

## Tratamento Pediátrico para Malária por *P. vivax*

### Novos dados positivos

O estudo TEACH (*Tafenoquine Exposure Assessment in Children*) avaliou a farmacocinética (FC), a segurança e a eficácia da tafenoquina no tratamento de pacientes pediátricos com malária causada por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*). O TEACH fornece dados importantes sobre o potencial uso da tafenoquina para prevenir recaídas da malária causada por *P. vivax* em crianças com idades entre 6 meses e 15 anos no momento em que a Organização Mundial da Saúde (OMS) revisa as diretrizes para o tratamento da malária.

### Contexto

Após a picada de um mosquito contaminado, o parasita *P. vivax* infecta o sangue, gerando um caso agudo de malária. O parasita também pode permanecer de maneira latente no fígado (em forma de hipnozoíto), de onde é reativado periodicamente ocasionando recaída da malária, mesmo com tratamentos bem-sucedidos na fase sanguínea. Portanto, uma única infecção por *P. vivax* pode dar origem a vários episódios de malária, mesmo na ausência de uma nova picada de mosquito. Essas recaídas podem ocorrer durante semanas, meses ou até mesmo anos após a infecção inicial. A cura radical é um tratamento tanto da infecção aguda no sangue quanto para prevenir recaídas no estágio latente da infecção no fígado.

As crianças são um grupo de alto risco para malária por *P. vivax*, uma vez que o parasita é prevalente em crianças entre 2 e 6 anos de idade. Em 2019, crianças com menos de 14 anos de idade foram responsáveis por 35% dos casos recorrentes de malária por *P. vivax* na Colômbia,<sup>1</sup> 22% dos casos no Brasil,<sup>2</sup> e 54% no Peru.<sup>3</sup> A malária afeta negativamente o desenvolvimento das crianças e causa a incidência acumulada de casos de anemia severa, deterioração física e cognitiva,<sup>4</sup> e até mesmo a morte.<sup>5</sup>

A tafenoquina é um medicamento do grupo das 8-aminoquinolinas desenvolvido por GSK e Medicines for Malaria Venture (MMV) como um tratamento de dose única para a malária *P. vivax*. A tafenoquina em dose única, medicamento não patenteado, foi aprovada pelas autoridades regulatórias dos Estados Unidos, Austrália, Brasil, Tailândia e Peru para ser utilizada para a cura radical (prevenção de reincidência) da malária *P. vivax* em adultos e adolescentes de 16 anos de idade ou mais que estão recebendo cloroquina para infecção aguda no sangue causada por *P. vivax*. O medicamento também está sendo analisado por autoridades regulatórias em seis países endêmicos, incluindo a Colômbia. A aprovação regulatória é uma primeira e necessária etapa para os países que buscam realizar estudos de viabilidade sobre essas ferramentas.

<sup>1</sup> Site do Instituto Nacional de Saúde da Colômbia. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>. Acesso em 26 de março de 2021.

<sup>2</sup> Site Tableau Public. Brasil – página de malária. <https://public.tableau.com/profile/malaria.brasil#!/>. Acesso em 26 de março de 2021.

<sup>3</sup> Centro Nacional de Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças do Peru. Sala situacional. <https://www.dqe.gob.pe/salasituacional/>. Acesso em 26 de março de 2021.

<sup>4</sup> Fernando D, Wickremasinghe R, Mendis KN, Wickremasinghe, AR. Cognitive performance at school entry of children living in malaria-endemic areas of Sri Lanka. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;97(2):161–165. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(03\)90107-6](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(03)90107-6).

<sup>5</sup> Patriani D, Arguni E, Kenangalem E, et al. Early and late mortality after malaria in young children in Papua, Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2019;19: 922. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4497-y>.

No momento, não existem formulações pediátricas pré-qualificadas pela OMS e específicas para a idade para a prevenção da recaída da malária causada por *P. vivax* em crianças. O regime de tratamento padrão atualmente é a primaquina durante 14 dias, seguindo as diretrizes da OMS, embora algumas diretrizes nacionais recomendem a mesma dosagem ao longo de 7 dias. O regime de tratamento de 14 dias da primaquina é frequentemente associado à baixa adesão, resultando em uma eficácia reduzida.<sup>6,7,8</sup> A tafenoquina pode ajudar a transformar o tratamento da malária por *P. vivax*, pois previne a recaída da malária com uma única dose, potencialmente aliviando os desafios de adesão ao tratamento.

