
TO	42	2	2	0
Total	141.803	6.381	6.017	172

Apêndice 7

Tabela Suplementar 7: Número de municípios e de unidades diagnosticadoras que identificaram casos de malária vivax na Amazônia Brasileira, 2009, 2010 e 2011.

UF	Nº de municípios que notificaram casos de malária vivax			Nº de unidades que diagnosticaram casos de malária vivax		
	2009	2010	2011	2009	2010	2011
AC	20	22	21	40	51	50
MA	148	150	123	487	436	349
AM	62	61	61	155	160	156
RR	15	15	15	153	162	141
TO	19	16	11	19	17	14
MT	59	47	51	80	72	77
RO	51	52	47	207	222	206
AP	16	15	15	68	69	68
PA	134	133	128	605	608	578
Total	524	511	472	1814	1797	1639

Apêndice 8

Tabela suplementar 8: Casos de malária vivax na Amazônia Brasileira em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a Unidade Federada e a faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2009.

	AC		AM		AP		MA		MT	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	93	0,69	249	0,52	48	0,62	17	0,53	5	0,26
6 a 11 meses	168	1,25	393	0,82	43	0,55	13	0,40	10	0,52
1 a 2 anos	983	7,33	2.524	5,23	245	3,14	58	1,80	47	2,43
3 a 6 anos	1.698	12,70	4.979	10,30	515	6,60	108	3,34	96	4,96
7 a 11 anos	2.007	15,00	5.642	11,70	825	10,60	220	6,81	148	7,65
12 a 14 anos	1.146	8,55	3.170	6,57	504	6,46	145	4,49	99	5,12
15 anos ou mais	7.309	54,50	31.259	64,80	5.622	72,10	2670	82,60	1530	79,10
Total	13.404	100	48.216	100	7.802	100	3231	100	1935	100
Excluídos	0	0	5	-	0	-	0	-	0	-
	PA		RO		RR		TO		Total (9 Estados)	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	499	1,02	82	0,34	51	0,62	0	0,00	1.044	0,67
6 a 11 meses	710	1,46	82	0,34	73	0,89	0	0,00	1.492	0,96
1 a 2 anos	2.932	6,02	480	2,01	422	5,16	2	2,70	7.693	4,95
3 a 6 anos	5.351	11,00	1.253	5,25	924	11,3	2	2,70	14.926	9,60
7 a 11 anos	5.351	11,00	1.854	7,76	1.039	12,7	4	5,41	17.090	11,00
12 a 14 anos	3.001	6,16	1.475	6,18	568	6,95	5	6,76	10.113	6,51
15 anos ou mais	30.846	63,40	18.651	78,10	5.094	62,30	61	82,40	103.042	66,30
Total	48.690	100	23.877	100	8.171	100	74	100	155.400	100
Excluídos	3	-	2	-	3	-	0	-	13	-

Apêndice 9

Tabela suplementar 9: Casos de malária vivax na Amazônia Brasileira em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a Unidade Federada e a faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2010.

	AC		AM		AP		MA		MT	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	59	0,33	177	0,46	29	0,38	10	0,44	4	0,30
6 a 11 meses	85	0,47	273	0,71	34	0,44	2	0,09	3	0,23
1 a 2 anos	1.026	5,69	1.986	5,17	219	2,86	27	1,19	10	0,76
3 a 6 anos	1.938	10,80	3.789	9,85	459	6,00	90	3,98	35	2,66
7 a 11 anos	2.670	14,80	4.389	11,41	703	9,20	111	4,91	52	3,95
12 a 14 anos	1.680	9,32	2.468	6,42	549	7,18	88	3,89	60	4,56
15 anos ou mais	10.567	58,60	25.369	65,98	5.652	73,90	1.934	85,5	1.151	87,50
Total	18.025	100	38.451	100	7.645	100	2.262	100	1.315	100
Excluídos	6	-	15	-	0	-	0	-	0	-
	PA		RO		RR		TO		Total (9 Estados)	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	519	0,76	69	0,27	77	0,66	1	1,54	945	0,54
6 a 11 meses	718	1,05	77	0,30	88	0,75	0	0,00	1.280	0,74
1 a 2 anos	3.984	5,82	443	1,73	532	4,56	0	0,00	8.227	4,74
3 a 6 anos	7.572	11,10	1.078	4,21	1.202	10,30	1	1,54	16.164	9,31
7 a 11 anos	7.742	11,30	1.673	6,53	1.347	11,50	3	4,62	18.690	10,80
12 a 14 anos	4.516	6,59	1.486	5,80	878	7,53	3	4,62	11.728	6,76
15 anos ou mais	43.451	63,40	20.779	81,20	7.541	64,60	57	87,70	116.501	67,10
Total	68.502	100	25.605	100	11.665	100	65	100	173.535	100
Excluídos	2	-	1	-	0	-	0	-	24	-

Apêndice 10

Tabela suplementar 10: Casos de malária vivax na Amazônia Brasileira em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a Unidade Federada e a faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2011.

	AC		AM		AP		MA		MT	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	30	0,27	181	0,55	49	0,55	17	0,78	2	0,22
6 a 11 meses	45	0,41	260	0,79	36	0,40	3	0,14	2	0,22
1 a 2 anos	614	5,56	1.548	4,70	243	2,73	25	1,15	8	0,88
3 a 6 anos	1.259	11,40	3.114	9,45	569	6,39	82	3,78	23	2,54
7 a 11 anos	1.683	15,30	3.626	11,00	846	9,50	116	5,35	38	4,20
12 a 14 anos	973	8,82	2.165	6,57	628	7,06	107	4,94	31	3,43
15 anos ou mais	6.430	58,30	22.063	66,9	6.531	73,37	1.817	83,80	801	88,50
Total	11.034	100	32.957	100	8.902	100	2.167	100	905	100
Excluídos	1	-	2	-	1	-	0	-	0	-
	PA		RO		RR		TO		Total (9 Estados)	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	555	0,92	69	0,37	40	0,55	1	2,38	944	0,67
6 a 11 meses	692	1,15	55	0,30	78	1,07	0	0,00	1.171	0,83
1 a 2 anos	3.145	5,23	269	1,46	393	5,39	1	2,38	6.246	4,41
3 a 6 anos	6.285	10,50	734	3,99	771	10,60	4	9,52	12.841	9,06
7 a 11 anos	6.904	11,50	1.126	6,12	754	10,30	0	0,00	15.093	10,64
12 a 14 anos	3.954	6,58	1.008	5,47	470	6,45	0	0,00	9.336	6,58
15 anos ou mais	38.547	64,20	15.152	82,30	4.784	65,60	36	85,70	96.161	67,82
Total	60.082	100	18.413	100	7.290	100	42	100	141.792	100
Excluídos	4	-	1	-	2	-	0	-	11	0

Apêndice 11

Tabela suplementar 11: Custo do exame da gota espessa em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) Valores de referência para um exame¹ caso-base/variações	(B) Exames realizados²	(C) Custo Caso-base/ variação C = A * B
2009	2,26/0,47-3,47	71.853	162.480,34 /33.627,03 - 249.522,61
2010	2,36/0,49-3,62	73.967	174.473,67/36.103,36 - 267.938,53
2011	2,50/0,52 -3,84	80.182	200.285,47/41.445,84 - 307.584,41

1 - Para o caso-base foi utilizado o custo para a detecção passiva apresentado por Macauley (2005). Para a variação inferior foram considerados os custos descritos por Oliveira (2010) e para variação superior o custo da detecção global apresentado por Macauley (2005). Os valores identificados foram convertidos em reais e ajustados, de acordo com o IPCA, para os anos em avaliação.

2 - Baseado na estimativa do número de portadores da dG6PD do sexo masculino que realizaram exame de gota espessa na Amazônia Brasileira.

Apêndice 12

Tabela suplementar 12: Custo do microscópio em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) Valor de um microscópio ¹ (R\$)	(B) Valor anualizado ² Caso-base - variação (R\$)	(C) Nº de microscópios ³	(D) Custo ⁴ Caso-base/ variação ⁵ D = B*C*0,045
2009	12.481,04	1.202,41	1814	98.152,91/78.522,33 – 117.783,5
2010	13.018,97	1.254,24	1797	101.423,81 / 81.139,05 -121.708,57
2011	13.787,09	1.328,24	1639	97.964,05 / 78.371,24 - 117.556,87

1 - Valor de referência obtido na literatura e ajustado de acordo com o IPCA para os anos em avaliação.

2 - O custo anual do equipamento, para o caso-base, foi calculado para o tempo de uso estimado de 15 anos.

3 - Estimado a partir do número de unidades notificadores localizadas em municípios que notificaram casos de malária vivax em homens.

4 - Custo ponderado pela prevalência da dG6PD (4,5%).

5 – Variação correspondente a ± 20% do valor do caso-base.

Apêndice 13

Tabela suplementar 13: Custo da manutenção do microscópio em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) Valor de uma manutenção anual ¹ (R\$)	(B) Nº de microscópios ²	(C) Custo ³ (R\$) Caso-base/ variação $C = A * B * 0,045$
2009	91,28	1814	7.450,97 / 8.941,17 - 5.960,78
2010	95,21	1797	7.699,27 / 6.159,42 - 9.239,13
2011	100,83	1639	7.436,64 / 5.949,31 - 8.923,96

1 - Valor de referência obtido na literatura e ajustado de acordo com o IPCA para os anos em avaliação.

2 - Estimado a partir do número de unidades notificadores localizadas em municípios que notificaram casos de malária vivax em homens.

3 - Custo ponderado pela prevalência da dG6PD (4,5%).

Apêndice 14

Tabela suplementar 14: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009.

UF	Prevalência de malária em homens	(A1) Número de Casos/ <i>P. vivax</i> / masculino	(B1) Número de teste/dia ¹	(C1) Número de Teste/mês C1= B1 * 21	(D1) Número de teste/ano D1=C1 * 12	(E1) Estimativa profissional para o total de testes/ano E1= A1/D1	(F1) Salário anual por estrato F1= salário mensal ² * E1 * 13 * 0,045
AC	4,76	281.659	20	420	5040	55,88	39.873,75
MA	4,49	71.955	20	420	5040	14,28	10.186,56
AM	7,91	609.503	20	420	5040	120,93	86.285,94
RR	8,15	100.308	20	420	5040	19,90	14.200,41
TO	10,76	688	20	420	5040	0,14	97,36
MT	17,68	10.947	20	420	5040	2,17	1.549,80
RO	13,12	182.043	20	420	5040	36,12	25.771,41
AP	14,58	53.524	20	420	5040	10,62	7.577,21
PA	17,02	286.098	20	420	5040	56,77	40.502,28
Total 1 – salário dos microscopistas							226.044,72

(Continuação)

Tabela suplementar 14: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009

UF	Prevalência de malária em homens	(A2) Número de Casos/ P vivax por DA/ masculino	(B2) Número de teste/dia ¹	(C2) Número de Teste/mês C2= B2 * 21	(D2) Número de teste/ano D2=C2 * 12	(E2) Estimativa profissional para o total de testes/ano E2= A2/D2	(F2) Salário anual por estrato F2= salário mensal ² * E2 * 13 * 0,045
AC	4,76	243.695	20	420	5040	48,35	34.499,30
MA	4,49	49.378	20	420	5040	9,80	6.990,28
AM	7,91	376.642	20	420	5040	74,73	53.320,27
RR	8,15	56.174	20	420	5040	11,15	7.952,40
TO	10,76	148	20	420	5040	0,03	20,91
MT	17,68	2.839	20	420	5040	0,56	401,92
RO	13,12	19.972	20	420	5040	3,96	2.827,46
AP	14,58	14.719	20	420	5040	2,92	2.083,67
PA	17,02	114.908	20	420	5040	22,80	16.267,25
Total 2 – Salário do ACS							124.363,45
Salário salarial (Total 1 + Total 2): 350.408,17							

1. Número de testes realizados por dia, estimado a partir da prevalência da malária.

2. Salário mensal do microscopista e do agente de saúde (considerando ambos pertencentes à carreira de nível auxiliar) em 2009 de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (R\$1.219,66).

Apêndice 15

Tabela suplementar 15: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2010.

UF	Prevalência de malária em homens	(A1) Número de Casos/ P vivax/ masculino	(B1) Número de teste/dia ¹	(C1) Número de Teste/mês C1= B1 * 21	(D1) Número de teste/ano D1=C1 * 12	(E1) Estimativa profissional para o total de testes/ano E1= A1/D1	(F1) Salário anual por estrato F1= salário mensal ² * E1 *
AC	5,74	314.049	20	420	5040	62,31	46.797,55
MA	4,17	54.263	20	420	5040	10,77	8.085,91
AM	6,59	584.081	20	420	5040	115,89	87.036,11
RR	8,65	134.829	20	420	5040	26,75	20.091,42
TO	9,30	699	20	420	5040	0,14	104,14
MT	14,14	9.299	20	420	5040	1,85	1.385,68
RO	14,81	172.880	20	420	5040	34,30	25.761,53
AP	15,23	50.211	20	420	5040	9,96	7.482,19
PA	21,18	323.402	21	441	5292	61,11	45.896,46
Total 1 – salário dos microscopistas							242.640,98

(Continuação)

Tabela suplementar 15: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2010.

UF	Prevalência de malária em homens	(A2) Número de Casos/ P vivax por DA/ masculino	(B2) Número de teste/dia ¹	(C2) Número de Teste/mês C2= B2 * 21	(D2) Número de teste/ano D2=C2 * 12	(E2) Estimativa profissional para o total de testes/ano E2= A2/D2	(F2) Salário anual por estrato F2= salário mensal ² * E2 * 13 * 0,045
AC	5,74	269.658	20	420	5040	53,50	40.182,65
MA	4,17	38.263	20	420	5040	7,59	5.701,71
AM	6,59	379.002	20	420	5040	75,20	56.476,41
RR	8,65	74.372	20	420	5040	14,76	11.082,41
TO	9,30	142	20	420	5040	0,03	21,11
MT	14,14	2.608	20	420	5040	0,52	388,64
RO	14,81	19.879	20	420	5040	3,94	2.962,30
AP	15,23	10.833	20	420	5040	2,15	1.614,27
PA	21,18	10.9052	21	441	5292	20,61	15.476,45
Total 2 – Salário do ACS							133.905,97
Salário salarial (Total 1 + Total 2): 376.546,95							

1. Número de testes realizados por dia, estimado a partir da prevalência da malária.

2. Salário mensal do microscopista e do agente de saúde (considerando ambos pertencentes à carreira de nível auxiliar) em 2010 de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (R\$ 1.283,81).

Apêndice 16

Tabela suplementar 16: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2011.

UF	Prevalência de malária em homens	(A1) Número de Casos/ P vivax/ masculino	(B1) Número de teste/dia ¹	(C1) Número de Teste/mês C1= B1 * 21	(D1) Número de teste/ano D1=C1 * 12	(E1) Estimativa profissional para o total de testes/ano E1= A1/D1	(F1) Salário anual por estrato F1= salário mensal ² * E1 * 13 * 0,045
AC	3,73	296.179	20	420	5040	58,77	47665,7364
MA	4,36	49.722	20	420	5040	9,87	8.002,08
AM	4,97	663.173	20	420	5040	131,58	106.728,05
RR	6,23	117.024	20	420	5040	23,22	18.833,31
TO	7,11	591	20	420	5040	0,12	95,13
MT	10,05	9.004	20	420	5040	1,79	1.449,11
RO	12,61	146.021	20	420	5040	28,97	23.499,95
AP	15,33	58.085	20	420	5040	11,52	9.347,99
PA	13,59	442.011	20	420	5040	87,70	71.135,27
Total 1 – salário dos microscopistas							286.756,63

(Continuação)

Tabela suplementar 16: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2011.

UF	Prevalência de malária em homens	(A2) Número de Casos/ P vivax por DA/ masculino	(B2) Número de teste/dia ¹	(C2) Número de Teste/mês C2= B2 * 21	(D2) Número de teste/ano D2=C2 * 12	(E2) Estimativa profissional para o total de testes/ano E2= A2/D2	(F2) Salário anual por estrato F2= salário mensal ² * E2 * 13 * 0,045
AC	3,73	258.316	20	420	5040	51,25	41.572,11
MA	4,36	33.890	20	420	5040	6,72	5.454,08
AM	4,97	423.453	20	420	5040	84,02	68.148,63
RR	6,23	68.712	20	420	5040	13,63	11.058,23
TO	7,11	203	20	420	5040	0,04	32,69
MT	10,05	3.456	20	420	5040	0,69	556,19
RO	12,61	18.805	20	420	5040	3,73	3.026,35
AP	15,33	15.595	20	420	5040	3,09	2.509,71
PA	13,59	145.716	20	420	5040	28,91	23.450,83
Total 2 – Salário do ACS							155.808,82
Salário salarial em 2011 (Total 1 + Total 2): 442.565,45							

1. Número de testes realizados por dia, estimado a partir da prevalência da malária.

2. Salário mensal do microscopista e do agente de saúde (considerando ambos pertencentes à carreira de nível auxiliar) em 2011 de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (R\$1.386,52).

Apêndice 17

Tabela suplementar 17: Custo da capacitação anual do microscopista, ponderado pela proporção de portadores da dG6PD do sexo masculino infectados pelo *P. vivax* na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) Custo de um treinamento anual ¹ caso-base (R\$)	(B) Número de capacitações ²	(C) Custo total ³ (R\$) C = A * E* 0,045
2009	27.431,62	524	646.837,69 / 517.470,15 - 776.205,22
2010	28.613,93	511	657.977,24 / 526.381,80 - 789.572,69
2011	30.302,15	472	643.617,63 / 514.894,11- 772.341,16

1. Os valores apresentados no caso-base. Os valores identificados foram convertidos em reais e ajustados, de acordo com o IPCA, para os anos em avaliação.

2. Número estimado a partir do total de municípios que notificaram casos de malária vivax em homens.

3. Custo ponderado pela prevalência da dG6PD (4,5%).

Apêndice 18

Tabela suplementar 18: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2009.

Faixa etária ¹	(A) Proporção de casos ²	(B) Quantidade de comprimidos ³ / indivíduo (primaquina)	(C) Custo unitário (comp. de primaquina)	(D) Quantidade de comprimidos ³ /indivíduo (cloroquina)	(E) Custo unitário da cloroquina	(F) Custo por esquema $F = (B \cdot C) + (D \cdot E)$	(G) Custo final ponderando $G = (F \cdot A)$
Menos de 6 meses	0,0074	0	0,0137	0,75	0,0306	0,0230	0,0002
6 a 11 meses	0,0105	5	0,0137	1	0,0306	0,0991	0,0010
1 a 3 anos	0,0806	8	0,0137	2	0,0306	0,1708	0,0138
4 a 8 anos	0,1274	14	0,0137	3	0,0306	0,2836	0,0361
9 a 11 anos	0,0720	7	0,0199	6	0,0306	0,3229	0,0232
12 a 14 anos	0,0713	10	0,0199	7	0,0306	0,4132	0,0295
15 anos ou mais	0,7267	14	0,0199	10	0,0306	0,5846	0,4248
Custo 1 (por paciente)							0,5286
Custo total⁴ (custo 1 x 6.994)							3.697,257

1. Faixa etária de acordo com a tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias.

2. Proporção de casos calculada a partir das notificações de casos de malária vivax, nos nove Estados da Amazônia Brasileira, em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a faixa etária.

