

# **Avaliação da Eficácia da Cloroquina e Primaquina para o Tratamento de Malária Não Complicada por *Plasmodium vivax*, Cruzeiro do Sul, Brazil, 2014**

**Alexandre Macedo de Oliveira**  
**Divisão de Doenças Parasitárias e Malária**  
**Centros para o Controle e Prevenção de Doenças**

Center for Global Health

Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases and Malaria



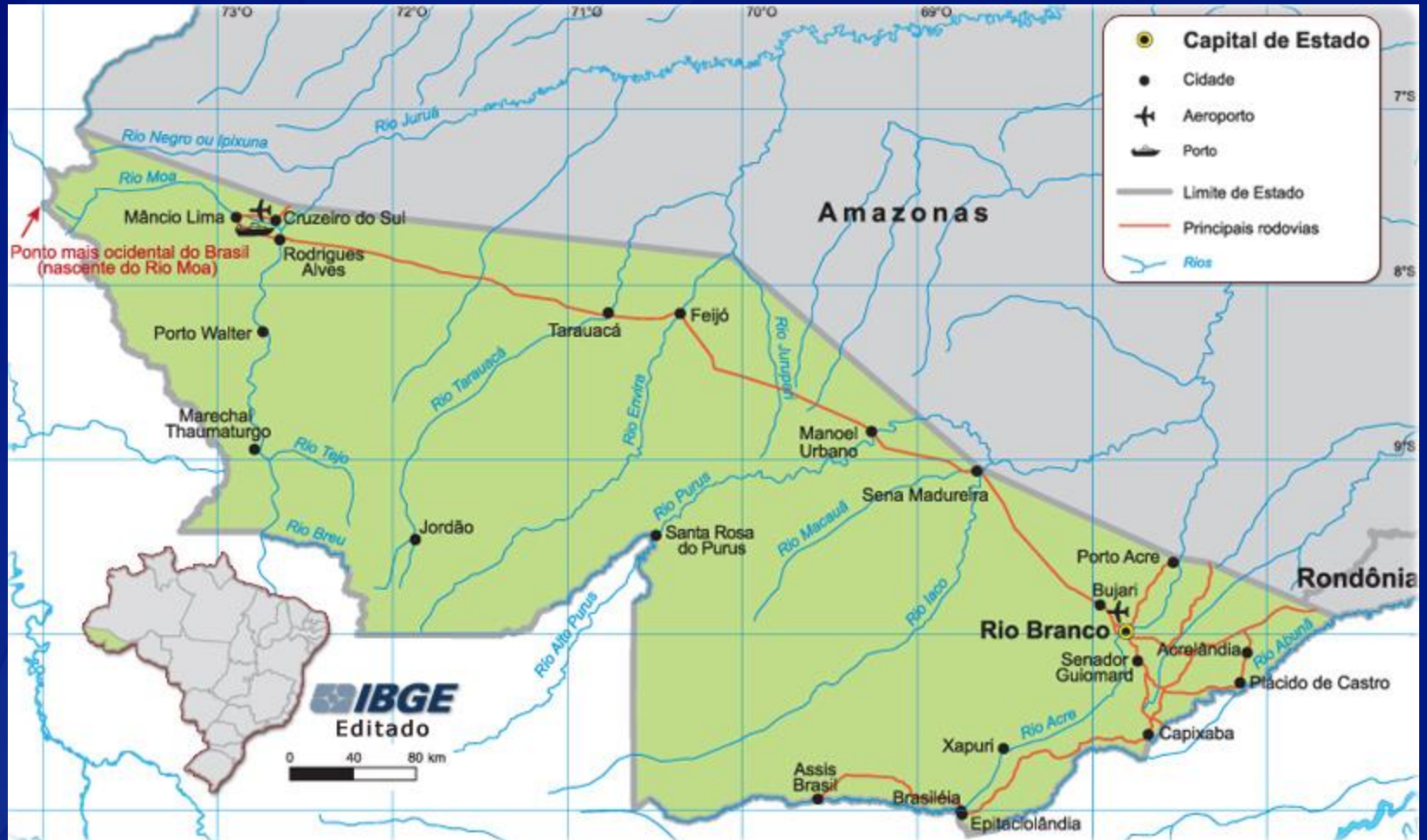
# Agenda

- **Comentar a elaboração e implantação de um estudo de eficácia**
  - **Modificações de interesse dos parceiros envolvidos**
- **Compartilhar resultados**
- **Comentar sobre a revitalização da capacidade profissional para estes estudos**

