

# Novo tratamento para malária por *P. vivax* pode beneficiar a saúde pública brasileira

*Estudo liderado por pesquisadores da Fiocruz e do Instituto Pasteur gerou dados positivos*

## Resumo

Foi publicado recentemente um estudo de modelagem a nível populacional por Nekkab et al. sobre o impacto estimado da tafenoquina (TQ) – um novo tratamento de dose única para a prevenção de recaídas de malária por *P. vivax* – sobre o controle e eliminação da malária por *P. vivax* no Brasil. É o primeiro estudo a mostrar como implementar a TQ em populações pode melhorar o manejo de casos de *P. vivax*, reduzir a transmissão e prevenir um número substancial de casos, mesmo em cenários com altas taxas prévias de tratamento efetivo com primaquina (PQ). A principal descoberta foi que, comparado com o tratamento padrão atual no Brasil, PQ por 7 dias, o uso da TQ após testagem de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) tem o potencial de aumentar a taxa de cura radical efetiva de 42% para 62% por meio da melhora na adesão ao tratamento e na proteção contra novas infecções. Assim, como o novo tratamento, a transmissão pode ser reduzida em 38% ao longo de um período de 5 anos no Brasil, em diferentes cenários de transmissão.

## Contexto

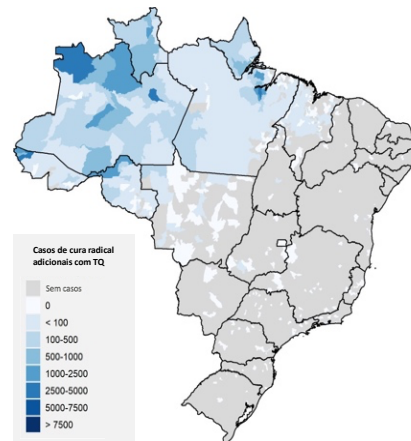
A infecção por malária por *P. vivax* ocorre por meio da picada de um mosquito infeccioso. Quando entra na corrente sanguínea, o parasita *P. vivax* infecta o sangue e causa um episódio agudo de malária. Alguns parasitas ficam inativos no fígado, de onde podem se reativar periodicamente, causando recaídas da doença mesmo após o tratamento bem-sucedido para a fase sanguínea aguda da infecção. Por isso, uma única infecção por *P. vivax* pode causar múltiplos episódios de malária, mesmo na ausência de uma nova picada de mosquito. Recaídas podem acontecer semanas, meses e até anos após a infecção inicial. A cura radical inclui o tratamento da infecção de malária, tanto em sua fase aguda sanguínea quanto na fase inativa no fígado, para prevenir recaídas.

O tratamento padrão para a fase inativa no fígado é PQ durante 14 dias, como recomendado pelas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). As diretrizes de tratamento brasileiras recomendam o tratamento com doses baixas de PQ por 7 dias<sup>i,ii,iii</sup>. A TQ, uma droga não-patenteada desenvolvida pela GSK e pela Medicines for Malaria Venture (MMV), pertence à mesma classe de antimaláricos da PQ, mas é um tratamento de dose única para a fase inativa no fígado da malária por *P. vivax*. Como a PQ, a TQ pode causar efeitos adversos (ex.: hemólise) em pacientes com nível de atividade da enzima G6PD abaixo do normal. Consequentemente, deve ser administrada apenas a pacientes com atividade de G6PD confirmada acima de 70% - isto é, atividade enzimática normal.

A cura radical eficaz com PQ ou TQ como parte do manejo de casos de *P. vivax* beneficia o paciente diretamente, ao prevenir futuras recaídas, e indiretamente, ao prevenir a transmissão na comunidade. Além disso, a TQ, como um antimalárico de dose única, tem o potencial de melhorar a adesão ao tratamento e, assim, sua eficácia.

## O estudo

Estudos de modelagem de saúde pública são poderosas ferramentas que utilizam modelos matemáticos para mensurar os potenciais resultados de implementar políticas de saúde que podem ser impossíveis ou impráticos de mensurar no mundo real. Esse estudo, liderado pela Fiocruz e pelo Instituto Pasteur, criou um modelo da introdução da TQ após testagem para deficiência de G6PD como tratamento de rotina para malária por *P. vivax* no Brasil. O estudo focou nos impactos que isso pode ter nas taxas de cura radical e transmissão por um período de 5 anos na região endêmica de *P. vivax* com diferentes cenários de transmissão.



A equipe de pesquisa coletou dados da notificação nacional de casos da base de dados do SIVEP-Malária<sup>iv</sup> em 2018 para informar os parâmetros do modelo, calibrando-o para os 126 municípios brasileiros que reportam a partir de 100 casos de malária por *P. vivax* ao ano. O modelo considerou eficácia do tratamento, adesão, taxas de deficiência de G6PD, prevalência de baixa metabolização de CYP2D6 e volume de casos em diferentes cenários de transmissão. Os dados foram obtidos por meio da notificação nacional de casos, ensaios clínicos e literatura publicada. O estudo avaliou o impacto previsto em 5 anos após a introdução da TQ e da testagem de G6PD simultaneamente em cenários epidemiológicos diversos.