3. Calculado a partir da tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (MS 2010). Cloroquina comprimido de 150 mg para todas as faixas etárias, primaquina 5 mg para crianças até 8 anos e primaquina 15 mg para os indivíduos a partir dos 9 anos.

4. Baseado na estimativa do número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD dentre os diagnosticados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira.

Apêndice 19

Tabela suplementar 19: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2010.

Faixa etária ¹	(A) Proporção de casos ²	(B) Quantidade de comprimidos ³ / indivíduo (primaquina)	(C) Custo unitário (comp. de primaquina)	(D) Quantidade de comprimidos ³ /indivíduo (cloroquina)	(E) Custo unitário da cloroquina	(F) Custo por esquema F=(B*C)+(D*E)	(G) Custo final ponderando G= (F*A)
Menos de 6 meses	0,0067	0	0,0136	0,75	0,0306	0,0230	0,0002
6 a 11 meses	0,0090	5	0,0136	1	0,0306	0,0986	0,0009
1 a 3 anos	0,0880	8	0,0136	2	0,0306	0,1700	0,0150
4 a 8 anos	0,1362	14	0,0136	3	0,0306	0,2822	0,0384
9 a 11 anos	0,0796	7	0,0199	6	0,0306	0,3229	0,0257
12 a 14 anos	0,0827	10	0,0199	7	0,0306	0,4132	0,0342
15 anos ou mais	0,8216	14	0,0199	10	0,0306	0,5846	0,4803
Custo 1 (por paciente)							0,5946
Custo total⁴ (custo 1 x 7.810)							4.643,871

1. Faixa etária de acordo com a tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias.

2. Proporção de casos calculada a partir das notificações de casos de malária vivax, nos nove Estados da Amazônia Brasileira, em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a faixa etária.

3. Calculado a partir da tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (MS 2010). Cloroquina comprimido de 150 mg para todas as faixas etárias, primaquina 5 mg para crianças até 8 anos e primaquina 15 m para os indivíduos a partir dos 9 anos.

4. Baseado na estimativa do número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD dentre os diagnosticados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira.

Apêndice 20

Tabela suplementar 20: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax em portadores da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2011.

Faixa etária ¹	(A) Proporção de casos ²	(B) Quantidade de comprimidos ³ / indivíduo (primaquina)	(C) Custo unitário (comp. de primaquina)	(D) Quantidade de comprimidos ³ /indivíduo (cloroquina)	(E) Custo unitário da cloroquina	(F) Custo por esquema F =(BxC)+(DxE)	(G) Custo final ponderando G= (FxA)
Menos de 6 meses	0,0067	0	0,0136	0,75	0,0306	0,0230	0,0002
6 a 11 meses	0,0083	5	0,0136	1	0,0306	0,0986	0,0008
1 a 3 anos	0,0669	8	0,0136	2	0,0306	0,1700	0,0114
4 a 8 anos	0,1096	14	0,0136	3	0,0306	0,2822	0,0309
9 a 11 anos	0,0645	7	0,0199	6	0,0306	0,3229	0,0208
12 a 14 anos	0,0658	10	0,0199	7	0,0306	0,4132	0,0272
15 anos ou mais	0,6781	14	0,0199	10	0,0306	0,5846	0,3964
Custo total						0,4877	
Custo total⁴ (custo 1 x 6.381)							3.112,292

1. Faixa etária de acordo com a tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias.
2. Proporção de casos calculada a partir das notificações de casos de malária vivax, nos nove Estados da Amazônia Brasileira, em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a faixa etária.
3. Calculado a partir da tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (MS 2010). Cloroquina comprimido de 150 mg para todas as faixas etárias, primaquina 5 mg para crianças até 8 anos e primaquina 15 m para os indivíduos a partir dos 9 anos.
4. Baseado na estimativa do número de indivíduos do sexo masculino com dG6PD dentre os diagnosticados com *P. vivax* na Amazônia Brasileira.

Apêndice 21

Tabela suplementar 21: Custo dos exames pré-admissionais de portadores da dG6PD do sexo masculino hospitalizados após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

(A) Exames identificados no SIGTAP	Custo unitário (R\$) Caso-base (2009 a 2011)¹
Dosagem de glicose	1,85
Hemograma completo	4,11
Dosagem de creatinina	1,85
Dosagem de ureia	1,85
Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70
Contagem de reticulócitos	2,73
Valor (ΣA)	22,12
Ano	(B) Custo do exame gota espessa (caso-base /variação)
2009	2,26 / 0,47 - 3,47
2010	2,36 / 0,49 - 3,60
2011	2,50 / 0,52 - 3,81
Ano	(C) Custo total ($\Sigma A+B$) * n^o de portadores de dG6PD hospitalizados Caso-base/variação
2009	160.770,39/148.944,99 - 168.758,48
2010	180.297,23/ 166.486,05 - 189.377,78
2011	148.131,97/136.183,59 - 155.988,26

1. Os valores identificados não variaram nos anos considerados.

Apêndice 22

Tabela suplementar 22: Custo das consultas médicas realizadas na admissão e após a alta hospitalar em portadores da dG6PD do sexo masculino que apresentaram eventos adversos graves após o uso de primaquina. Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) Valor da consulta	(B) Estimativa de hospitalizações	(C) Custo 1 $C=A*B$	(D) Estimativa de Altas hospitalares	(E) Custo 2 $E=A*D$	(F) Custo total $F = C+E$
2009	10	6594	65940	6462,12	64.621,2	130.561,20
2010	10	7364	73640	7216,72	72.167,2	145.807,20
2011	10	6016	60160	5895,68	58.956,8	119.116,80

Apêndice 23

Tabela suplementar 23: Custo dos exames realizados após a alta hospitalar em portadores da dG6PD do sexo masculino que receberam alta após hospitalização em decorrência do uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011

(A) Exames identificados no SIGTAP¹	Custo unitário (R\$) Caso-base (2009 a 2011)
Hemograma completo	4,11
Dosagem de creatinina	1,85
Dosagem de ureia	1,85
Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01
Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase	3,68
Valor (ΣA)	17,52

Ano	(B) Custo do exame gota espessa (caso-base /variação)
2009	2,26/ 0,47- 3,47
2010	2,36 / 0,49 – 3,60
2011	2,50 / 0,52 – 3,81

Ano	(C) Custo total ($\Sigma A+B$) x n^o de portadores de dG6PD (alta hospitalar) Caso-base/variação
2009	127829,23 / 92459,74 - 111876,96
2010	143494,37 / 103401,89 - 125835,78
2011	118049,20 / 84643,69 - 104052,27

1. Os valores identificados não variaram nos anos considerados.

Apêndice 24

Tabela suplementar 24: Custeio da hospitalização a partir das AIH pagas pelo SUS aos portadores dG6PD do sexo masculino internados em decorrência do uso de primaquina. Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) Nº de hospitalizados	(B) Custo Total (Caso-base) $C=A*1.065,46^1$	(C) Custo total (variações) $C= C*0,8$ e $C*1,2$
2009	6594	7.025.660,12	5.620.528,10 - 8.430.792,15
2010	7364	7.846.066,30	6.276.853,04 - 9.415.279,55
2011	6016	6.409.822,76	5.127.858,21 - 7.691.787,32

1. Valor obtido a partir dos valores das AIH correspondentes à hospitalização em enfermaria (anemia hemolítica) e em UTI (SIGTAP 2014), considerando a média de dias internados e às proporções de internação em enfermaria e em UTI entre portadores da dG6PD na FMT-HVD (2014).

Apêndice 25

Tabela suplementar 25: Custeio da nutrição hospitalar em portadores dG6PD do sexo masculino internados em decorrência do uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

Ano	(A) N° de hospitalizados	(B) Custo da nutrição (uma hospitalização) ¹	(C) Custo total da nutrição hospitalar Caso-base (variações) C = A*B
2009	6594	130,60	861.188,17 (688.950,54 – 1.033.425,81)
2010	7364	138,79	1.022.052,65 (817.642,12 – 1.226.463,18)
2011	6016	148,44	893.008,74 (714.406,99 – 1.071.610,48)

1. Valores obtidos a partir de informações fornecidas pela FMT-HVD, constituído pelo produto entre o custo de 6 refeições diárias e a média de dias internados (4,576 dias).

Apêndice 26

Tabela suplementar 26: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário dos profissionais envolvidos na hospitalização de portadores da dG6PD infectados pelo *P. vivax* após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2009 a 2011.

	1. Custo profissional por paciente								
	Médico			Enfermeiro			Técnico de enfermagem		
	2009	2010	2011	2009	2010	2011	2009	2010	2011
(A) Salários¹	4635,11	4878,92	5269,23	3928,94	4135,59	4463,44	1426,22	1501,24	1621,34
(B) Carga horária/semana	20	20	20	30	30	30	30	30	30
(C) Carga horária/mês (C=B*4)	80	80	80	120	120	120	120	120	120
(D) Valor hora trabalhada R\$ (D=A/C)	57,94	60,99	65,87	32,74	34,46	37,20	11,89	12,51	13,51
(E) custo da Internação (E=D*4,576x24)	6362,80	6697,49	7233,28	3595,61	3784,73	4084,76	1305,22	1373,87	1483,79
(F) Proporção de internados por d6PDG	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038
(G) Custo profissional por paciente (G=E*F)	24,18	25,45	27,49	13,66	14,38	15,52	4,96	5,22	5,64
2. Custo profissional geral de acordo com o ano									
Ano	(H) N ^o de hospitalizações	(I) Custo dos profissionais (uma hospitalização) (médico+ enf.+téc. de enf.)			(J) Total Caso-base (variações) J=H*I (J*0,8 e J*1,2)				
2009	6.594	42,80			282.235,01 (225.788,01 - 338.682,01)				
2010	7.364	45,05			331.771,34 (265.417,07 - 398.125,60)				
2011	6.016	48,65			292.660,08 (234.128,06 - 351.192,09)				

1. Salários praticados na Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES/AM 2011).

Apêndice 27

Tabela suplementar 27: Estimativa da proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame de gota espessa na Amazônia Brasileira, 2013.

UF	(A) Total de exames realizados (ambos os sexos)	(B) Proporção de homens ¹	(C) Estimativa do número de indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico $C = B \cdot A$	(D) Casos excluídos ²	(E) Casos de malária considerados no estudo ³	(F) Proporção de malária $F = [E / (C - D)] \cdot 100$
AC	428.390	0,56	240.677	124	18.963	7,88%
AM	811.574	0,59	477.321	682	44.406	9,32%
AP	81.054	0,64	52.054	143	9.654	18,60%
MA	52.319	0,69	36.266	32	1.548	4,27%
MT	14.962	0,84	12.628	13	996	7,90%
PA	310.141	0,67	207.907	1549	14.965	7,25%
RO	153.518	0,66	100.607	67	9.422	9,37%
RR	99.491	0,64	63.218	28	5.350	8,47%
TO	670	0,72	485	1	25	5,17%
Total	1.952.119		1.191.162	2.639	105.329	8,86%

1. Calculada a partir do total de indivíduos (197.140) com a variável sexo preenchida adequadamente no SIVEP-Malária, 2013.

2. Foram excluídos os registros de malária mista, de malária sem a identificação da espécie do plasmódio e provocada por outras espécies.

3. Foram incluídos todos os registros de malária causada por *P. vivax* ou por *P. falciparum*, constituindo 97,56% de todos os casos.

Apêndice 28

Tabela suplementar 28: Estimativa da proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária na Amazônia Brasileira, 2013.

UF	Total de exames positivos (Masculino) ¹	Casos de malária falciparum (Masculino)		Casos de malária vivax (Masculino)	
		N	%	N	%
AC	18.963	5.501	29,01	13.462	70,99
AM	44.406	4.741	10,68	39.665	89,32
AP	9.654	1.757	18,20	7.897	81,80
MA	1.548	361	23,32	1.187	76,68
MT	996	112	11,24	884	88,76
PA	14.965	3.398	22,71	11.567	77,29
RO	9.422	401	4,26	9.021	95,74
RR	5.350	1.126	21,05	4.224	78,95
TO	25	4	16,00	21	84,00
Total	105.329	17.401	16,52	87.928	83,48

1. Foram considerados todos os registros de malária causada por *P. vivax* ou por *P. falciparum* (97,56%) de todos os casos. Foram excluídos os registros de malária mista, de malária sem a identificação da espécie do plasmódio e provocada por outras espécies.

Apêndice 29

Tabela suplementar 29: Estimativa da proporção de uso do BX-G6PD na Amazônia Brasileira, 2013.

UF	(A) Casos de malária vivax (Masculino)	(B) Casos de malária vivax em municípios com >100mil habitantes	(C) ¹ Proporção de uso do BX- G6PD G6PD (>100mil habitantes)	(D) Casos de malária vivax em municípios com >50mil habitantes	(E) ² Proporção de uso do BX- G6PD (>50mil habitantes)
AC	13.462	348	2,59	7.947	59,03
AM	39.665	4.501	11,35	9.864	24,87
AP	7.897	3.037	38,46	3.037	38,46
MA	1.187	91	2,59	323	24,44
MT	884	82	9,28	95	10,75
PA	11.567	675	5,84	6.743	58,30
RO	9.021	5.824	64,56	6.292	69,75
RR	4.224	1.634	38,68	1.634	38,68
TO	21	6	28,57	6	28,57
Total	87.928	16.198	18,42	35.941	40,88

1. Proporção usado no caso-base.

2. Proporção usado na análise de sensibilidade adicional.

Apêndice 30

Tabela suplementar 30: Custo do diagnóstico da malária em indivíduos do sexo masculino que realizaram o exame da gota espessa na Amazônia Brasileira, 2013.

Custo 1 : exame de gota espessa			
Valores em US\$ para um exame sem ajuste		Valores em R\$ para um exame após ajuste¹	
caso-base/variações		caso-base (variações)	
0,56 (0,19 - 0,86)		2,82 (0,58 - 4,32)	
Custo 2 (R\$): microscópio			
Valor de um microscópio²	(A) Valor anualizado de um microscópio³	(B) N° de microscópios⁴	(C) Custo (um exame)⁵
	Caso-base		Caso-base (variação)
			C = A*B/ 1.191.162
15.540,75	1.497,18	1.277	1,61 (1,29 - 1,93)
Custo 3 (R\$): manutenção do microscópio			
(D) Valor de uma manutenção anual⁶	(E) N° de microscópios⁴	(F) Custo (um exame)⁵	
		Caso-base (variação, +/- 20%)	
		F = D*E/ 1.191.162	
113,65	1.277	0,12 (0,10 – 0,15)	
Custo 4 (R\$): capacitação do microscopista			
(G) Custo de uma capacitação anual⁶	(H) Número de capacitações⁷	(I) Custo total⁵ (R\$)	
		I = G*H/ 1.191.162	
caso-base (R\$)			
24.042,43	427	12,24 (9,79--14,69)	

1 - Valores obtidos na literatura, convertidos em reais e ajustados para 2013 de acordo com a inflação.

2 - Valor de referência obtido a partir Oliveira (Oliveira 2009) e ajustado para 2013 de acordo com a inflação.

3 - O custo anual do equipamento. Foi estimado para o tempo de uso de 15 anos. .

4 - Número estimado a partir do total de municípios que notificaram casos de malária vivax em homens.

5 - Valor correspondente ao custo do total dividido pelo número de indivíduos do sexo masculino submetidos ao exame da gota espessa (1.191.162). A variação corresponde a ± 20% do valor do caso-base.

6 - Valor de referência obtido a partir Oliveira (Oliveira et al. 2010), convertido em reais e ajustado para 2013 de acordo com a inflação.

7 - Número estimado a partir do total de municípios que notificaram casos de malária vivax em homens em 2013.

Apêndice 31

Tabela suplementar 31: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em indivíduos do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2013.

UF	Prevalência de malária em homens	(A1) Número de exames realizados em homens	(B1) Número de teste/dia ¹	(C1) Número de Teste/mês C1= B1 * 21	(D1) Número de teste/ano D1=C1 * 12	(E1) Estimativa profissional para o total de testes/ano E1= A1/D1	(F1) Salário anual por estrato F1= salário mensal ² * E1 * 13	(G1) Salário (um exame) Caso-base (variação +/- 20%) G1 = (ΣF1)/ (ΣA1)
AC	7,88	240.553	20	420	5040	47,73	904211,57	
AM	9,32	476.639	20	420	5040	94,57	1791629,14	
AP	18,60	51.911	20	420	5040	10,30	195128,47	
MA	4,27	36.234	20	420	5040	7,19	136197,51	
MT	7,90	12.615	20	420	5040	2,50	47419,09	
PA	7,25	206.358	20	420	5040	40,94	775674,60	
RO	9,37	100.540	20	420	5040	19,95	377918,17	
RR	8,47	63.190	20	420	5040	12,54	237522,44	
TO	5,17	484	20	420	5040	0,10	1818,10	
		ΣA1= 1.188.523					ΣF1= 226.044,72	
Total 1 =							3,76 (3,01-4,51)	

(Continuação)

Tabela suplementar 31: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do microscopista e do ACS envolvidos no diagnóstico da malária vivax em indivíduos do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2013.

UF	Prevalência de malária em homens	(A2) Número de exames realizados por DA em homens	(B2) Número de teste/dia ¹	(C2) Número de Teste/mês C2= B2 * 21	(D2) Número de teste/ano D2=C2 * 12	(E2) Estimativa profissional para o total de testes/ano E2= A2/D2	(F2) Salário anual por estrato F1= salário mensal ² * E2 * 13	(G2) Salário (um exame) Caso-base (variação +/- 20%) G1 = (ΣF1)/ (ΣA1)
AC	7,88	202.065	20	420	5040	40,09	759.537,72	
AM	9,32	290.750	20	420	5040	57,69	1.092.893,78	
AP	18,60	10.901	20	420	5040	2,16	40.976,98	
MA	4,27	24.639	20	420	5040	4,89	92.614,30	
MT	7,90	4.794	20	420	5040	0,95	18.019,26	
PA	7,25	82.543	20	420	5040	16,38	310.269,84	
RO	9,37	11.059	20	420	5040	2,19	41.571,00	
RR	8,47	30.963	20	420	5040	6,14	116.386,00	
TO	5,17	155	20	420	5040	0,03	581,79	
		ΣA1=657.868					ΣF1= 2.472.850,67	
							Total 2 =	3,76 (3,01 – 4,51)
Salário salarial para um exame (Total 1 + Total 2): 7,52 (6,01 – 9,02)								

1. Número de testes realizados por dia, estimado a partir da prevalência da malária.

2. Salário mensal do microscopista e do agente de saúde, considerando ambos pertencentes à carreira de nível auxiliar, em 2013 de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (R\$ 1.457,29).