## O estudo

O TEACH forneceu evidências com o objetivo de apoiar o registro de uma formulação pediátrica de tafenoquina em dose única. O estudo investigou o uso de um novo comprimido de 50 mg de tafenoquina, desenvolvido para que possa ser diluído em água, facilitando o seu uso em crianças, e o comprimido de 150 mg de tafenoquina aprovado para crianças com idades entre 6 meses e 15 anos de idade e pesando pelo menos 5 kg. Um total de 60 indivíduos foram recrutados para o TEACH, da Colômbia e do Vietnã.

O TEACH avaliou diferentes dosagens de tafenoquina com base no peso de crianças e adolescentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de tafenoquina e uma dosagem de cloroquina, administrada de acordo com as diretrizes de tratamento locais ou nacionais, para tratar o estágio agudo da doença no sangue. Todos os indivíduos foram testados para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) antes de receber tafenoquina e excluídos do estudo se tivessem níveis de atividade enzimática de G6PD abaixo de 70%.

Não houve descobertas inesperadas quanto à segurança. A porcentagem geral de indivíduos que relataram eventos adversos foi semelhante a de estudos anteriores em adultos e adolescentes com idades a partir de 16 anos (37 de 60, ou 62%). O efeito colateral mais frequente foi vômito, que ocorreu em 12 indivíduos (12 de 60, ou 20%). Nenhum evento adverso grave relacionado ao medicamento foi relatado. A taxa de eficácia livre de recorrência de 95% em quatro meses estava de acordo com estudos sobre a tafenoquina em adultos e adolescentes mais velhos.

Os dados do TEACH apoiam as seguintes recomendações de dosagem com base no peso: crianças com peso entre 10 kg e 20 kg devem receber 100 mg na forma de dois comprimidos dispersíveis; indivíduos entre 20 kg e 35 kg devem receber 200 mg na forma de quatro comprimidos dispersíveis; e indivíduos com peso acima de 35 kg devem receber 300 mg na forma de dois comprimidos de 150 mg, atualmente aprovados para pessoas idosas. Embora nenhum indivíduo tenha sido recrutado para a faixa de peso mais baixa (crianças entre 6 meses e 2 anos de idade, pesando entre 5 kg e 10 kg), os dados de modelagem de FC do TEACH

<sup>6</sup> Takeuchi R, Lawpoolsri S, Imwong M et al. Directly-observed therapy (DOT) for the radical 14-day primaquine treatment of *Plasmodium vivax* malaria on the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal*. 2010;9:308. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-308>.

<sup>7</sup> Abreha A, Hwang J, Thriemer K, et al. Comparison of artemether-lumefantrine and chloroquine with and without primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* infection in Ethiopia: a randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. 2017;14(5):e1002299. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002299>.

<sup>8</sup> Douglas NM, Poespoprodjo JR, Patriani D, et al. Unsupervised primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria relapses in southern Papua: a hospital-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2017;14(8):e1002379. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002379>.

indicam que uma criança nessa faixa de peso deve receber uma dose de 50 mg de tafenoquina na forma de um comprimido dispersível.

### **Planos para o futuro na América Latina**

Os dados do TEACH apoiaram a recente submissão da tafenoquina pediátrica para aprovação regulatória na Austrália e serão usados para apoiar a submissão regulatória em países onde a malária é endêmica. Se aprovada, e após passar por uma revisão das evidências pela OMS, a tafenoquina pediátrica pode ser uma nova ferramenta importante para o tratamento da malária causada por *P. vivax* em crianças.

Atividades de pesquisa estão em andamento em países da América Latina e do Sudeste Asiático, com o objetivo de gerar dados que possam ser considerados pela OMS na formulação de recomendações de políticas para subsidiar os países em suas decisões de adotar os testes G6PD e a tafenoquina, incluindo o planejamento de estudos de viabilidade operacional e custo-efetividade e análises de impacto orçamentário, em colaboração estreita com os governos nacionais.