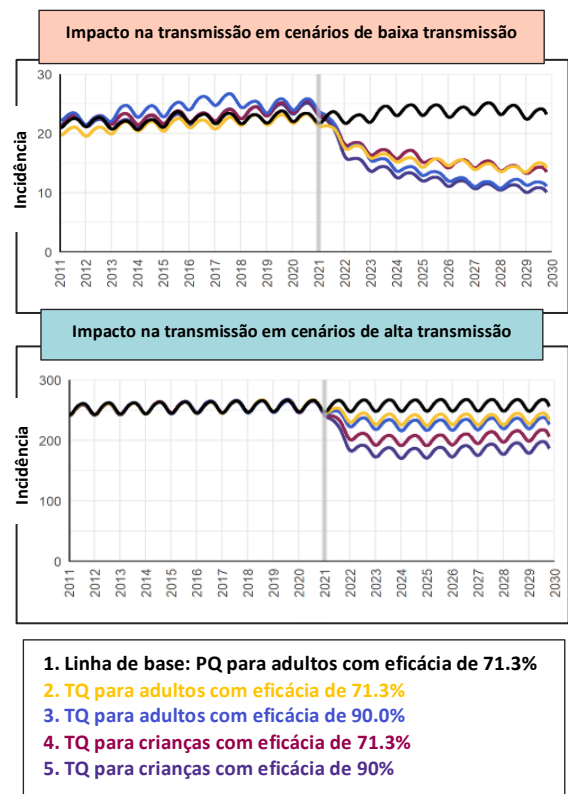
## Principais resultados

A maior vantagem da introdução do tratamento com a TQ é que, por ser de dose única, garante total adesão, comparado ao tratamento mais longo com PQ por 7 dias, atualmente usado no Brasil. Assim, há um aumento na taxa de cura radical eficaz.

Resultados do modelo previram que a implementação da TQ para adultos melhoraria a taxa de cura radical eficaz de 42% para 62% entre os casos clínicos, resultando em uma redução prevista de 38% na transmissão, equivalente a 214.000 casos evitados ao longo de 5 anos.

A TQ aumentaria a taxa de cura radical em aproximadamente 20% quando comparada ao atual tratamento, beneficiando pacientes e sistemas de saúde ao reduzir o risco de recaídas.

Além de melhorar os resultados do tratamento, a TQ também ajudaria a reduzir a transmissão ao longo do tempo, considerando os cenários epidemiológicos



diversos simulados no modelo. É previsto que o efeito da TQ na redução da transmissão da malária seria mais alto em cenários de baixa transmissão, indicando que a TQ pode ter impacto principalmente em locais que estão mais próximos da eliminação.

Adicionalmente, o estudo observou que o impacto seria mais significativo em cenários em que há baixa adesão a PQ e onde há uma alta proporção da população do sexo masculino em idade ativa que sejam elegíveis para a TQ, já que há um risco adicional de infecção associado com a exposição ocupacional dessa população.

O estudo também ressaltou o importante papel que a TQ pediátrica pode ter se aprovada por agências regulatórias e introduzida. O modelo prevê que a formulação pediátrica, que reduz a idade mínima para o tratamento com TQ de 16 para 2 anos, pode gerar reduções ainda maiores na transmissão, com o efeito médio aumentando de 38% para 45%.

Mesmo em cenários de alta transmissão com mais infecções em crianças e onde uma parte da transmissão é gerada por infecções assintomáticas, que reduzem a busca por tratamento, a TQ pode reduzir novas infecções entre 9%, quando administrada para adultos, e 21%, quando crianças também são tratadas.

## Implicações para o sistema público de saúde do Brasil

Resultados desse estudo de modelagem indicam que introduzir a TQ e o teste de G6PD no sistema público de saúde do Brasil seria benéfico. Isso asseguraria o acesso a uma cura radical mais eficaz e geraria uma redução de recaídas e transmissão, evitando um número substancial de casos. Além disso, o estudo considerou variáveis epidemiológicas e demográficas que influenciam o impacto da TQ, fazendo com que os resultados variem em diferentes cenários de transmissão. Assim, esses resultados podem ser úteis como evidências para orientar intervenções específicas para cada contexto, podendo contribuir para os objetivos de eliminação da malária.

**Nota:** *Esse resumo não-técnico é baseado no artigo publicado na PLOS Medicine, intitulado “Estimated impact of tafenoquine for Plasmodium vivax control and elimination in Brazil: A modelling study” por Nekkab N et al. (abril de 2021). Para mais detalhes, consulte os resultados publicados (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003535>).*

<sup>i</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>ii</sup> Abreha T, 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>iii</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>.

<sup>iv</sup> SIVEP-Malária: Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica. Notificação de casos de Malária.