Apêndice 32

Tabela suplementar 32: Memória de cálculo para o custo final do TR CS-G6PD. Amazônia Brasileira, 2013.

Especificação	Custos em reais Caso-base (variação)	Fonte Caso-base/ variação
01 kit diagnóstico ¹	(a) 3,24 (sem variação)	(Bosman, A, Cunningham 2013; FMT-HVD 2013)/-
Um par de luvas ²	(b) 0,22 (0,17 -0,26)	(BPS 2014)/(BPS 2014)
Custo do teste	(c) = (a+b): 3,46 (3,42-3,46)	

1. Valor convertidos em reais. Não houve variação de preço nas fontes identificadas.

2. Insumo.

Apêndice 33

Tabela suplementar 33: Memória de cálculo para o custo final do TR BX-G6PD. Amazônia Brasileira, 2013.

Especificação	Custos em reais Caso-base (variação)	Fonte Caso-base/ variação
Um kit diagnóstico	a) 12,69 (10,15-15,23)	(Alere™ 2014)/ ±20%
Um par de luvas	b) 0,22 (0,17 - 0,26)	(BPS 2014)/(BPS 2014)
Uma seringa descartável com agulha (5 ml)	c) 0,11 (0,09 - 0,13)	(BPS 2014)/(BPS 2014)
Dois gramas de algodão hidrófilo ¹	d) 0,03 (0,03 - 0,04)	(BPS 2014)/(BPS 2014)
Cinco ml de álcool etílico a 70% ²	e) 0,01 (0,01 - 0,02)	(BPS 2014)/(BPS 2014)
Um tubo plástico, 4 ml, com EDTA	f) 0,42 (0,33 - 0,50)	(BPS 2014)/(BPS 2014)
Uma ponteira (1 - 200ul)	g) 0,05 (0,04 - 0,06)	(FMT-HVD 2013)/±20%
Valor da micropipeta de volume variável 20- 200 ul para um exame ³	h) 1,50 (1,20 - 1,80)	(FMT-HVD 2013)/±20%
Custo dos insumos (b+c+d+e+f+g+h)	2,35 (1,88 - 2,82)	
Custo do teste (a+b+c+d+e+f+g+h)	15,04 (14,57 – 18,05)	

1. Valor calculado a partir de um rolo de algodão com 500g e considerando a necessidade por exame de 2g (Oliveira 2009), foi calculado o valor correspondente a um exame.

2. Valor calculado a partir do valor de 1.000 ml de álcool etílico hidratado a 70% e considerando a necessidade de 5 ml por exame, foi calculado o valor correspondente a um exame.

3. O custo calculado a partir do valor anualizado de uma micropipeta considerou um tempo de uso estimado de 5 anos e uma taxa de depreciação de 5%. O custo anualizado foi multiplicado pelo número de micropipetas necessária (uma por unidade diagnosticadora) e dividido pelo número de indivíduos diagnosticados com *P. vivax* e submetidos ao diagnóstico da dG6PD.

Apêndice 34

Tabela suplementar 34: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do profissional de saúde envolvido na execução do TR CS-G6PD na Amazônia Brasileira em 2013.

UF	Prevalência da malária (sexo masculino)	(A) Número de Casos/ P vivax (sexo masculino)	(B) Número de teste/dia ¹	(C) Número de Teste/mês C= B * 21	(D) Número de teste/ano D= C * 12	(E) Estimativa profissional para o total de testes/ano E= A/D	(F) Salário anual por estrato F= salário mensal ² * E * 13	(G) Salário do agente de saúde por teste G = (ΣF)/(ΣA)
AC	5,60	13.462	20	420	5040	2,671	50.602,08	
AM	8,32	39.665	20	420	5040	7,870	149.096,09	
AP	15,21	7.897	20	420	5040	1,567	29.683,90	
MA	3,28	1.187	20	420	5040	0,236	4.461,79	
MT	7,01	884	20	420	5040	0,175	3.322,85	
PA	5,61	11.567	20	420	5040	2,295	43.479,00	
RO	8,97	9.021	20	420	5040	1,790	33.908,88	
RR	6,68	4.224	20	420	5040	0,838	15.877,52	
TO	4,34	21	20	420	5040	0,004	78,94	
Salário anual total		Σ A =87.928					Σ F=330.511,06	

1. Número de testes realizados por dia por profissional foi estimado a partir da prevalência da malária.

2: Salário mensal do agente de saúde em 2013 de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (R\$1.457,29).

Apêndice 35

Tabela suplementar 35: Memória de cálculo para estimativa de custo do salário do técnico de enfermagem envolvido na execução do TR BX-G6PD na Amazônia Brasileira em 2013.

UF	Prevalência de malária (sexo masculino)	(A) Número de Casos/ P vivax (sexo masculino)	(B) Número de teste/dia ¹	(C) Número de Teste/mês C= B*21	(D) Número de teste/ano D=C*12	(E) Estimativa profissional para o total de testes/ano E= A/D	(F) Salário anual por estrato F= salário mensal ² *E *13	(G) Salário do agente de saúde por teste G = (ΣF)/(ΣA)
AC	5,59	13.462	20	420	5040	2,671	59.172,17	
AM	8,31	39.665	20	420	5040	7,870	174.347,35	
AP	15,17	7.897	20	420	5040	1,567	34.711,23	
MA	3,27	1.187	20	420	5040	0,236	5.217,45	
MT	7,00	884	20	420	5040	0,175	3.885,62	
PA	5,56	11.567	20	420	5040	2,295	50.842,70	
RO	8,97	9.021	20	420	5040	1,790	39.651,77	
RR	6,68	4.224	20	420	5040	0,838	18.566,58	
TO	4,33	21	20	420	5040	0,004	92,31	
Salário anual total		Σ A =87.928					Σ F =386.487,18	4,40

1. Número de testes realizados por dia por profissional foi estimado a partir da prevalência da malária.

2: Salário mensal do técnico de enfermagem em 2013 de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (R\$1.704,10).

Apêndice 36

Tabela suplementar 36: Custo da capacitação na execução de TR na Amazônia Brasileira, 2013.

(A) Um curso anual por município ¹ (R\$)	(B) Número de municípios ²	(C) Custo para o total de municípios (R\$) $C=A*B$	(D) Custo ponderado para um exame(R\$) $D= C/141.803^3$
355,80	427	151.926,86	1,73

1. Estimado a partir da literatura. O valor apresentado foi convertido para reais e ajustado de acordo com o IPCA.

2. Número correspondente ao total de municípios que notificaram casos de malária vivax em homens em 2013.

3. Número de indivíduos diagnosticados com *P. vivax* e submetidos ao diagnóstico da dG6PD.

Apêndice 37

Tabela suplementar 37: Casos de malária vivax em indivíduos do sexo masculino, de acordo com Unidade Federada e faixa etária preconizada para o tratamento. Amazônia Brasileira, 2013.

Faixa etária	AC		AM		AP		MA		MT	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menos de 6 meses	66	0,49	301	0,76	34	0,43	7	0,59	7	0,79
6 a 11 meses	54	0,40	274	0,69	36	0,46	3	0,25	3	0,34
1 a 3 anos	1052	7,82	2993	7,55	296	3,75	11	0,93	8	0,90
4 a 8 anos	1.890	14,04	5.068	12,78	569	7,21	26	2,19	21	2,38
9 a 11 anos	1.164	8,65	2.928	7,38	428	5,42	16	1,35	14	1,58
12 a 14 anos	1.216	9,03	2.815	7,10	563	7,13	22	1,85	27	3,05
15 anos ou mais	8.017	59,57	25.275	63,74	5.971	75,61	1.102	92,84	804	90,95
Total	13.459	100,00	39.654	100,00	7.897	100,00	1.187	100,00	884	100,00
Excluídos	3		11		0		0		0	

Faixa etária	PA		RO		RR		TO		Total (9 Estados)	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Menos de 6 meses	86	0,74	28	0,31	31	0,73	0	0,00	560	0,64
6 a 11 meses	89	0,77	14	0,16	21	0,50	0	0,00	494	0,56
1 a 3 anos	646	5,58	173	1,92	182	4,31	0	0,00	5.361	6,10
4 a 8 anos	941	8,14	415	4,60	308	7,29	0	0,00	9.238	10,51
9 a 11 anos	523	4,52	404	4,48	211	5,00	0	0,00	5.688	6,47
12 a 14 anos	512	4,43	501	5,55	188	4,45	0	0,00	5.844	6,65
15 anos ou mais	8.770	75,82	7.485	82,98	3.283	77,72	21	100,00	60.728	69,08
Total	11.567	100,00	9.020	100,00	4.224	100,00	21	100,00	87.913	100,00
Excluídos	0		1		0		0		15	

Apêndice 38

Tabela suplementar 38: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax, considerando o uso da primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.

Faixa etária ¹	A Proporção de casos ²	B Quantidade de comprimidos ³ / indivíduo (primaquina)	C Custo unitário ⁴ (comp. de primaquina)	D Quantidade de comprimidos ³ /indivíduo (cloroquina)	E Custo unitário ⁴ da cloroquina	F Custo por esquema F=(B*C)+(D*E)	G Custo final ponderando G= (F*A)
Menos de 6 meses	0,01	0	0,0136	0,75	0,0306	0,0230	0,0001
6 a 11 meses	0,01	5	0,0136	1	0,0306	0,0986	0,0006
1 a 3 anos	0,06	8	0,0136	2	0,0306	0,1700	0,0104
4 a 8 anos	0,11	14	0,0136	3	0,0306	0,2822	0,0297
9 a 11 anos	0,06	7	0,0199	6	0,0306	0,3229	0,0209
12 a 14 anos	0,07	10	0,0199	7	0,0306	0,4132	0,0275
15 anos ou mais	0,69	14	0,0199	10	0,0306	0,5846	0,4038
Custo (por paciente)							0,4929

1. Faixa etária de acordo com a tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (MS 2010).
2. Proporção de casos calculada a partir das notificações de casos de malária vivax, nos nove Estados da Amazônia Brasileira, em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a faixa etária. Proporção arredondada por meio da função formatar célula (número – duas casas decimais) do Microsoft Excel a partir dos resultados finais apresentados na Tabela suplementar 37.
3. Calculado a partir da tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias. Cloroquina comprimido de 150 mg para todas as faixas etárias, primaquina 5 mg para crianças até 8 anos e primaquina 15 mg para os indivíduos a partir dos 9 anos.
4. Fornecido pelo PNCM/SVS/MS (2010).

Apêndice 39

Tabela suplementar 39: Custo do esquema terapêutico para o tratamento da malária vivax, sem primaquina. Amazônia Brasileira, 2013.

Faixa etária ¹	A Proporção de casos ²	B Quantidade de comprimidos ³ /indivíduo (cloroquina)	C Custo unitário ⁴ da cloroquina	D Custo por esquema D = B*C	E Custo final ponderando G= D*A
Menos de 6 meses	0,01	0,75	0,0306	0,0230	0,0001
6 a 11 meses	0,01	1	0,0306	0,0306	0,0002
1 a 3 anos	0,06	2	0,0306	0,0612	0,0037
4 a 8 anos	0,11	3	0,0306	0,0918	0,0096
9 a 11 anos	0,06	6	0,0306	0,1836	0,0119
12 a 14 anos	0,07	7	0,0306	0,2142	0,0142
15 anos ou mais	0,69	10	0,0306	0,3060	0,2114
Custo (por paciente)					0,2513

1. Faixa etária de acordo com a tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (MS 2010).

2. Proporção de casos calculada a partir das notificações de casos de malária vivax, nos nove Estados da Amazônia Brasileira, em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a faixa etária. Proporção arredondada por meio da função formatar célula (número – duas casas decimais) do Microsoft Excel a partir dos resultados finais apresentados na Tabela suplementar 37.

3. Calculado a partir da tabela do esquema de tratamento das infecções pelo *P. vivax* com cloroquina em 3 dias. Cloroquina comprimido de 150 mg para todas as faixas etárias.

4. Fornecido pelo PNCM/SVS/MS (2013).

Apêndice 40

Tabela suplementar 40: Custo do esquema terapêutico destinado à prevenção de recaídas da malária vivax na Amazônia Brasileira, 2013.

Faixa etária ¹	A Proporção de casos ²	B Quantidade de comprimidos ³ /indivíduo (cloroquina)	C Custo unitário ⁴ da cloroquina	D Custo por esquema D = B*C	E Custo final ponderando G= D*A
Menos de 6 meses	0,01	3	0,0306	0,0918	0,0006
6 a 11 meses	0,01	3	0,0306	0,0918	0,0005
1 a 3 anos	0,06	6	0,0306	0,1836	0,0112
4 a 8 anos	0,11	9	0,0306	0,2754	0,0289
9 a 11 anos	0,06	12	0,0306	0,3672	0,0238
12 a 14 anos	0,07	18	0,0306	0,5508	0,0366
15 anos ou mais	0,69	24	0,0306	0,7344	0,5073
Custo (por paciente)					0,6089

1. Faixa etária de acordo com a tabela do esquema de tratamento das infecções pelo P. vivax com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (MS 2010).

2. Proporção de casos calculada a partir das notificações de casos de malária vivax, nos nove Estados da Amazônia Brasileira, em indivíduos do sexo masculino, de acordo com a faixa etária. Proporção arredondada por meio da função formatar célula (número – duas casas decimais) do Microsoft Excel a partir dos resultados finais apresentados na Tabela suplementar 37.

3. Calculado a partir da tabela do esquema profilático de recaídas da malária vivax com cloroquina semanal por 12 semanas (MS 2010). Cloroquina comprimido de 150 mg para todas as faixas etárias.

4. Fornecido pelo PNCM/SVS/MS (2013).

Apêndice 41

Tabela suplementar 41: Custo dos exames pré-admissionais para um portador da dG6PD do sexo masculino hospitalizados após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.

(A) Exames identificados no SIGTAP (SIGTAP 2014)	Custo unitário (R\$) Caso-base (sem variação)
Dosagem de glicose	1,85
Hemograma completo	4,11
Dosagem de creatinina	1,85
Dosagem de ureia	1,85
Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70
Contagem de reticulócitos	2,73
Valor (ΣA)	22,12
(B) Custo do exame gota espessa (caso-base /variação)	
2,82 (0,58 - 4,32)	
(C) Custo total ($\Sigma A+B$)	
23,09 (20,85 - 24,59)	

Apêndice 42

Tabela suplementar 42: Custo dos exames realizado após a alta hospitalar para um portador da dG6PD do sexo masculino na Amazônia Brasileira, 2013.

(A) Exames identificados no SIGTAP (2014)	Custo unitário (R\$) Caso-base (sem variação)
Hemograma completo	4,11
Dosagem de creatinina	1,85
Dosagem de ureia	1,85
Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01
Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase	3,68
Valor (ΣA)	17,52
(B) Custo do exame gota espessa (caso-base /variação)	
	2,82 (0,58 - 4,32)
(C) Custo total (ΣA+B)	
	20,34 (18,10 - 21,84)

Apêndice 43

Tabela suplementar 43: Custeio da nutrição hospitalar por portador da dG6PD do sexo masculino internado em decorrência do uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.

Item de custo	(A)	(B)
	Valor unitário ¹ (médios)	Custo total da nutrição hospitalar por paciente Caso-base (variações +/-20%) $B = A * 4,5758^2$
Desjejum	4,20	19,22 (15,37 - 23,06)
Colação	4,20	19,22 (15,37 - 23,06)
Almoço	7,82	35,78 (28,63 - 42,94)
Merenda	4,20	19,22 (15,37 - 23,06)
Jantar	7,82	35,78 (28,63 - 42,94)
Ceia	4,20	19,22 (15,37 - 23,06)
Total		148,44 (118,75 - 178,13)

1. FONTE: (FMT-HVD 2011b).

2. Média de dias internados (FMT-HVD 2011a).

Apêndice 44

Tabela suplementar 44: Memória de cálculo para a estimativa do custo salarial dos profissionais envolvidos na hospitalização de um portador da dG6PD infectado pelo *P. vivax* após uso de primaquina na Amazônia Brasileira, 2013.

Profissionais	(A) Salário Mensal ¹ (R\$)	(B) Carga horária/semana (horas)	(C) Carga horária/mês (horas) $C=B*4$	(D) Valor da hora trabalhada (A/C)	(E) ¹ Custo profissional por paciente $E=D*4,58*24$ $*0,038$
Médico	5832,98	20	80	72,91	30,43
Enfermeiro	4694,41	30	120	39,12	16,33
Técnico de enfermagem	1704,1	30	120	14,21	5,93
Total					52,68

1. Fonte: (SES/AM 2011).

2. Média de dias internados (FMT-HVD 2011a).

3. Proporção de internação por dG6PD dentre os internados na FMT-HVD (2011a).

Apêndice 45

Tabela complementar 45: Distribuições atribuídas aos parâmetros epidemiológicos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Amazônia Brasileira, 2013.

Parâmetros epidemiológicos	Distribuição (parâmetros)
Proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico	Beta (α : 105.329 e β : 1.083.194)
Proporção de malária vivax em os indivíduos do sexo masculino com malária	Beta (α : 87.928 e β : 17.401)
Prevalência de dG6PD em indivíduos do sexo masculino	Beta (α : 66 e β : 1.408)
Proporção de portadores de dG6PD, do sexo masculino, internados após tratamento com primaquina	Beta (α : 33 e β : 2)
Proporção de portadores de G6PDd, do sexo masculino, que evoluíram para óbito em decorrência do uso de primaquina	Beta (α : 1 e β : 34)
Proporção de recaída em portadores de <i>P. vivax</i> , tratados apenas com cloroquina	Beta (α : 24 e β : 4)
Proporção de recaída em portadores de <i>P. vivax</i> tratados com primaquina	Beta (α : 10 e β : 18)
Proporção uso do BX-G6PD	Beta (α : 16.198 e β : 71.730)
Sensibilidade do CS-G6PD	Beta (α : 5 e β : 6)
Especificidade do CS-G6PD	Beta (α : 305 e β : 4)
Sensibilidade do BX-G6PD	Beta (α : 6 e β : 3)
Especificidade do Bx-G6PD	Beta (α : 348 e β : 0)

Apêndice 46

Tabela suplementar 46: Distribuições atribuídas aos custos utilizados na análise de sensibilidade probabilística. Amazônia Brasileira, 2013.

Custos	Distribuição (parâmetros)
Diagnóstico do P. vivax	
Gota espessa	Triangular (min: 0,58; max: 4,32)
Microscópio	Triangular (min: 1,29; max: 1,93)
Manutenção do microscópio	Triangular (min: 0,10; max: 0,15)
Custo profissional – diagnóstico	Triangular (min: 6,01; max: 9,02)
Capacitação anual (microscopista)	Triangular (min: 9,79; max: 14,69)
Esquema terapêutico	
Indivíduo sem a dG6PD	Triangular (min: 0,39; max: 0,56)
Indivíduo com a dG6PD	Triangular (min: 0,20; max: 0,30)
Tratamento profilático - indivíduo com dG6PD	Triangular (min: 0,49; max: 0,73)
Diagnóstico da dG6PD	
Custo da capacitação na execução do TR	Triangular (min: 1,38; max: 2,07)
CS-G6PD	
- Custo profissional	Triangular (min: 3,01; max: 4,51)
- Um teste	Triangular (min: 2,59; max: 3,89)
- Insumos para um teste	Triangular (min: 0,17; max: 0,26)
Bx-G6PD	
- Custo profissional	Triangular (min: 3,52; max: 5,27)
- Um teste	Triangular (min: 10,15; max: 15,23)
- Insumos - um teste	Triangular (min: 1,88; max: 2,82)
dG6PD tratados com primaquina	
Custo dos exames pré-admissionais	Triangular (min: 20,85; max: 24,59)
Custo da internação (AIH)	Gamma (α : 1,30; λ : 0,003)
Custos com a nutrição hospitalar	Triangular (min: 118,75; max: 178,13)
Custo com profissionais – internação	Triangular (min: 42,14; max: 63,21)
Custo dos exames realizados após hospitalização	Triangular (min: 18,10; max: 21,84)

Apêndice 47

Artigo publicado

G6PD deficiency in male individuals infected by *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: a cost study

Received: 8 December 2014

Accepted: 10 March 2015

Published: 24 March 2015 (Malaria Journal (2015) 14:126)

DOI 10.1186/s12936-015-0647-x

Henry Maia Peixoto^{1,2*}

Email: henrymaiap9@gmail.com

Marcelo Augusto Mota Brito^{3,4}

Email: marceloambrito@gmail.com

Gustavo Adolfo Sierra Romero^{1,5}

Email: gromero@unb.br

Wuelton Marcelo Monteiro^{3,4}

Email: wueltonmm@ibest.com.br

Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda^{3,4,6}

Email: marcuslacerda.br@gmail.com

Maria Regina Fernandes de Oliveira^{1,5}

Email: reginafernan@gmail.com

¹ Centre for Tropical Medicine, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil

² University Centre of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil

³ Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus,

Amazonas, Brazil

⁴University of the State of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil

⁵ National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Porto Alegre, RS, Brazil

⁶ Centro de Pesquisas Leônidas & Maria Deane, FIOCRUZ, Manaus, Amazonas, Brazil

*Corresponding author. Centre for Tropical Medicine, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil

Abstract

Introduction

Deficiency of the enzyme G6PD (G6PDd) is caused by mutations in the gene G6PD, which plays an important role in protecting the red blood cell against oxidizing agents; it is linked to chromosome X, and it affects both sexes. The clinically relevant manifestations, such as acute haemolytic anaemia, mainly occur in men, however. The 8-aminoquinoline primaquine, which is the medication used in the radical treatment of malaria caused by *Plasmodium vivax*, represents the main factor that triggers complications associated with G6PDd. The current study aims to estimate the costs of G6PDd among male individuals infected by *P. vivax* in the Brazilian Amazon.

Methods

This is an economic analysis developed within the Brazilian National Health System perspective (SUS) for the years of 2009, 2010 and 2011. Direct medical and non-medical costs were estimated for G6PDd in the Brazilian

Amazon, considering among those suffering from the deficiency the costs of diagnosing infection by *P. vivax*, its treatment and severe adverse events that require hospitalisation and were connected to the use of primaquine.

Results

The estimates of the average costs of diagnosing vivax malaria, of its treatment and of severe adverse events after using primaquine among the carriers of G6PDd, over the three evaluated years, corresponded to US\$ 739,410.42; US\$ 2,120.04 and US\$ 4,858,108.87, respectively. The results indicate that the average total cost in the study period corresponded to US\$ 5,599,639.33, varying in accordance with the sensitivity analysis between US\$ 4,439,512.14 and US\$ 6,702,619.24.

Conclusion

The results indicate that the use of primaquine among men with G6PDd who are infected by *P. vivax* represents a heavy burden on the public health service of Brazil.

Keywords

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; Primaquine; Haemolysis; Malaria; *Plasmodium vivax*; Economic analysis

Introduction

The enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) exerts an important role in protecting the red blood cell from oxidizing agents, being fundamental for the neutralization of the toxic products of oxygen originating principally from oxidizing drugs and from infections, which can damage the

erythrocyte membrane, resulting in haemolysis [1]. G6PD deficiency (G6PDd) is a genetic disease caused by mutations in the gene that codifies the enzyme. Currently, 186 mutations are known that produce various functional manifestations, both biochemical ones and phenotypical ones [2, 3]. The gene for G6PD is situated in the telomeric region of the long arm of the X sex chromosome (band Xq28), and it can affect both sexes, but the clinically important manifestations occur mainly in male individuals [4, 5]. In Latin America, primaquine (PQ), an 8-aminoquinoline used in the radical treatment of the infection (against liver hypnozoites) caused by *Plasmodium vivax*, represents the main agent associated with severe haemolysis, imposing life-threatening risks on patients with G6PDd [5, 6].

Cases of G6PDd are widely distributed in countries considered endemic for malaria, with an estimate of 353 million people affected, constituting a general prevalence of 8%, and of whom 220 million are men [7]. A greater prevalence is observed in some regions of Sub-Saharan Africa, followed by Asia and Latin America [7]. In Brazil, the nine states that compose the Brazilian Amazon concentrate more than 99% of the cases of malaria diagnosed, with 900,000 new cases having been reported between 2009 and 2011, of which 85% are *P. vivax* malaria [8]. In this region, the estimated prevalence of G6PDd or the male sex is 4.5%, with a predominance of the African variant [9]. Various cases of haemolysis induced by PQ have been reported in the Brazilian Amazon. The problem should be dealt with by health authorities [5, 10], principally at this moment in which regional and international efforts are being harnessed to reduce mortality caused by

malaria [11]. In infections caused by *P. vivax*, most parasites develop and rapidly leave the liver, but some, named hypnozoites, remain latent in the hepatocytes and will later cause a relapse [12, 13]. In this context, PQ is currently the only licensed drug that is capable of combating hypnozoites [13, 14].

In Brazil, the public health service, oriented by the National Program for the Prevention and Control of Malaria [*Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária* (PNCM)], is responsible for the diagnosis and treatment of malaria throughout the whole country. The PNCM does not include testing for G6PDd in its routine, and it recommends the use of PQ for all patients infected by *P. vivax*, except for pregnant women and children under six months of age [12]. In this respect, studies indicate that the use of an 8-aminoquinoline for someone bearing G6PDd may result in severe anaemia, kidney failure and death as a result of haemolysis [4, 15]. Thus, as health professionals do not know if the individuals being treated with PQ are or are not G6PDd, some bearers of the deficiency receive the medication and develop complications, generating a resulting demand for resources from the public health system.

In Latin America, the adoption of public policies focused on the male population may be more efficient in reducing haemolysis induced by PQ because the cases in females are rare [5]. However, due to the difficulty of obtaining information, especially related to hospitalisation, there are no studies in the literature that evaluate the cost of G6PDd regarding strategies that recommend the use of PQ in treating vivax malaria. This knowledge is

essential as a basis for discussions related to the adoption of safer and more effective public policies for malaria control in Brazil. The present study estimated for the first time the costs of G6PDd among male individuals infected by *P. vivax* in the Brazilian Amazon.

Methods

Study design

This is an economic analysis developed within the Brazilian National Health Service perspective (*Sistema Único de Saúde - SUS*) for the years of 2009, 2010 and 2011. Direct medical and non-medical costs were estimated for G6PDd for the Brazilian Amazon, considering the male individuals suffering from malaria and carrying G6PDd. Costs were calculated for the diagnosis and treatment of vivax malaria and for the severe adverse events associated with the use of PQ. The costs were obtained in the Brazilian currency (the real, R\$) and converted into American dollars (US\$), using the mean exchange rate for the years under study. Box 1 presents the assumptions used in the current analysis.

The Brazilian Amazon is composed of 775 municipalities distributed in nine states (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Roraima, Pará), corresponding to an area of land of 5,109,812 km², covering about 60% of Brazilian territory. In the region there are about 21 million inhabitants, with a demographic density of 4.14 inhabitants/km², which is considered the lowest in Brazil [16]. In the years evaluated, on average 502 municipalities reported cases of vivax malaria among male individuals [8].

Definition of cases and sources of information

Because Brazil does not carry out the test for G6PDd before starting treatment with PQ [17], as a basis for defining cases we took the routine implemented at the Dr. Heitor Vieira Dourado Tropical Medicine Foundation (FMT-HVD), a reference in malaria treatment and research in Brazil, and fully funded by SUS. It is situated in Manaus, the capital of Amazonas state, and in 2013 was responsible for dealing with 2,315 cases of malaria, which represent 31.85% of the 7,268 cases reported in Manaus [8]. The FMT-HVD emphasizes that patients should return to the health centre if they develop choluria, fever and jaundice, besides serving as a tertiary care centre to where complicated cases from all over the municipality are referred [18]. In summary, number of admissions in this centre is a close proxy of all cases requiring hospitalization due to severe haemolysis in Manaus and surrounding areas. Thus, based on the routine described, the costs were calculated from the following definition for a case: male carriers of G6PDd who asked for diagnosis of malaria; were diagnosed as new cases of vivax malaria; used treatment of PQ and evolved symptoms compatible with a severe adverse events resulting from treatment. Adverse events considered severe included individuals who needed hospitalisation, corroborating the definition presented in a recent review published by WHO [19]. The epidemiological parameters considered are presented in Table 1.

The economic data that supported the estimate of costs (Table 2) were identified in the scientific literature, in the System for Managing Standard Prices for Procedures, Medicines and Materials within SUS (SIGTAP) [20], in

the Bank of Prices in Health (BPS) within the Ministry of Health (MoH) [21], in documents and databanks supplied by the Brazilian MoH and by the FMT-HVD. The values not identified in the evaluated years were adjusted for the years of 2009, 2010 and 2011, based on the official rate of inflation estimated by the accumulated National Consumer Price Index (IPCA) [22]. Epidemiological data and service data were obtained from the Information System for Epidemiological Surveillance of Malaria (SIVEP/MALÁRIA) [8], from the literature (Table 1) and from unpublished information obtained in the documents and databanks of FMT-HVD.

Estimate of costs

Diagnosis and treatment of vivax malaria among carriers of G6PDd

The diagnosis of malaria in Brazil is done by blood microscopy test, using the Walker method of thick blood smear, as recommended by the MoH [23]. The costs considered in the diagnostic strategy for vivax malaria included materials used in the thick blood smear, microscopes, maintenance of microscopes, salaries of microscopists and of the community health agents (CHA) involved in the diagnosis carried out as active demand and in the training of microscopists.

The cost of a thick blood smear used in the base case was estimated from the study carried out by Macauley [24] in the Brazilian Amazon. The costs obtained were multiplied by the estimate of the number of G6PDd carriers who did the test [8], making it possible to obtain the total cost of the test in accordance with the year under evaluation.

The cost of a microscope, estimated at US\$ 6,272.00 and presented by Oliveira (2009) [25], obtained from unpublished information from the Secretariat of Health Surveillance of the MoH (SHS/ MoH), was used by all the units that provided malaria case reports. The annual equipment cost for the base case was calculated for a period of use of 15 years [26], using a discounting rate of 5% [27, 28] and annualization factor of 10.380 [29]. The maintenance costs for one microscope, estimated to be US\$ 46.00, were based on the cost reported by Oliveira (2010) [30], obtained from information from the Malaria Laboratory at the Evandro Chagas Institute, SHS/ MoH. The total costs of the microscope and its maintenance were obtained by the product of the unit value multiplied by the number of units that diagnosed cases of vivax malaria, in accordance with the year being considered [8]. At the end, the cost was weighted by the prevalence of G6PDd [9].

The costs of the salaries for the microscopists and the health agents were calculated based on a document from the WHO [31]. This stratified the risk, expressed by the proportion of positive slides, per Amazon state [8]. It allowed us to obtain the number of slides carried out per professional per day, the number of professionals needed and the total salary by risk stratum, the sum of which corresponded to the total cost. Costing on salaries for microscopists considered all the male individuals submitted to the test and costing on health agents only considered those submitted to diagnosis by active demand [8], given that this professional essentially works with this strategy. Finally, the salary costs were weighted by prevalence of G6PDd [9].

The average cost for training the microscopist was obtained from the study published by Oliveira et al (2010) [30], which used the cost of one training period a year, lasting 40 hours, based on data supplied by Brazilian MoH and coming from training given to microscopists in the Brazilian Amazon in 2006 [30]. The cost for all training periods represents the product of the number of training periods, considering one per year per municipality that reported a case of vivax malaria among men, in the year referred to. The final value was weighted by prevalence of G6PDd [9].

The cost of antimalarial medicines was based on the therapeutic scheme stipulated by the MoH (chloroquine for three days and PQ for seven days) [12] and informed by the Strategic Input Information System of the SHS/MoH [32] as a cost of a tablet of PQ for children (5 mg), of PQ for adults (15 mg) and of chloroquine 150 mg. Next, the cost of the therapeutic scheme was calculated, and this was weighted by the proportion of individuals in the age categories proposed by therapeutic scheme [12]. The total cost with treatment was calculated by multiplying the cost of the therapeutic scheme and the estimate for total number of cases of vivax malaria in male carriers, in accordance with the year being evaluated.

Deficiency of G6PD among men infected by *P. vivax* submitted to treatment with PQ

The cost of G6PDd among carriers of *P. vivax* submitted to treatment with PQ considered the individual costs of the specialist medical consultation and laboratory tests before hospitalization and after release, expenditure on hospital care, health professionals and hospital food.

The total costs of specialized consultations and of laboratory tests were estimated considering the number of patients hospitalised and the number of patients who were released from hospital in the years under research. The cost of a specialized medical consultation was obtained in SIGTAP [20] and did not undergo variations in the period of this study. Both the set of pre-admission tests and those carried out after release from hospital were proposed based on the opinion of specialists at FMT-HVD (Box 2) and identified in SIGTAP [20], except in the case of the thick blood smear which, as it does not appear in SIGTAP, was obtained in the literature. The quantitative test for G6PD was included in the set of tests carried out after hospitalisation, with the aim of confirming the deficiency and supporting the prevention of new severe adverse events.

The values of hospital care costs paid for by the SUS, by means of the Authorization for Hospitalisation (AIH), were obtained from SIGTAP [20], considering the hospitalisations in the ward for treatment of anaemia due to G6PDd (CID 10 – D550) and daily costs in the Intensive Care Unit (ICU), both paediatric (code 080201007-5) and adult (code 080201009-1). The component corresponding to professional services was subtracted from the total values of the daily hospital costs. To calculate the cost of hospitalisation coming from payment of the AIHs, the daily value was multiplied by the average 4.25 days in the ward (hospitalisation for anaemia due to G6PDd) and the 7.5 days in the ICU (paediatric and adult, both bearing the same daily cost, according to SIGTAP [20]) [10], and weighted by the proportion of individuals hospitalised in the ward (97%) and in the ICU (6%), observing that

3% of the individuals were first in the ward and later needed the ICU [10]. The total cost of hospitalisation represents the product of multiplying the estimated cost of hospitalisation and the estimated number of hospitalised patients.

The cost of hospital food considered that all hospitalised individuals received the following meals: breakfast, snack, lunch, snack, dinner and light supper. The calculation of the cost per patient was obtained by means of multiplying the cost of a meal, obtained from the chart of prices paid by the FMT-HVD [33], by the average number of days spent in hospital, followed by summing the costs per meal.

The salary costs related to hospitalisation due to G6PDd were based on the average salaries in the state of Amazonas for a doctor, nurse and nursing technician [34]. Using the monthly salary, the value of an hour's work was calculated, and this was multiplied by the estimated number of hours dedicated to the patient, obtained from data supplied by the FMT-HVD. The result was weighted by the proportion of patients hospitalised by G6PDd among those hospitalised in the FMT-HVD, during the years under study.

Analysis of sensitivity

Individual variation of all the costs was carried out, with the exception of the cost of specialist medical consultations and the cost of the therapeutic scheme used in the treatment of vivax malaria, since there were no variations for medication and consultation over the evaluated years [20, 32]. The values used for the variations were estimated using information that came from the literature or by variation of 20% above and below the base case.

Results

Table 1 contains the epidemiological and service data that formed the basis for costing on G6PDd among male individuals infected with *P. vivax* in the Brazilian Amazon. During the evaluated period, in fact, no single woman was hospitalized due to haemolysis following malaria treatment. According to estimates presented in Table 1, the strategy for using PQ against *P.vivax* [12] is considered to have treated 21,185 male carriers of G6PDd between the years of 2009 and 2011, leading to 19,974 hospitalisations and 572 deaths.

Costing on G6PDd among men infected by *P. vivax* (Table 2) indicates that the cost of diagnosing *P. vivax* varied between US\$ 635,844.27 (2009) and US\$ 833,454.64 (2011); the cost of medicinal treatment of *P. vivax* varied from US\$ 1,857.92 (2009) to US\$ 2,638.56 (2010); and the cost of severe adverse events associated with the use of PQ among carriers of G6PDd, considering the tests carried out before and after hospitalisation, medical consultations and hospitalisations, varied from US\$ 4,310,233.17 (2009) to US\$ 5,487,124.14 (2010). For all the evaluated years, the relative cost provided in Figure 1 indicates the predominance of costs arising from the assistance to carriers of G6PD treated with PQ. The detailed analysis of sensitivity of the costs can be seen in Supplementary Table 1.

In Table 3 the average costs are presented for the base case and the variations considered for the three years, for the same items previously cited (Table 2), as well as the total cost reached by adding up all the items. The data indicate that the average cost of G6PDd, over the three evaluated

years, corresponded to US\$ 5,599,639.33, varying in accordance with the analysis of sensitivity between US\$ 4,439,512.14 and US\$ 6,702,619.24.

Discussion

Malaria represents a severe public health problem in Brazil, being associated with socio-economic problems and failures in preventive measures and social protection actions [35, 36]. It presents probable repercussions in the disease-impoverishment-poverty cycle, and is thus considered one of the diseases associated with poverty worldwide, impacting negatively on family income, which then further increases the vulnerability of the affected populations [37, 38]. In recent years the Brazilian Amazon has presented a sharp decline in the incidence of malaria by *P. falciparum*; however, the number of people infected by *P. vivax* has not fallen at the same rate [35], perhaps because the parasite is able to provoke relapses weeks or months after the initial infection [39]. Between the years 2009 and 2011, 767,000 cases of vivax malaria were reported, of which 470,000 occurred in male individuals, affecting mainly men of productive age [8]. However, the female population and those in other age categories also suffer from it, especially children between five and 14 years of age, who may do badly at school due to malaria, thus leading to negative economic impacts and a drop in productivity in the long term [40].

The high number of cases of vivax malaria is particularly important because PQ has been adopted as the strategy for effecting a radical cure of vivax malaria in Brazil, increasing the risk of severe adverse events and of deaths, since the use of PQ at a dose of 0.5 mg/kg/day, for seven days, may cause acute haemolysis among carriers of G6PDd [5, 41]. Although the estimates

related to the incidence of severe adverse events and to deaths associated with the use of PQ continue to be imprecise [19], evidence obtained from campaigns that used mass treatment in Azerbaijan, Afghanistan, Tajikistan and Korea demonstrates that rigorous management of the risks may minimize their effects on populations with various degrees of G6PDd [42].

The number of hospitalisations and of deaths presented was calculated from the proportion of hospitalisations (94.29%) and of deaths (2.86%) among the carriers of G6PDd attended in the FMT-HVD [10]. Thus, both proportions represent the situation in a reference centre for treatment, and this may differ from what happens in remote areas and small municipalities in the Brazilian Amazon. In the latter case, the proportion of hospitalisations may have been over-estimated and the deaths under-estimated, given that not only are health resources scarce in these places, but they also present problems of accessibility to health services that offer moderate to high-level technology.

Currently, tafenoquine is at an advanced stage of development and that has presented effectiveness in the prevention of relapse with just one dose, may be able to achieve the desired elimination of vivax malaria, but the fact that it is an 8-aminoquinoline means that it presents the same challenge in relation to safety for use with carriers of G6PDd, reinforcing the discussion about the need to detect the deficiency before starting treatment [6, 19, 43].

The current research estimated a high number of male individuals with G6PDd exposed to the use of PQ and demonstrates that this deficiency may have an important effect on the need for hospitalisation, being associated also with a significant number of deaths in individuals infected by vivax

malaria. The direct medical and non-medical costs arising from diagnosis and treatment of vivax malaria and from the severe adverse events resulting from the use of PQ are high for the health service. There is a predominance observed of costs related to complications that occur after the use of PQ, especially those linked to hospitalisation, indicating that among those suffering from the deficiency the severe adverse events burden the public health system more than the diagnosis and treatment of vivax malaria. As regards hospitalisation, although assistance provided in the ward has predominated, the cost arising from 6% of those with G6PDd who go to intensive care corresponded to 19% of the total hospitalisation costs, demonstrating the importance of severely ill patients in the context being researched. The high cost of hospitalisation of carriers of G6PDd was also confirmed in another context. An economic evaluation of the cost of this deficiency among Lebanese male newborns identified a cost of US\$ 1,450.00 per hospitalisation [44]. The average cost presented in Table 3 may be considered high in the Brazilian context, where the SUS budget directed towards surveillance, prevention and control of malaria in 2009, 2010 and 2011 was, respectively, US\$ 12,115,577.89; US\$ 9,622,159.09 and US\$ 9,802,395.21 [45].

Although studies were not identified in the literature that evaluate the cost of G6PDd in the context under research, there are recent publications that indicate how urgent it is to carry out economic evaluations on this topic, highlighting especially the need to estimate the costs and effectiveness of incorporating rapid diagnostic tests (RDTs) to detect G6PDd. These should

be used at the point of care before applying PQ [4, 6, 46], similar to what has been described in the Brazilian context in relation to the cost-effectiveness of RDTs for diagnosing malaria itself [30, 47], helping in decision-making on the incorporation or not of this technology. Currently, two RDTs to detect G6PDd in field conditions (BinaxNOW® G6PD and CareStart™ G6PD) have been evaluated in malaria endemic areas [48, 49]. However, there are still gaps in knowledge about the performance, stability and costs of RDTs t [19].

The acute character of the complication under discussion, associated with the constitutional responsibility of the SUS to guarantee universal, complete and equitable assistance, means that the costs falling to the SUS constitute important data. They may be used to help in decision-making and in the development of other economic studies on the topic, especially ones aiming to evaluate the strategies for prevention of severe adverse events, based on the recommendation for diagnosis of G6PDd before using PQ [19]. In this ambit, it is fundamental that research be carried out in Latin America, aiming to study locally the cost and effectiveness of tests to detect G6PDd in field conditions to reduce the cost of hospitalisation [46].

Economic evaluations developed in relation to malaria have become increasingly frequent, especially in Sub-Saharan Africa, in Asia and in South America. White et al identified that the cost of diagnosing a case of malaria ranged from US\$ 0.34 to US\$ 9.34, the cost of treating a case of uncomplicated malaria from US\$ 2.36 to US\$ 23.65 and the cost of a case of complicated malaria from US\$ 15.64 to US\$ 137.87[50].

This is the first study of the costs of G6PDd in Brazil, and the results presented here are based on sources of epidemiological and secondary economic data. It should be stressed that there is an absence of precise data concerning G6PDd for the whole of the Brazilian Amazon, which may differ because of the diversity in ethnic origin in the region. Furthermore, the data on prevalence of G6PDd, the proportion of individuals hospitalised, the proportion of deaths, the costs of hospital food and salaries for professionals were obtained in the state of Amazonas and generalized for the nine states that make up the Brazilian Amazon. This may have affected the validity of the cost estimates, although the simulation carried out in the analysis of sensitivity has demonstrated that the uncertainties mentioned did not substantially affect the total cost.

Conclusion

Within the scope of the Brazilian strategy for controlling vivax malaria, G6PDd represents a serious problem for public health. It has particularly affected men of economically productive age who live in vulnerable communities. As the efforts directed towards controlling and eliminating malaria are based on using an 8-aminoquinoline, attention must be paid to the safety of those carrying G6PDd. The results presented constitute basic evidence in the discussion on the use of PQ without prior testing to detect G6PDd. It is recommended that a research agenda be adopted that will evaluate on a regional basis the costs and accuracy of RDTs to detect G6PDd, with the aim of checking if it is viable to incorporate these into the health system's strategy.

Abbreviations

G6PD, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase; G6PDd, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency; PQ, Primaquine; SUS, National Health System; NMCP, National Malaria Control Programme; RDTs, Rapid diagnostic tests; ICU, Intensive Care Unit.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

HMP and MRFO conceived the study, participated in the design of the study, performed the analysis and drafted the manuscript. GASR, MVGL, WMM and MB conceived the study, participated in the design of the study, performed the analysis and participated in its analysis. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

This study was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological

Development (CNPq) (MCTI/CNPq N^o 14/2013). GASR receives a visiting fellowship from the Strategic Program for Science, Technology & Innovation of FAPEAM (PECTI-SAÚDE). MVGL is a level 1 fellow from CNPq.

References

1. Cappellini MD, Fiorelli G: **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** *Lancet* 2008, **371**: 64–74.
2. Beutler E: **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective.** *Blood* 2008, **111**:16–24.
3. Minucci A, Moradkhani K, Jing M, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E: **Blood cells, molecules, and diseases glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the “ old ” and update of the new mutations.** *Blood Cells, Mol Dis* 2012, **48**:154–165.
4. Von Seidlein L, Auburn S, Espino F, Shanks D, Cheng Q, McCarthy J, Baird K, Moyes C, Howes R, Ménard D, Bancone G, Winasti-Satyahraha A, Vestergaard LS, Green J, Domingo G, Yeung S, Price R: **Review of key knowledge gaps in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency detection with regard to the safe clinical deployment of 8-aminoquinoline treatment regimens: a workshop report.** *Malar J* 2013, **12**:112.
5. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz ALM, Brito M, Peixoto HM, Oliveira MRF, Romero GAS, Bassat Q, Lacerda MVG: **Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes.** *Malar J* 2014, **13**:70.
6. Domingo GJ, Satyagraha AW, Anvikar A, Baird K, Bancone G, Bansil P, Carter N, Cheng Q, Culpepper J, Eziefula C, Fukuda M, Green J, Hwang J, Lacerda M, McGray S, Menard D, Nosten F, Nuchprayoon I, Oo NN, Bualombai P, Pumpradit W, Qian K, Recht J, Roca A, Satimai W, Sovannaroath S, Vestergaard L, Von Seidlein L: **G6PD testing in support of treatment and elimination of malaria: recommendations for evaluation of G6PD tests.** *Malar J* 2013, **12**:391.
7. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri O a, Gething PW, Dewi M, Hogg MM, Battle KE, Padilla CD, Baird JK, Hay SI: **G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map.** *PLoS Med* 2012, **9**:e1001339.
8. Ministério da Saúde: **Sistema de informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária)**
[http://portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria/default.asp]
9. Santana MS, Monteiro WM, Siqueira AM, Costa MF, Sampaio V, Lacerda MV, Alecrim MG: **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants**

are associated with reduced susceptibility to malaria in the Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013, **107**:301–306.

10. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD): *Banco de dados - deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (2009 - 2011)*. Manaus: FMT-HVD; 2011.

11. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, Patil AP, Tatem AJ, Howes RE, Myers MF, George DB, Horby P, Wertheim HFL, Price RN, Müller I, Baird JK, Hay SI: **A long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010**. *PLoS Negl Trop Dis* 2012, **6**:e1814.

12. Ministério da Saúde: *Guia prático de tratamento da malária no Brasil*. Brasília; 2010.

13. Wells TNC, Burrows JN, Baird JK: **Targeting the hypnozoite reservoir of *Plasmodium vivax*: the hidden obstacle to malaria elimination**. *Trends Parasitol* 2010, **26**:145–151.

14. Alonso PL, Brown G, Arevalo-Herrera M, Binka F, Chitnis C, Collins F, Doumbo O, Greenwood B, Hall BF, Levine MM, Mendis K, Newman RD, Plowe CV, Rodríguez MH, Sinden R, Slutsker L, Tanner M: **A research agenda for malaria eradication: drugs**. *PLoS Med* 2011, **8**:e1000402.

15. Lacerda MVG, Fragoso SCP, Alecrim MGC, Alexandre M a a, Magalhães BML, Siqueira AM, Ferreira LCL, Araújo JR, Mourão MPG, Ferrer M, Castillo P, Martin-Jaular L, Fernandez-Becerra C, Del Portillo H, Ordi J, Alonso PL, Bassat Q: **Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill?** *Clin Infect Dis* 2012, **55**:e67–74.

16. Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia: **Amazônia Legal** [<http://www.sudam.gov.br/amazonia-legal/demografia/50-amazonialegal>]

17. Ramos Júnior WM, Sardinha JF, Costa MR, Santana MS, Alecrim MG, Lacerda MV: **Clinical aspects of hemolysis in patients with *P. vivax* malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon**. *Brazilian J Infect Dis* 2010, **14**:410–412.

18. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado: *Rotinas da Malária*. Manaus; 2014.

19. Recht J, Ashley E, White N: *Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines*. Geneva; 2014.

20. Ministério da Saúde: **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS** [<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>]
21. Ministério da Saúde: **Banco de Preços em Saúde** [<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>]
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: **Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor** [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtml]
23. Ministério da Saúde: *Manual de diagnóstico laboratorial da malária*. Brasília; 2005.
24. Macauley C: **Aggressive active case detection: a malaria control strategy based on the Brazilian model**. *Soc Sci Med* 2005, **60**:563–573.
25. Oliveira MRF: **Cost-effectiveness analysis of rapid test for the diagnosis of new malaria cases in twelve endemic municipalities of the State of Pará**. *PhD thesis*. Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2009.
26. Fernando SD, Karunaweera ND, Fernando WP, Attanayake N, Wickremasinghe a R: **A cost analysis of the use of the rapid, whole-blood, immunochromatographic P.f/P.v assay for the diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria in a rural area of Sri Lanka**. *Ann Trop Med Parasitol* 2004, **98**:5–13.
27. Walker D, Kumaranayake L: **Allowing for differential timing in cost analyses: discounting and annualization**. *Health Policy Plan* 2002, **17**:112–118.
28. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB: **Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine**. *JAMA* 1996, **276**:1253–1258.
29. Phillips, M, Mills, A, Dye C: *Directrices para el analisis del costo-eficacia de la lucha atnivectorial*. Geneva: WHO; 1996.
30. Oliveira MRF, de Castro GA, Toscano CM: **Cost effectiveness of OptiMal® rapid diagnostic test for malaria in remote areas of the Amazon Region, Brazil**. *Malar J* 2010, **9**:277.
31. World Health Organization - Regional Office for the Western Pacific: *Malaria light microscopy - creating a culture of quality*. Kuala Lumpur; 2005.

32. Ministério da Saúde: **Sistema de Informação de Insumos Estratégicos** [<http://portalweb04.saude.gov.br/sies/>]
33. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD): *Custos com a nutrição hospitalar*. Manaus: FMT-HVD; 2011.
34. Secretaria de Estado da Saúde do Amazonas (SES/AM): *Tabela de vencimentos e gratificação de saúde*. Manaus: SES/AM; 2011.
35. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MVG, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT: **Malaria in Brazil: an overview**. *Malar J* 2010, **9**:115.
36. Ferreira ACS, Suárez-Mutis MC, Campos MR, de Castro CGSO: **Primary health care in municipalities at high risk for malaria**. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011, **19**:1281–1288.
37. Etim S, Ogbeche J: **Household responses to malaria: illness perception, cost implications and treatment-seeking behavior of mothers in Calabar, Nigeria**. *Malar J* 2014, **13**(Suppl 1):P102.
38. Carter R, Mendis KN: **Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria**. *Clin Microbiol Rev* 2002, **15**:564–594.
39. Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N, Van Boeckel TP, Messina JP, Shanks GD, Smith DL, Baird JK, Hay SI: **Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse**. *Malar J* 2014, **13**:144.
40. Vitor-Silva S, Reyes-Lecca RC, Pinheiro TRA, Lacerda MVG: **Malaria is associated with poor school performance in an endemic area of the Brazilian Amazon**. *Malar J* 2009, **8**:230.
41. Beutler E, Duparc S: **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development**. *Am J Trop Med Hyg* 2007, **77**:779–789.
42. Kondrashin A, Baranova AM, Ashley EA, Recht J, White NJ, Sergiev VP: **Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past**. *Malar J* 2014, **13**:51.
43. Llanos-Cuentas A, Lacerda MV, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, Arthur P, Chuenchom N, Möhrle JJ, Duparc S, Ugwuegbulam C, Kleim J-P, Carter N, Green J a, Kellam L: **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**:1049–1058.

44. Khneisser I, Adib SM, Loiselet J, Megarbane A: **Cost-benefit analysis of G6PD screening in Lebanese newborn males.** *J Med Liban* 2007, **55**:129–132.
45. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão: **Orçamento Federal** [http://www.orcamentofederal.gov.br/orcamentos-anuais/orcamento-2010/orcamentos_anuais_view?anoOrc=2010]
46. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, Almeida AC, Brito MA, Peixoto HM, Fuller D, Bassat Q, Romero GAS, Oliveira MRF, Lacerda MVG: **G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014, **109**:553–568.
47. Oliveira MRF, Giozza SP, Peixoto HM, Romero GAS: **Cost-effectiveness of diagnostic for malaria in extra-Amazon Region, Brazil.** *Malar J* 2012, **11**:390.
48. Kim S, Nguon C, Guillard B, Duong S, Chy S, Sum S, Nhem S, Bouchier C, Tichit M, Christophel E, Taylor WRJ, Baird JK, Menard D: **Performance of the CareStart™ G6PD deficiency screening test, a point-of-care diagnostic for primaquine therapy screening.** *PLoS One* 2011, **6**:e28357.
49. Osorio L, Carter N, Arthur P, Bancone G, Gopalan S, Gupta SK, Noedl H, Kochar SK, Kochar DK, Krudsood S, Lacerda M V, Llanos-Cuentas A, Rueangweerayut R, Srinivasan R, Treiber M, Möhrle JJ, Green J: **Performance of BinaxNOW G6PD deficiency point-of-care diagnostic in *P. vivax*-infected subjects.** *Am J Trop Med Hyg* 2014.
50. White MT, Conteh L, Cibulskis R, Ghani AC: **Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions - a systematic review.** *Malar J* 2011, **10**:337.

Figure legends

Box 1: Assumptions for the costs of G6PDd among male individuals infected by *P. vivax* in the Brazilian Amazon, 2009, 2010 and 2011.

1) Diagnosis and treatment of vivax malaria among carriers of G6PDd

- Diagnosis of vivax malaria: performed by blood microscopy test, using the Walker method of thick blood smear.
- Microscope and microscope maintenance: considered as one microscope and one maintenance per year per reporting unit, assuming that all reporting units identified in SIVEP/MALARIA provided the diagnosis of *P. vivax* malaria.
- Training of microscopists: one training period per year per municipality that reported case of vivax malaria among men.
- Health worker: the cost of diagnosis and treatment considered the health agent involved in active demand of new cases and the microscopist involved in providing the diagnosis and medication. The monthly salary of the microscopist and health worker were based on the salary of Amazonas State, both relating to the auxiliary level career with workload of 40 hours per week.

2) Deficiency of G6PD among men submitted to treatment with PQ

- Costs of specialized medical appointment: one medical appointment specialized in admission and another after hospital discharge.
- Tests performed before and after hospitalization: all carrying G6PDd with severe adverse events and requiring hospital care were submitted to pre-admission tests. Among them, the patients released from hospital did further tests during follow-up monitoring.
- Hospital costs, where all patients with severe adverse effects were hospitalized:
 - Professional costs were calculated based on time spent per patient/day per doctor, nurse and nursing technician, assuming the average salaries in Amazonas state.
 - Hospital food: six meals a day for each patient, assuming values of the FMT-HVD, Amazonas State.

Box 2: Tests performed in carriers of G6PDd with severe adverse events associated with the use of primaquine.

Pre-admission tests: thick blood smear, complete blood count, levels of: serum creatinine, blood urea nitrogen, SGOT and SGPT, total bilirubin and fractions, complete urinalysis and reticulocyte count.

Tests carried out after release from hospital: thick blood smear, complete blood count, levels of: serum creatinine, blood urea nitrogen, SGOT and SGPT, total bilirubin and fractions, complete urinalysis and testing for G6PDd.

Table 1: Epidemiological parameters in the Brazilian Amazon, 2009, 2010 and 2011.

Items	Years			Sources
	2009	2010	2011	
Number of males submitted to thick blood smear test in Brazilian Amazon ¹	1,596,725	1,643,714	1,781,812	[8]
Number of males with G6PDd submitted to thick blood smear test in Brazilian Amazon ²	71,853	73,967	80,182	[8] and [9]
Number of males submitted to thick blood smear test in Brazilian Amazon by active demand ³	878,473	903,808	968,145	[8]
Number of males with G6PDd submitted to thick blood smear test in Brazilian Amazon by active demand ⁴	39,531	40,671	43,567	[8, 9]
Number of vivax malaria cases among males	155,413	173,559	141,803	[8]
Number of males with G6PDd among those diagnosed with <i>P. vivax</i> ⁵	6,994	7,810	6,381	[8, 9]
Number of units that diagnosed cases of vivax malaria	1,814	1,797	1,639	[8]
Number of municipalities in Brazilian Amazon that reported cases of vivax malaria among men	524	511	472	[8]
Number of males hospitalized with G6PDd after treatment with PQ ⁶	6,594	7,364	6,016	[8–10]
Number of deaths attributed to the use of PQ among carrier men of G6PDd ⁷	189	211	172	[8–10]

1. Number estimated from multiplying the total number of people of both genders, subject to examination, by the proportion of males.

2. Number estimated from the number of males submitted to thick blood smear examination in Brazilian Amazon weighted by prevalence of G6PDd for males (4.5%).

3. Number obtained from multiplying the estimate of males submitted to thick blood smear test by the overall proportion of individuals diagnosed by active demand.

4. Number estimated from multiplying the number of males submitted to thick blood smear test in Brazilian Amazon by active demand wehe prevalence of G6PDd for males (4.5%).

5. Number estimated from the total cases of *P. vivax* malaria among males in Brazilian Amazon weighted by prevalence of G6PDd for males (4.5%).

6. Number estimated from the number of males with G6PDd among those diagnosed with *P. vivax* multiplied by the proportion of hospitalizations (94.29%) among males with G6PDd monitored from 2009 to 2011 in the FMT-HVD.

7. Number estimated from the number of males hospitalized with G6PDd after treatment with PQ, multiplied by the proportion of deaths (2.86%) among the bearers of the deficiency monitored in the FMT-HVD.

Table 2: Costs of G6PDd in males infected by *P. vivax* in the Brazilian Amazon, 2009, 2010 and 2011.

Items	Reference values - base-case (US\$) / year						Sources
	2009		2010		2011		
A - Diagnosis of vivax malaria	All males	Males with G6PDd ¹	All males	Males with G6PDd ¹	All males	Males with G6PDd ¹	
- Thick blood smear	1,814,409.17	81,648.41	2,202,950.33	99,132.77	2,665,142.63	119,931.42	[24]
- Microscope	1,096,068.22	49,323.07	1,280,603.64	57,627.16	1,303,580.23	58,661.11	[25]
- Microscope maintenance	83,204.59	3,744.21	97,213.02	4,374.59	98,957.22	4,453.08	[30]
- Health workers	3,912,989.04	176,084.51	4,754,380.68	213,947.13	5,889,094.46	265,009.25	[31]
- Annual training (microscopist)	7,223,201.42	325,044.07	8,307,793.49	373,850.70	8,564,439.54	385,399.78	[30]
- Total costs (A)	14,129,872.43	635,844.27	16,642,941.17	748,932.35	18,521,214.09	833,454.64	
B – Drug treatment for <i>P. vivax</i>	All males	Males with G6PDd	All males	Males with G6PDd	All males	Males with G6PDd	
- Therapeutic scheme	41,284.62	1,857.92	58,635.90	2,638.56	41,415.28	1,863.65	[32]
C – Assistance to carriers of G6PDd treated with PQ	Males with G6PDd	Males with G6PDd	Males with G6PDd	Males with G6PDd	Males with G6PDd	Males with G6PDd	
- Pre-admission tests	74,659.04	94,701.04	82,037.35				[20, 24]
- Medical appointments	66,271.36	83,681.82	72,047.90				[20]
- Hospitalization ²	3,530,482.47	4,457,992.22	3,838,217.22				[20]
- Hospital food	432,757.87	580,711.73	538,733.13				[33]
- Health workers	141,826.64	188,506.44	175,245.56				[34]
- Tests performed after hospitalization	64,235.79	81,530.89	70,688.14				[20, 24]
- Total costs (C)	4,310,233.17	5,487,124.14	4,776,969.30				
- Total costs (A+B+C) ²	4,947,935.36	6,238,695.05	5,612,287.59				

1. Weighted by the prevalence of G6PDd (4.5%)

2. In the years evaluated, 19% and 81% of the costs corresponded to hospitalization in ICT and ward, respectively.

3. Males with G6Pd.

Table 3: Average cost of G6PDd in male individuals infected with *P. vivax* and variations in the Brazilian Amazon, 2009, 2010 and 2011.

Items	Base-case (US\$)	Lower limit (US\$)	Upper Limit (US\$)
Diagnosis of vivax malaria ¹	739,410.42	532,081.82	920,943.11
Therapeutic scheme ¹	2,120.04	2,120.04	2,120.04
Assistance to carriers of G6PDd treated with PQ ¹	4,858,108.8 7	3,905,310.28	5,779,556.08
Total cost	5,599,639.3 3	4,439,512.14	6,702,619.24

1. The values in the base case and variations represent the average costs in the years considered in the study.

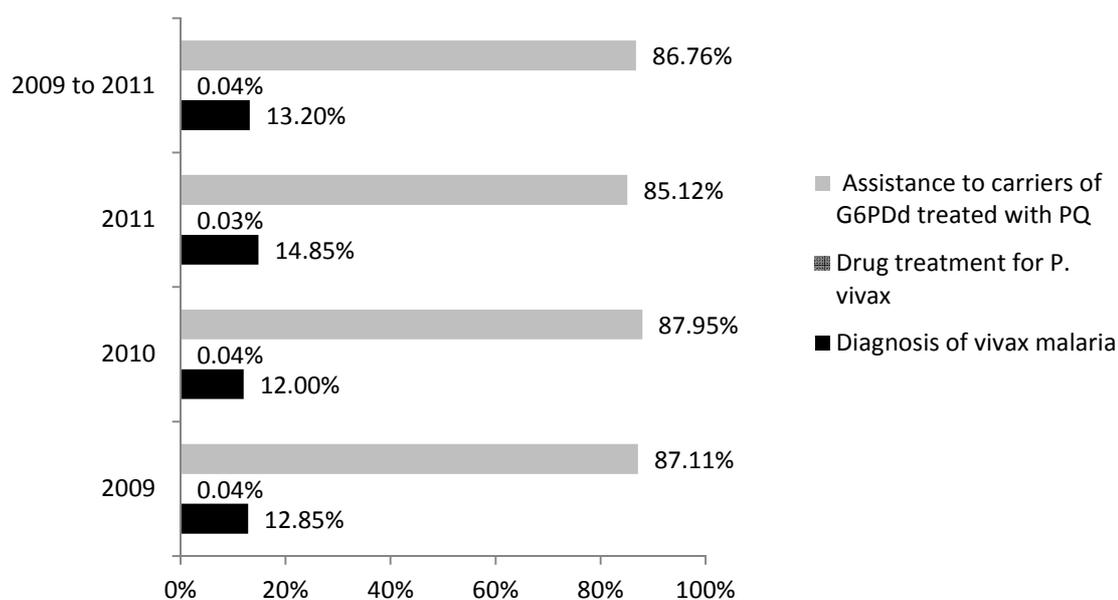


Figure 1: Relative costs of G6PDd in males infected by *P. vivax* in the Brazilian Amazon, 2009, 2010, 2011.

Supplementary Table 1: Sensitivity analysis of the costs of G6PDd among male individuals infected by *P. vivax* in the, Brazilian Amazon, 2009, 2010 and 2011.

Items and sources	Reference values considered in the sensitivity analysis: upper and lower variation					
	2009 (US\$)		2010 (US\$)		2011(US\$)	
	Lower limit	Upper Limit	Lower limit	Upper Limit	Lower limit	Upper Limit
A - Diagnosis of vivax malaria						
- Thick blood smear [24, 30]	16,898.01	125,388.25	20,513.27	152,237.80	24,817.87	184,182.28
- Microscope [25]	39,458.46	59,187.68	46,101.73	69,152.60	46,928.89	70,393.34
- Microscope maintenance [30]	2,995.37	4,493.05	3,499.67	5,249.51	3,562.46	5,343.69
- Health workers [31]	140,867.89	211,301.12	171,158.04	256,736.22	212,008.17	318,010.34
- Annual training (microscopist)[30]	260,035.25	390,052.87	299,080.57	448,620.85	308,319.82	462,479.74
- Total costs (A)	460,254.97	790,422.97	540,353.28	931,996.97	595,637.21	1,040,409.38
B - Drug treatment (<i>P. vivax</i>)						
- Cost (B) Therapeutic scheme [32]	1,857.92	1,857.92	2,638.56	2,638.56	1,863.65	1,863,65
C - Assistance to carriers of G6PDd treated with PQ						
- Pre-admission tests [20, 24, 30]	68,716.63	78,673.16	86,853.78	99,860.44	74,882.63	86,741.71
- Medical appointments [20]	66,271.36	66,271.36	83,681.82	83,681.82	72,047.90	72,047.90
- Hospitalization [20]	2,824,385.98	4,236,578.97	3,566,393.77	5,349,590.65	3,070,573.78	4,605,860.67
- Hospital food [33]	346,206.30	519,309.45	464,569.39	696,854.08	430,986.50	646,479.76
- Health workers [34]	113,461.31	170,191.96	150,805.15	226,207.73	140,196.44	210,294.66
- Tests performed after hospitalization [20, 24, 31]	46,462.18	56,219.58	58,751.07	71,497.60	50,684.84	62,306.75
- Total costs (C)	3,465,503.76	5,127,244.48	4,411,054.98	6,527,692.32	3,839,372.10	5,683,731.46
- Total costs (A+B+C)	3,927,616.65	5,919,525.37	4,954,046.82	7,462,327.86	4,436,872.96	6,726,004.49

Apêndice 48

Artigo preliminar

Análise de custo-efetividade de testes diagnósticos rápidos para a deficiência da G6PD em indivíduos com malária por *Plasmodium vivax* na Amazônia Brasileira

Henry Maia Peixoto^a, Marcelo Augusto Mota Brito^{b,c}, Gustavo Adolfo Sierra Romero^{a,d}, Wuelton Marcelo Monteiro^{b,c}, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda^{b,c,e}, Maria Regina Fernandes de Oliveira^{a,d}

^aCenter for Tropical Medicine, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil.

^bTropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brazil.

^cUniversity of the State of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil.

^dNational Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

^eInstituto Leônidas e Maria Deane, FIOCRUZ, Manaus, Amazonas, Brazil.

Correspondence to: Henry Maia Peixoto (email: henrymaiap9@gmail.com).

Resumo

Objetivo: Avaliar a relação de custo-efetividade de teste rápido (TR) para detectar a deficiência de G6PD (dG6PD) em pacientes portadores de *Plasmodium vivax* na Amazônia Brasileira, em comparação à rotina recomendada pelo Programa de Controle da Malária que não inclui essa avaliação.

Métodos: Foi realizada análise de custo-efetividade na perspectiva do sistema de saúde brasileiro, na Amazônia Brasileira para o ano de 2013. A análise comparou, por meio de árvores de decisão, duas estratégias diagnósticas com TR para dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* antes da indicação da primaquina (PQ), além da

rotina preconizada no Brasil que não inclui o diagnóstico prévio da dG6PD. A primeira estratégia considerou o uso combinado do TR BinaxNOW® G6PD (BX-G6PD) nos municípios com mais de 100 mil habitantes e a rotina do programa de controle para os demais municípios. A segunda estratégia considerou o uso do TR CareStart™ G6PD (CS-G6PD) em 100% dos municípios. A análise foi realizada para os desfechos: caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada.

Resultados: Para o desfecho caso diagnosticado adequadamente, comparando as estratégias baseadas em TR com a rotina do programa de controle, a estratégia com CS-G6PD foi a mais custo-efetiva e a estratégia com o BX-G6PD foi dominada de forma estendida. Considerando o desfecho hospitalização evitada, a estratégia que usou o CS-G6PD dominou as demais.

Conclusão: Os resultados apresentados estimam que a estratégia baseada em CS-G6PD é custo-efetiva para os desfechos considerados. Tais informações podem auxiliar a tomada de decisão quanto à incorporação de diagnóstico prévio ao uso de PQ para promover maior segurança na abordagem terapêutica oferecida aos portadores da deficiência da G6PD na Amazônia Brasileira.

Introdução

O uso da primaquina (PQ) para o tratamento radical do *Plasmodium vivax* em portadores da deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (dG6PD) constitui o principal fator associado à hemólise grave, à hospitalização e ao óbito em portadores dessa deficiência na América Latina, especialmente em indivíduos do sexo masculino (1,2). No Brasil, o uso da PQ com o objetivo de prevenir as recaídas provocadas pelo *P. vivax* e de reduzir sua transmissão (3), representa um risco para os portadores da dG6PD, uma vez que o programa nacional de controle de malária não recomenda o diagnóstico rotineiro da deficiência antes do início do tratamento. Na Amazônia Brasileira foram notificados mais de 99% dos 178,6 mil novos casos de malária em 2013, dos quais, 81% foram causados

pelo *P. vivax* (4,5). As estimativas são de aproximadamente seis mil internações ao ano de indivíduos com dG6PD em decorrência do uso da PQ, onerando substancialmente o sistema de saúde brasileiro - Sistema Único de Saúde (SUS) (6).

Nesse contexto, a detecção da dG6PD antes da indicação da PQ, poderia contribuir para melhorar a segurança do tratamento em pessoas com dG6PD evitando prejuízos aos esforços de controle e eliminação da malária. Sendo assim, a identificação e uso de diagnóstico que seja rápido, eficiente e factível em condições de campo torna-se prioritária (7–10).

A espectrometria é o padrão de referência e requer ambiente laboratorial, equipamento complexo e profissional especializado. Para as atividades de rastreio em ambientes de menor complexidade, o *fluorescent spot test*, tem sido considerado o mais indicado por ser de fácil execução, embora necessite de lâmpada ultra-violeta, equipamento para banho-maria e micropipeta. Assim, dadas às características apresentadas, nenhum destes dois testes pode ser considerado adequado às condições de campo na maioria das áreas malarígenas (7,11–13), não sendo utilizados na rotina dos serviços.

Atualmente dois testes rápidos (TR) para detectar a dG6PD em condições de campo têm sido avaliados em diferentes cenários: o BinaxNOW® G6PD (BX-G6PD) e o CareStart™ G6PD (CS-G6PD). Ambos são testes cromatográficos qualitativos de fácil leitura visual, com exigência mínima de treinamento, cujos resultados podem ser obtidos em até 10 minutos (11,14–16), o BX-G6PD apresenta limitações operacionais relacionadas à temperatura, devendo ser executado entre 18-25°C, além de necessitar de sangue venoso para sua realização (14,17). Quanto ao CS-G6PD, além da facilidade de ser realizado em sangue de punção periférica, o estudo apresentado por Kim e colaboradores (2011) (11) demonstra que o TR não é afetado por temperaturas elevadas durante sua conservação e execução.

No que diz respeito à segurança do tratamento radical da malária vivax, a ausência de análises de custo-efetividade que comparam o uso de TR para

o diagnóstico da dG6PD ao atual status quo, onde a testagem previa a prescrição da primaquina não é realizada, configura uma importante lacuna de conhecimento que dificulta a recomendação desses testes (12,13,18). A ausência do diagnóstico da dG6PD também representa um obstáculo ao futuro uso da tafenoquina, uma nova 8-aminoquinolina, cujo tratamento baseado em uma única dose tem apresentado eficácia para a cura radical da malária vivax (6,18,19). Portanto, o presente estudo de custo-efetividade foi realizado com o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da introdução de teste rápido para detectar a dG6PD em pacientes portadores de *P. vivax* na Amazônia Brasileira, em comparação à rotina preconizada pelo programa de controle da malária no país.

Métodos

Trata-se de uma análise de custo-efetividade desenvolvida na perspectiva do sistema de saúde brasileiro (SUS) para o ano de 2013. A área de estudo abrange a Amazônia Brasileira, composta por 775 municípios distribuídos em nove Estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Roraima e Pará) onde moram aproximadamente 21 milhões de habitantes, dos quais 10 milhões residem em 34 municípios com mais de 100 mil habitantes (20). Na região, 511 municípios registraram casos de malária vivax em 2013 (4).

A análise de custo-efetividade comparou duas estratégias para diagnosticar dG6PD em indivíduos do sexo masculino infectados com *P. vivax* antes da indicação da PQ e a rotina preconizada no Brasil sem o diagnóstico prévio da dG6PD (estratégia Rotina). A primeira estratégia foi baseada no uso combinado do TR BX-G6PD nos municípios com mais de 100 mil habitantes e da rotina nos demais municípios (estratégia BX-G6PD) e a segunda foi baseada no TR CS-G6PD (estratégia CS-G6PD) considerando a sua utilização em 100% dos municípios. A análise foi realizada para os desfechos: caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada.

Pressupostos

A análise assumiu os pressupostos detalhados previamente por Peixoto et al (2015) (6), relacionados ao diagnóstico da malária, ao tratamento do *P. vivax* e à assistência prestada aos portadores da dG6PD com eventos adversos graves associados a PQ, exceto o pressuposto sobre o custo dos profissionais da internação. No presente estudo foi utilizado o custo médio total da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) que contempla o pagamento dos serviços profissionais e hospitalares feito pelo SUS. Foi assumido, ainda, que as unidades diagnosticadoras têm condições para armazenar e realizar os testes na temperatura recomendada pelos fabricantes e que a execução do CS-G6PD seria realizada por agentes de saúde e a do BX-G6PD por técnicos de enfermagem.

Modelo de decisão

Foram construídas árvores de decisão para comparar as estratégias em avaliação (Figura 1). Uma coorte hipotética foi simulada a partir de todos os pacientes do sexo masculino que apresentaram febre e demandaram o diagnóstico da malária, originando os vários nós de probabilidade. Após o exame da gota espessa o paciente foi submetido à probabilidade de ter ou não malária, seguida pela probabilidade do tipo de malária - vivax ou falciparum - e em seguida à probabilidade de realização do diagnóstico com um dos TR para dG6PD ou à rotina sem diagnóstico da dG6PD. O indivíduo infectado com *P. vivax* poderia ou não portar a deficiência, cuja estimativa foi baseada na prevalência da dG6PD. Após realização de um dos testes para dG6PD, foram assumidas as probabilidades relativas à sensibilidade e à especificidade da estratégia diagnóstica usada, com verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiros negativos (VN) e falsos negativos (FN). A estratégia Rotina assumiu que 100% dos indivíduos deficientes são falsos negativos e 100% dos indivíduos não deficientes são verdadeiros negativos. Os resultados VP e VN foram considerados casos adequadamente diagnosticados e os resultados FP e FN foram considerados casos incorretamente diagnosticados. Após o diagnóstico, a

coorte hipotética foi submetida à probabilidade de hospitalização, assumindo que todos os indivíduos classificados como FN e VN foram submetidos ao tratamento com PQ, e os identificados com VP e FP não utilizaram a PQ. Assim, o portador de dG6PD que utiliza a PQ (FN) é submetido à probabilidade de hospitalização em decorrência de eventos adversos graves provocados pela medicação.

Custos

Para o desfecho “caso diagnosticado adequadamente” foram considerados os custos sanitários advindos do diagnóstico da malária entre indivíduos do sexo masculino e do diagnóstico da dG6PD em indivíduos com malária vivax. Para o desfecho “hospitalização evitada” foi acrescentado o tratamento medicamentoso da malária vivax e os custos da assistência prestada aos eventos adversos graves associados ao uso de PQ em portadores da dG6PD (Tabela 1).

Os custos obtidos na moeda corrente brasileira (reais, R\$) foram convertidos em dólares americanos (US\$) utilizando-se o valor médio do câmbio oficial para o ano de 2013 (R\$ 2,16 por dólar) (21). Os valores de custos identificados em anos diferentes do ano avaliado foram ajustados com base na taxa oficial de inflação estimada pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado (22).

Parâmetros epidemiológicos

Dados epidemiológicos e de utilização de serviços relacionados à malária e a dG6PD no âmbito da malária foram obtidos no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP/Malária) (4); na literatura científica e em informações não publicadas obtidas nos documentos e bancos de dados da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) (Tabela 2).

Custo-efetividade e análise de sensibilidade

Por meio dos modelos de decisão foram obtidos o custo e a efetividades das estratégias e desfechos considerados, viabilizando o cálculo das razões de custo-efetividade incrementais para um diagnóstico adequado e para uma

hospitalização evitada, considerando os parâmetros usados na análise principal (caso-base) e na análise de sensibilidade.

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas e multivariadas para todos os parâmetros epidemiológicos e de custos, exceto para o custo da consulta médica especializada que é um custo fixo do SUS que não sofreu alterações no período estudado.

Foram construídos diagramas de tornado baseados no impacto individual de cada uma das variáveis sobre a RCEI para demonstração dos principais resultados da análise univariada. A avaliação de sensibilidade probabilística (ASP) foi realizada por meio da simulação de Monte Carlo de segunda ordem que avaliou o impacto simultâneo de todas as variáveis mencionadas sobre a RCEI. Foram atribuídas aos parâmetros de entrada as seguintes distribuições: distribuição beta para os parâmetros de probabilidade e distribuição gamma ou triangular para os de custos. Finalmente, considerando as três estratégias avaliadas para cada um dos desfechos, foram realizadas 10.000 interações, para elaborar curvas de aceitabilidade baseadas em uma disposição a pagar de US\$ 6.480 por desfecho adicional que é equivalente ao PIB *per capita* para região Amazônica.

O Software TreeAge Pro® foi usado para construir o modelo de decisão, para o cálculo das RCEI e para as análises de sensibilidade.

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e aprovado em 14 de maio de 2013 (parecer de número 276.522).

Resultados

Em relação ao desfecho “caso diagnosticado adequadamente” a estratégia BX-G6PD foi dominada de forma estendida e a estratégia CS-G6PD foi a mais custo-efetiva. Considerando o desfecho “hospitalização evitada” as estratégias Rotina e BX-G6PD foram dominadas pela estratégia CS-GSPD. Na Tabela 3 estão demonstradas as RCEI.

As análises de sensibilidade univariadas para o desfecho caso diagnosticado adequadamente demonstraram que as variações dos parâmetros epidemiológicos e de custos não impactaram de forma importante a RCEI, cuja maior variação foi de apenas US\$ 0,45. Na análise do desfecho hospitalização evitada, ao serem comparadas a estratégia CS-G6PD com as estratégias BX-G6PD e Rotina, a estratégia CS-G6PD permaneceu dominante em relação às demais, fato evidenciado por RCEI negativas que demonstram a maior efetividade e o menor custo da estratégia CS-G6PD. Exceções ocorreram apenas na análise das variáveis: sensibilidade do CS-G6PD e prevalência da dG6PD que mostraram RCEI positivas (Figura 2).

Foram geradas duas curvas de aceitabilidade para a ASP (Figura 4), sendo respectivamente construídas para os desfechos caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada. A estratégia baseada no CS-G6PD apresentou, em ambas as curvas, uma elevada probabilidade de ser custo-efetiva a partir de disposições a pagar inferiores a 10% do limiar considerado na análise.

Adicionalmente, foram estimadas RCEI considerando a maior (18,6%) e a menor (4,3%) proporção de malária em indivíduos submetidos ao exame de gota espessa entre os Estados avaliados. Os resultados demonstram que a estratégia CS-G6PD continua sendo a mais custo-efetiva para o diagnóstico adequado da dG6PD, apresentando para ambas as proporções a mesma RCEI identificada no caso-base quando comparada à Rotina. Para o desfecho hospitalização evitada, a estratégia CS-G6PD continuou dominando as demais. A segunda análise de sensibilidade adicional simulou a ampliação do uso do BX-G6PD para os municípios com mais de 50 mil habitantes (onde ocorreram 40,9% dos casos de malária vivax em homens) e novamente os resultados não causaram modificações relevantes das RCEI, permanecendo a estratégia CS-G6PD como a mais custo-efetiva para o desfecho caso adequadamente diagnosticado e dominante para hospitalização evitada.

Discussão

Embora a malária persista como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, nos últimos anos os esforços destinados ao seu controle têm apresentado resultados exitosos, levando algumas regiões endêmicas a discutirem a possibilidade de eliminação (23). Tatem et al. (2010) demonstraram que as Américas apresentam um grande potencial para eliminação do *Plasmodium falciparum*, além de apresentar condições operacionais favoráveis ao desafio de controlar o *P. vivax*. Nesse contexto, para que os esforços regionais dirigidos à eliminação da malária obtenham êxito, as estratégias dirigidas ao combate do *P. vivax* assumem uma relevância ainda maior (8,24).

A eliminação da malária vivax só será possível com a utilização efetiva de uma 8-aminoquinolina para o tratamento radical de infecções latentes provocadas pelo *P. vivax* (12,18), no entanto, como o seu uso ameaça a segurança dos portadores da dG6PD, deve-se discutir a necessidade de se diagnosticar essa condição em pacientes com malária vivax (12,18), tornando indispensável a identificação de estratégias diagnósticas custo-efetivas (1,6,10).

O presente estudo constitui a primeira análise de custo-efetividade de estratégias baseadas nos principais TR para diagnosticar a dG6PD, disponíveis e factíveis em condições de campo, comparadas com a rotina sem o diagnóstico prévio da deficiência para a indicação da PQ no cenário da Amazônia brasileira. Os resultados indicam que a estratégia baseada na utilização do CS-G6PD é custo-efetiva, tanto para o desfecho diagnóstico adequado da dG6PD, cujas RCEI foram inferiores a 1% do PIB *per capita* da região, quanto para o desfecho hospitalização evitada, para o qual foi dominante.

A análise assumiu os valores de sensibilidade e de especificidade obtidos em estudos conduzidos em pacientes diagnosticados com malária (13,14), que revelam uma redução da acurácia dos TR avaliados quando comparados a acurácia estimada em estudos desenvolvidos na população geral. Isso ocorre, possivelmente, devido a uma maior quantidade de

eritrócitos novos produzidos em decorrência da hemólise aguda provocada pela malária, uma vez que os eritrócitos novos apresentam maior atividade da enzima G6PD quando comparados às células maduras, podendo levar a resultados falsos negativos (13,18).

O estudo apresentado por Roca-Feltrer e colaboradores (2014), que avaliou a nova geração do CS-G6PD, demonstrou o aprimoramento na sensibilidade do CS-G6PD aplicado na população geral (19), o que, também poderia ocorrer em indivíduos com malária, o que tornaria a estratégia ainda mais custo-efetiva. Corroborando com os resultados promissores apresentados por Roca-Feltrer e colaboradores (2014), recentemente, outro estudo, desenvolvido em área com alta incidência de malária na África, estimou sensibilidade de 100% na população masculina geral (25).

Quando foram testadas as incertezas concernentes aos parâmetros epidemiológicos e de custos por meio de análise de sensibilidade univariada, o desempenho da estratégia baseada no CS-G6PD não foi afetado de forma importante. As variações inferiores dos parâmetros sensibilidade do CS-G6PD e prevalência da dG6PD, alteraram a relação de dominância da estratégia CS-G6PD para o desfecho hospitalização evitada, mas a estratégia manteve-se custo-efetiva.

As curvas de aceitabilidade indicam que a probabilidade da estratégia baseada no CS-G6PD ser custo-efetiva é de aproximadamente 100%, para ambos os desfechos, a partir de apenas 10% do limiar de disposição a pagar. No segundo desfecho, quando a disposição a pagar é de US\$ 0,00, a probabilidade já supera os 90%, demonstrando que a variação estocástica e simultânea dos parâmetros epidemiológicos e de custos utilizados, indica uma elevada probabilidade da estratégia CS-G6PD ser custo-efetiva, apesar das incertezas inerentes ao modelo analítico.

Os tomadores de decisão têm se deparado com decisões cada vez mais complexas ao deliberarem sobre a incorporação de novas tecnologias aos programas nacionais de controle da malária (26). Com o objetivo de auxiliar a tomada de decisão, vários estudos econômicos vêm abordando aspectos

relacionados à prevenção primária, ao diagnóstico e ao tratamento da malária, com destaque para vacinas (27,28), mosquiteiros impregnados com inseticidas (29,30), rastreamento em massa seguido de tratamento (31), uso de TR para diagnosticar a infecção (32,33) e o uso de esquemas destinados à quimioprofilaxia e ao tratamento (34–36). Embora não existam estudos de custo-efetividade publicados sobre o diagnóstico da dG6PD no âmbito da malária, publicações recentes vêm discutindo a urgência de se avaliar a eficiência do uso de TR para detectar a dG6PD a fim de garantir a segurança do tratamento nesses pacientes (10,12,13).

O estudo apresenta algumas limitações como o fato de alguns parâmetros epidemiológicos e de custos procederem da casuística de um estado da Amazônia e serem extrapolados para toda a Amazônia Brasileira. No entanto, na análise de sensibilidade, que incluiu variações plausíveis para a região estudada, não houve mudanças importantes nas RCEI. A prevalência da dG6PD, os custos da nutrição hospitalar e os salários dos profissionais envolvidos com o TR, foram generalizados a partir de dados do Estado do Amazonas e a proporção de internações (94,29%) e de óbitos (2,86%) foram calculadas a partir de uma coorte de portadores da dG6PD acompanhados na FMT-HVD (37), o que representa a realidade de um centro de referência, diferindo do contexto das pequenas localidades da Amazônia Brasileira, assim a proporção de internação pode ter sido superestimada e a de óbitos subestimada, uma vez que há problemas de acessibilidade aos serviços de saúde com moderada e alta densidade tecnológica nessas localidades (6).

Nesse escopo, o presente estudo estimou relação de custo-efetividade favorável ao uso de TR para a dG6PD na Amazônia Brasileira, contribuindo com informações que podem auxiliar a tomada de decisão pelos gestores do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária sobre o uso de TR na região. A incorporação do TR viabilizará o uso mais seguro das 8-aminoquinolinas e pode representar um acréscimo de efetividade ao controle da malária vivax no Brasil.

Conclusões

A estratégia baseada no CS-G6PD é custo-efetiva para diagnosticar a dG6PD e evitar a hospitalização. Os resultados do estudo podem auxiliar a tomada de decisão quanto ao uso do CS-G6PD na Amazônia brasileira tornando mais seguro o tratamento da malária vivax oferecido aos portadores da dG6PD nessa região.

Acknowledgements

This study was supported by the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (MCTI/CNPq N° 14/2013). GASR receives a visiting fellowship from the Strategic Program for Science, Technology & Innovation of FAPEAM (PECTI-SAÚDE). MVGL is a level 1 fellow from CNPq.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Referências

1. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz ALM, Brito M, Peixoto HM, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J.* 2014 Jan 27;13(4):70.
2. Lacerda MVG, Fragoso SCP, Alecrim MGC, Alexandre M a a, Magalhães BML, Siqueira AM, et al. Postmortem Characterization of Patients With Clinical Diagnosis of Plasmodium vivax Malaria: To What Extent Does This Parasite Kill? *Clin Infect Dis.* 2012 Oct;55(8):e67–74.
3. Ministério da Saúde. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. 1st ed. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 38 p.
4. Sistema de informação de Vigilância Epidemiológica da Malária [Internet]. 2014. Available from: http://portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria/default.asp
5. Sistema de Informação de Agravos de Notificação [Internet]. 2014. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/malaria/bases/malabrnet.def>

6. Peixoto HM, Brito MA, Romero GA, Monteiro WM, de Lacerda MV, de Oliveira MRF. G6PD deficiency in male individuals infected by *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: a cost study. *Malar J.* 2015;14:1–9.
7. Kahn M, Larue N, Bansil P, Kalnoky M, McGray S, Domingo GJ. Cryopreservation of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity inside red blood cells: developing a specimen repository in support of development and evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency tests. *Malar J.* 2013 Aug 20;12(1):286.
8. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra C a, et al. A Long Neglected World Malaria Map: *Plasmodium vivax* Endemicity in 2010. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Sep;6(9):e1814.
9. L. Alonso et al. A research agenda for malaria eradication: drugs. *PLoS Med.* 2011 Jan;8(1):e1000402.
10. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014 Aug 19;109(5):553–68.
11. 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 Jan;6(12):e28357.
12. Domingo GJ, Satyagraha AW, Anvikar A, Baird K, Bancone G, Bansil P, et al. G6PD testing in support of treatment and elimination of malaria: recommendations for evaluation of G6PD tests. *Malar J.* 2013 Nov 4;12(1):391.
13. Von Seidlein L, Auburn S, Espino F, Shanks D, Cheng Q, McCarthy J, et al. Review of key knowledge gaps in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency detection with regard to the safe clinical deployment of 8-aminoquinoline treatment regimens: a workshop report. *Malar J.* 2013 Jan;12:112.
14. Tinley KE, Loughlin AM, Jepson A, Barnett ED. Evaluation of a rapid qualitative enzyme chromatographic test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Feb;82(2):210–4.
15. 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.* 2014 Nov 10;

16. Brito M, Peixoto HM, Monteiro WM, Oliveira MRF, Romero GS, Lacerda M. Acurácia do CareStart™ G6PD na Amazônia Brasileira. Artigo não publicado. 2015.
17. Eziefula AC, Gosling R, Hwang J, Hsiang MS, Bousema T, von Seidlein L, et al. Rationale for short course primaquine in Africa to interrupt malaria transmission. *Malar J*. 2012 Jan;11:360.
18. Recht J, Ashley E, White N. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. WHO. Geneva; 2014. 225 p.
19. 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 Mar 22;383(9922):1049–58.
20. Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia. Amazônia Legal. [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sudam.gov.br/amazonia-legal/demografia/50-amazonialegal>
21. Banco Central do Brasil. Taxas de Câmbio [Internet]. 2015. Available from: <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpesq.asp?id=txcotacao>
22. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor [Internet]. 2014. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtm
23. World Health Organization. From malaria control to malaria elimination: a manual for elimination scenario planning. Geneva; 2014.
24. Tatem AJ, Smith DL, Gething PW, Kabaria CW, Snow RW, Hay SI. Ranking of elimination feasibility between malaria-endemic countries. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1579–91.
25. 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:e0125796.
26. Moorthy VS, Hutubessy R, Newman RD, Hombach J. Decision-making on malaria vaccine introduction: The role of cost-effectiveness analyses. *Bull World Health Organ*. 2012;90(May):864–6.

27. Seo MK, Baker P, Ngo KN-L. Cost-effectiveness analysis of vaccinating children in Malawi with RTS,S vaccines in comparison with long-lasting insecticide-treated nets. *Malar J.* 2014;13(1):66.
28. Tediosi F, Maire N, Penny M, Studer A, Smith T a. Simulation of the cost-effectiveness of malaria vaccines. *Malar J.* 2009;8:127.
29. Hanson K, Kikumbih N, Armstrong Schellenberg J, Mponda H, Nathan R, Lake S, et al. Cost-effectiveness of social marketing of insecticide-treated nets for malaria control in the United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ.* 2003;81(02):269–76.
30. Smith Paintain L, Awini E, Addei S, Kukula V, Nikoi C, Sarpong D, et al. Evaluation of a universal long-lasting insecticidal net (LLIN) distribution campaign in Ghana: cost effectiveness of distribution and hang-up activities. *Malar J.* 2014;13(1):71.
31. Crowell V, Bri ef OJ, Hardy D, Chitnis N, Maire N, Di Pasquale A, et al. Modeling the cost-effectiveness of mass screening and treatment for reducing *Plasmodium falciparum* malaria burden. *Malar J.* 2012;11:P19.
32. Oliveira MRF, Giozza SP, Peixoto HM, Romero G a S. Cost-effectiveness of diagnostic for malaria in Extra-Amazon Region, Brazil. *Malar J.* 2012 Jan;11:390.
33. Oliveira MRF, de Castro Gomes A, Toscano CM. Cost effectiveness of OptiMal® rapid diagnostic test for malaria in remote areas of the Amazon Region, Brazil. *Malar J.* 2010 Jan;9(1):277.
34. Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM, von Seidlein L, Mokuolu O a, Nansumba M, et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ.* 2011;89(January):504–12.
35. Kyaw S, Drake T, Ruangveerayuth R, Chierakul W, White NJ, Newton PN, et al. Cost of treating inpatient falciparum malaria on the Thai-Myanmar border. *Malar J.* 2014;13(1):416.
36. Massad E, Behrens BC, Coutinho F a B, Behrens RH. Cost risk benefit analysis to support chemoprophylaxis policy for travellers to malaria endemic countries. *Malar J.* 2011;10(1):130.
37. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. Bando de dados: deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (2009 - 2011). Manaus: Banco de dados; 2011.

38. Macauley C. Aggressive active case detection: a malaria control strategy based on the Brazilian model. *Soc Sci Med.* 2005 Feb;60(3):563–73.
39. Oliveira MRF. Análise de custo-efetividade de teste rápido para o diagnóstico de casos novos de malária em doze municípios endêmicos do Estado do Pará. Universidade de São Paulo (USP); 2009.
40. Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas . Tabela de Vencimentos e Gratificação de Saúde. Manaus: Dado não publicado; 2011. .
41. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Relação de compras de medicamentos para malária. Brasília: Dado não publicado; 2011. p. 2011.
42. Bosman, A, Cunningham J. Proposal for an Evidence Review Group (ERG) on G6PD testing to support increased access to primaquine for radical cure of Plasmodium vivax and for malaria chemoprophylaxis. Geneva; 2013.
43. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. Relação de compras de insumos laboratoriais. Manaus: Dado não publicado; 2013.
44. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2014. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
45. Alere™. Informação fornecida pela chefia de produtos usados em doenças crônicas. São Paulo: Dado não publicado; 2014.
46. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2014. p. 2014. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
47. Sistema de Informação Hospitalar Descentralizados do SUS. Internet]. 2014. . Available from:<http://www2.datasus.gov.br/SIHD/>
48. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. Custos com a nutrição hospitalar. Manaus: Dado não publicad; 2011.
49. Santana MS, Monteiro WM, Siqueira AM, Costa MF, Sampaio V, Lacerda M V, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants are associated with reduced susceptibility to malaria in the Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013 May;107(5):301–6.

Tabelas e figuras

Tabela 1: Parâmetros de custos utilizados nos modelos analíticos. Amazônia Brasileira, 2013.

Itens	Custo por paciente (US\$)		Fonte Caso base / variação
	Caso-base	Variação	
Diagnóstico do <i>P. vivax</i>			
Gota espessa ¹	1.31	0.27-2.00	(38) / (33) - (38)
Microscópio ¹	0.75	0.60-0.90	(39) / ± 20%
Manutenção do microscópio ¹	0.06	0.05-0.07	(39) / ± 20%
Custo profissional ¹	3.48	2.78-4.18	(40) / ± 20%
Capacitação anual (microscopista) ¹	5.67	4.54-6.80	(33) / ± 20%
Esquema terapêutico			
Indivíduo sem a dG6PD ¹	0.23	0.18-0.28	(41) / ± 20%
Indivíduo com a dG6PD ¹	0.12	0.10-0.14	(41) / ± 20%
Indivíduo com dG6PD/ tratamento profilático ¹	0.28	0.22-0.34	(41) / ± 20%
Diagnóstico da dG6PD			
Custo da capacitação na execução do TR ²	0.80	0.64-0.96	(33) / ± 20%
CS-G6PD			
- Custo profissional ³	1.74	1.39-2.09	(40) / ± 20%
- Um teste	1.50	1.20-1.80	(42,43) / ± 20%
- Insumos para um teste ⁴	0.10	0.08-0.12	(44) / (44) - (44)
BX-G6PD			
- Custo profissional ³	2.04	1.63-2.45	(40) / ± 20%
- Um teste	5.88	4.70-7.06	(45) / ± 20%
- Insumos - um teste ⁴	1.09	0.87-1.31	(43,44) / (44) - (44)

(Continuação)

Tabela 1: Parâmetros de custos utilizados nos modelos analíticos. Amazônia Brasileira, 2013.

Itens	Custo por paciente (US\$)		Fonte Caso base / variação
	Caso-base	Variação	
Assistência prestada aos portadores da dG6PD tratados com PQ			
Custo dos exames pré-admissionais ¹	10.69	9.65-11.38	(4,38)/(4,38)
Custo da consulta médica especializada ¹	4.63	-	(46)/ -
Custo da internação (AIH) ⁵	198.81	159.05-238.57	(47) / ± 20%
Custos com a nutrição hospitalar ¹	68.72	54.98-82.46	(48) / ± 20%
Custo dos exames realizados após hospitalização ¹	9.42	8.38-10.11	(4,38,48) /(38,48)

1. Detalhes sobre a obtenção do custo foram descrito previamente em Peixoto et al (2015).
2. Baseado no custo de um treinamento ao ano por município para o diagnóstico da malária com o TR OptiMAL® na Amazônia Brasileira.
3. Custo por exame baseado no salário médio praticado no Estado do Amazonas em 2013.
4. Variação obtida a partir do custo mínimo e máximo identificados na série histórica de licitações do Banco de Preços em Saúde do MS em 2013.
5. Custo obtido por meio da análise dos 108 arquivos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) da Amazônia Brasileira em 2013.

Tabela 2: Parâmetros epidemiológicos considerados nos modelos analíticos. Amazônia Brasileira, 2013.

Parâmetro	Caso-base	Varição	Fonte Caso base / variação
Proporção de malária em indivíduos do sexo masculino que procuraram o diagnóstico ¹	0.0886	0.0881-0.0891	(4)/IC 95%
Proporção de malária vivax em indivíduos do sexo masculino com malária ¹	0.835	0.833-0.837	(4)/IC 95%
Prevalência de G6PDd em indivíduos do sexo masculino	0.045	0.025-0.056	(49) / (16) - (49) IC 95%
Proporção de portadores de G6PDd, do sexo masculino, internados após tratamento com primaquina ²	0.943	0.744-1	(37) / ± 20%
Proporção de portadores de G6PDd, do sexo masculino que evoluíram para óbito em decorrência do uso de PQ ²	0.029	0.023-0.034	(37) / ± 20%
Proporção uso do BX-G6PD ³	0.184	0.182-0.187	(4,20)/ C 95%
Sensibilidade do CS-G6PD ^{4,5}	0.455	0.213-0.720	(16)/ IC 95%
Especificidade do CS-G6PD ^{4,5}	0.987	0.967-0.995	(16) / IC 95%
Sensibilidade do BX-G6PD ⁵	0.667	0.301-0.921	(15) / IC 95%
Especificidade do BX-G6PD ⁵	1	0.989-1	(15) / IC 95%

1. Parâmetro obtido a partir da análise dos bancos de dados provenientes dos nove Estados da Amazônia Brasileira.
2. Parâmetro obtido a partir da análise do banco de dados constituído a partir de dados de acompanhamento de pacientes com dG6PD na FMT-HVD.
3. Proporção correspondente aos indivíduos diagnosticados com malária vivax residentes nos municípios mais de 100 mil habitantes.
4. O caso-base e a variação consideraram os dados provenientes do Brasil e do Peru.
5. O ponto de corte utilizado: 40% da atividade enzimática mediana na amostra.

Tabela 3: Efetividade, efetividade incremental, custos, custos incrementais e RCEI das estratégias “Rotina” e “CS-G6PD” e “Bx-G6PD”, de acordo com o desfecho avaliado na Amazônia Brasileira em 2013.

Estratégia considerada	Efetividade	Efetividade incremental	Custo (US\$)	Custo incremental (US\$)	RCEI (US\$)
Desfecho 1: caso diagnosticado adequadamente					
Rotina	0	-	11.270	-	-
BX-G6PD (vs. Rotina)	0.0135	0.0135	11.404	0.134	9.96
CS-G6PD (vs. Rotina)	0.0716	0.0716	11.578	0.308	4.30
CS-G6PD (vs. BX-G6PD)	0.0716	0.0581	11.578	0.174	2.99
Desfecho 2: hospitalização evitada					
CS-G6PD	0.0723	-	12.078	-	Dominante
BX-G6PD (vs. CS-G6PD)	0.0712	-0.0010	12.200	0.263	Dominada
Rotina (vs. CS-G6PD)	0.0708	-0.0014	12.175	0.210	Dominada
BX-G6PD (vs. Rotina)	0.0712	0.0004	12.200	0.053	63.92

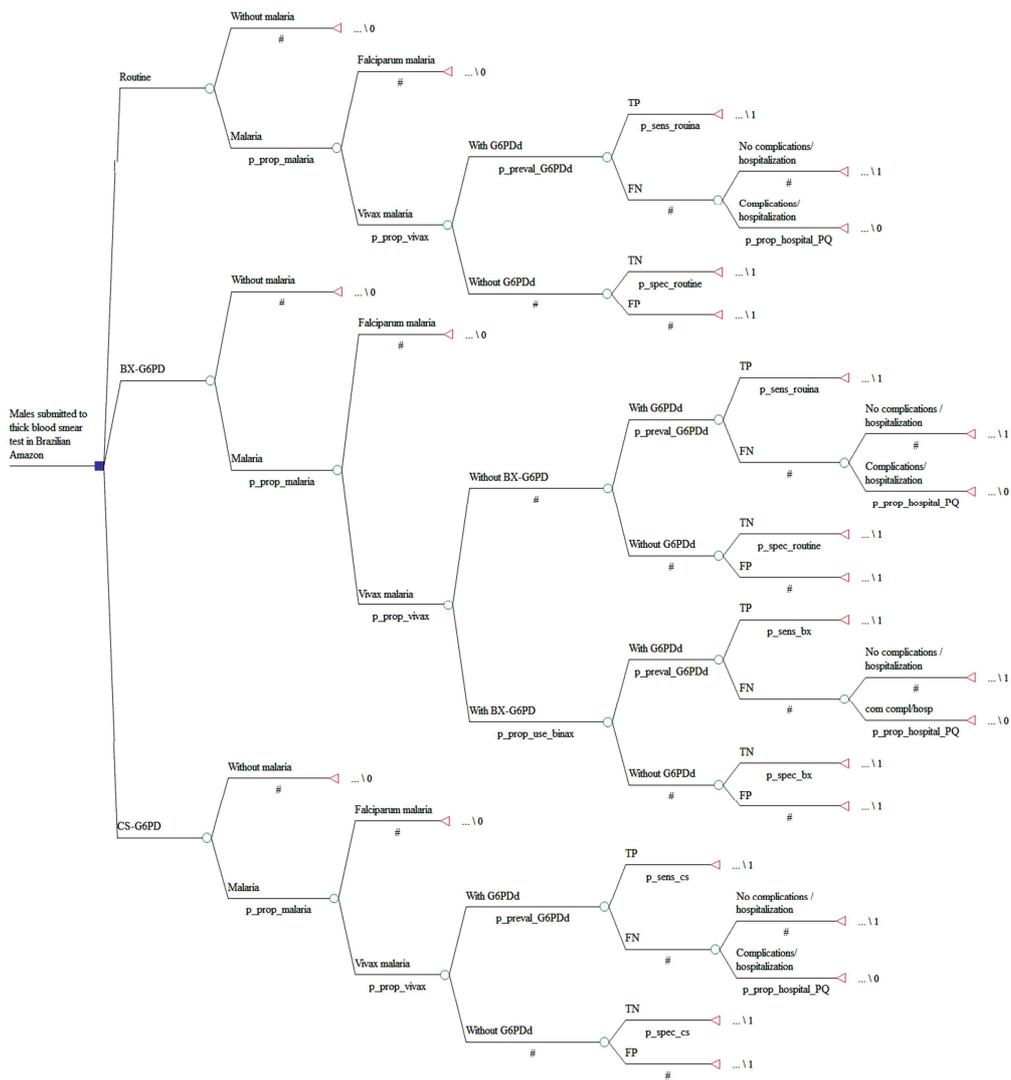


Figura 1: Estrutura da árvore de decisão para os desfechos: caso diagnosticado adequadamente e hospitalização evitada. Amazônia Brasileira, 2013.

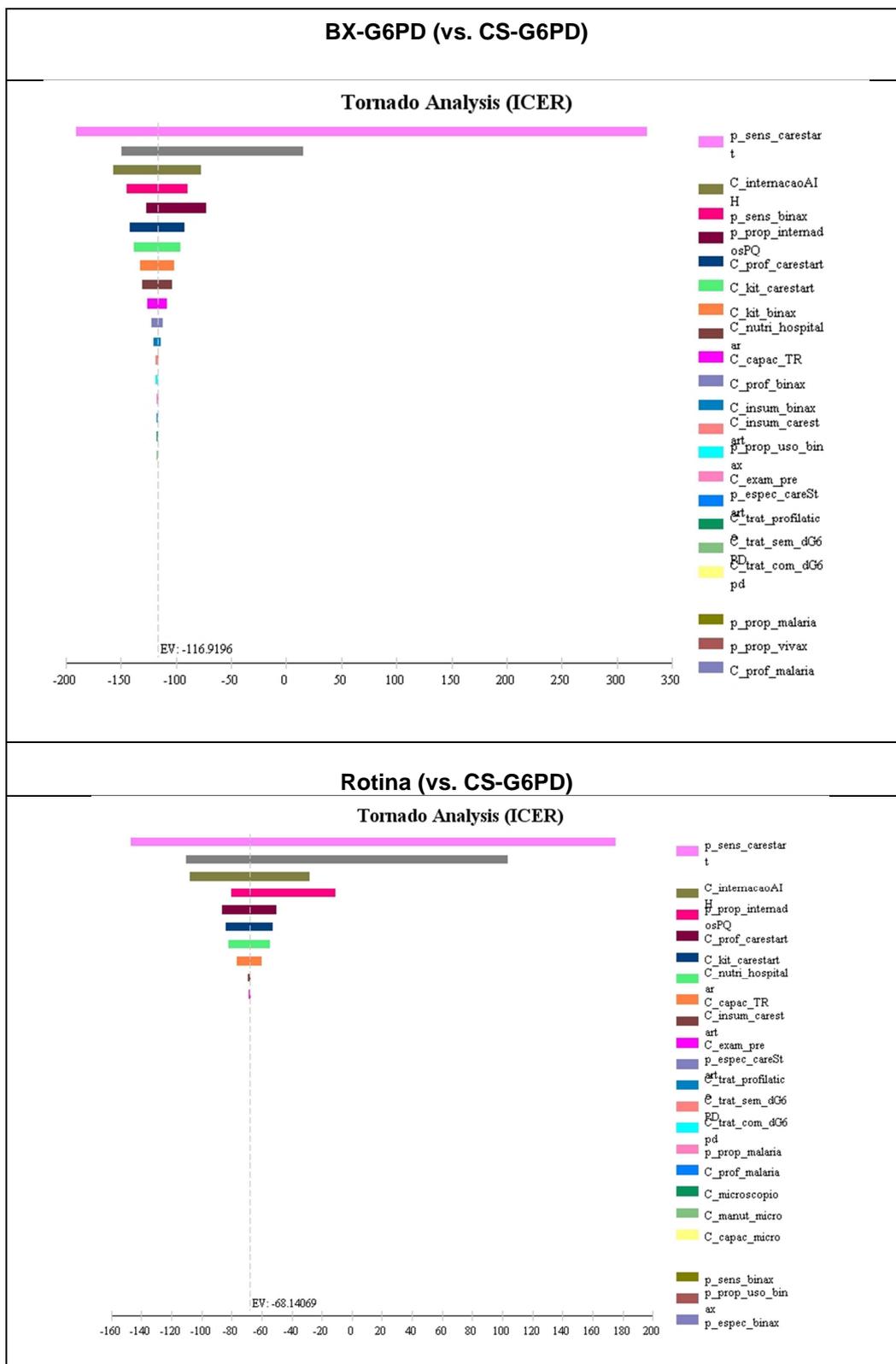


Figura 2: Análise de sensibilidade univariada para o desfecho hospitalização evitada, considerando o impacto individual de todas as variáveis sobre RCEI. Amazônia Brasileira, 2013.

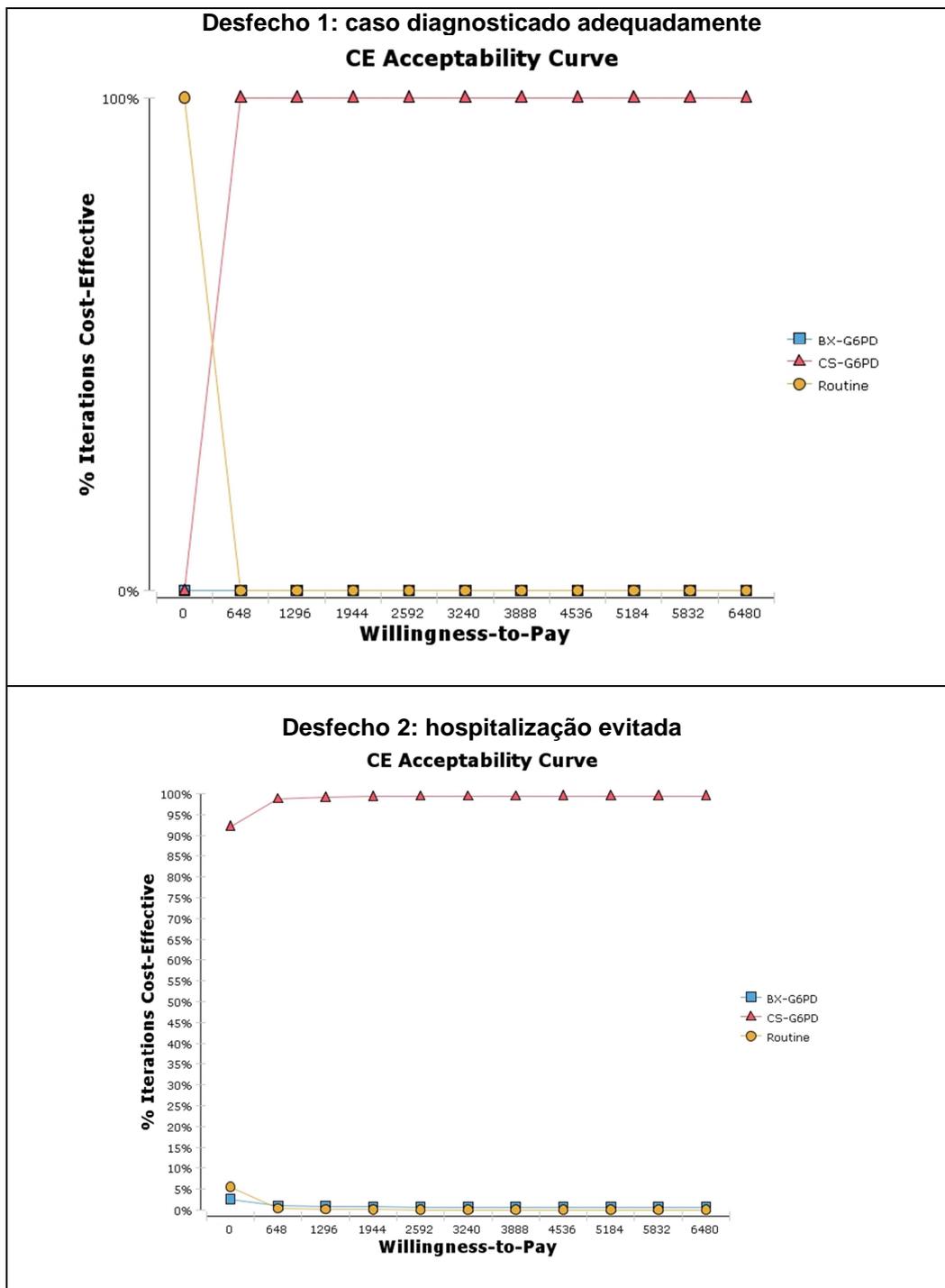


Figura 4: Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade construídas de acordo com o desfecho, considerando as três estratégias avaliadas. Amazônia Brasileira, 2013.

11.0. ANEXO

Anexo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de custo-efetividade de teste rápido para detectar a deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em pacientes com malária vivax, na Amazônia Legal, Brasil

Pesquisador: Henry Maia Peixoto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13874613.4.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 276.522

Data da Relatoria: 14/05/2013

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta-se estruturado de maneira satisfatória não envolvendo nenhum aspecto mais relevante de comprometimento ético. O pedido de dispensa de obtenção do Consentimento e livre e esclarecido encontra-se bem fundamentado e é amparado pelo perfil da pesquisa a ser desenvolvida. Possui os termos e demais itens exigidos na resolução 196/96 CNS/MS elaborados de maneira satisfatória não havendo nenhuma espécie de restrição ao seu desenvolvimento. Com isso, somos de parecer favorável à sua execução.

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 20 de Maio de 2013

Natan Monsore de Sá
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 Fax: (61)3307-3799 E-mail: cepfs@unb.br