# Malária no Brasil, 2014

- **142.244 casos de malária**
- **Espécies**
  - **83,3% *P. vivax***
  - **15,5% *P. falciparum***
- **Acre**
  - **30.227 casos**
  - **Maior risco na região oeste do estado**

# Acre



# Estudos de Eficácia, em Teoria

- Avaliação da política de tratamento de malária de primeira e segunda linha
- Metodologia simples (2 a 4 profissionais)
- Seguimento em unidade de saúde por 28 a 42 dias na maioria dos casos
- Correção por biologia molecular (*P. falciparum* somente)
- Tamanho de amostra em torno de 70 pacientes

# **Demandas para Este Estudo**

- **Estudo em *P. vivax***
- **Interesse em avaliar taxas de recaída**
  - **Seguimento mais longo**
  - **Tamanho de amostra maior para compensar perdas de seguimento pelo período alargado**
  - **Uso de técnicas de biologia molecular para diferenciar reinfeção de recrudescência/recaída**

# Objetivos

- **Avaliar eficácia do tratamento com cloroquina e primaquina para malária vivax não complicada**
- **Estimar as taxas de recrudescência e reinfeção da infecção por *P. vivax***
- **'Experimental' alterações na implantação de estudos *in vivo* na região**

# Desenho de Estudo

- Ensaio clínico com um braço
- Seguimento por 168 dias (6 meses) no total
  - Dia 28 como desfecho primário (*endpoint*) para estimativa de eficácia
- Protocolo da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) com ajustes
- Recrutamento no posto de diagnóstico de malária do Hospital do Juruá, Cruzeiro do Sul
- Seguimento domiciliar\*

\* Alteração do protocolo usual



# **Instituições Participantes**

- **Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SESACRE)**
- **Instituto Evandro Chagas, Belém**
- **Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária**
- **Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC)**
- **OPAS**

# Critérios de Inclusão

- **Idade  $\geq 5$  anos**
- **Febre (temp  $>37.5^{\circ}$  C) ou história de febre nas últimas 48 horas**
- **Monoinfecção por *P. vivax***
  - **250 a 100.000 parasitas assexuados/ $\mu$ l**
- **Consentimento livre e esclarecido e assentimento**
  - **Consideração do seguimento por 6 meses**
- **Ausência de sinais de malária grave**

# **Procedimentos de Admissão**

- 1. Identificação de casos de malária vivax diagnosticados pelo serviço de rotina**
- 2. Revisão da lâmina de rotina pela microscopista do estudo para triagem apenas**
- 3. Abordagem do paciente**
- 4. Aplicação dos critérios de inclusão**
- 5. Consentimento e assentimento**
- 6. Questionário clínico**
- 7. Provas de laboratório: novas lâminas, papel filtro (dosagem de G6PD e biologia molecular), dosagem hemoglobina, teste de gravidez**

# Procedimentos de Admissão

## Coleta de sangue

- 3 a 4 ml de sangue venoso\*
- Lâminas de microscopia
- Dosagem de G6PD (papel filtro)
- Hemoglobina
- Teste de gravidez
- Biologia molecular (papel filtro)

\* Alteração do protocolo usual

# Tratamento

- **3 dias de tratamento com cloroquina**
  - 1 dose diária
- **7 dias de tratamento com primaquina após resultado da dosagem de G6PD**
- **Todas as doses supervisionadas**
- **Ajuste por peso**

# Seguimento

- **Ambulatório do Hospital do Juruá**
  - **Dias 1, 2 e 3**
  - **Visita domiciliar se pedido do paciente**
  - **Sempre pela enfermeira do estudo**
- **Visita domiciliar ou trabalho\***
  - **Dias de toma de primaquina e retornos subsequentes**
  - **Dias 7, 14, 21, 28, 56, 84, 112, 140, 168**
  - **Auxiliar de enfermagem**

**\* Alteração do protocolo usual**

# Seguimento Domiciliar



# Microscopia

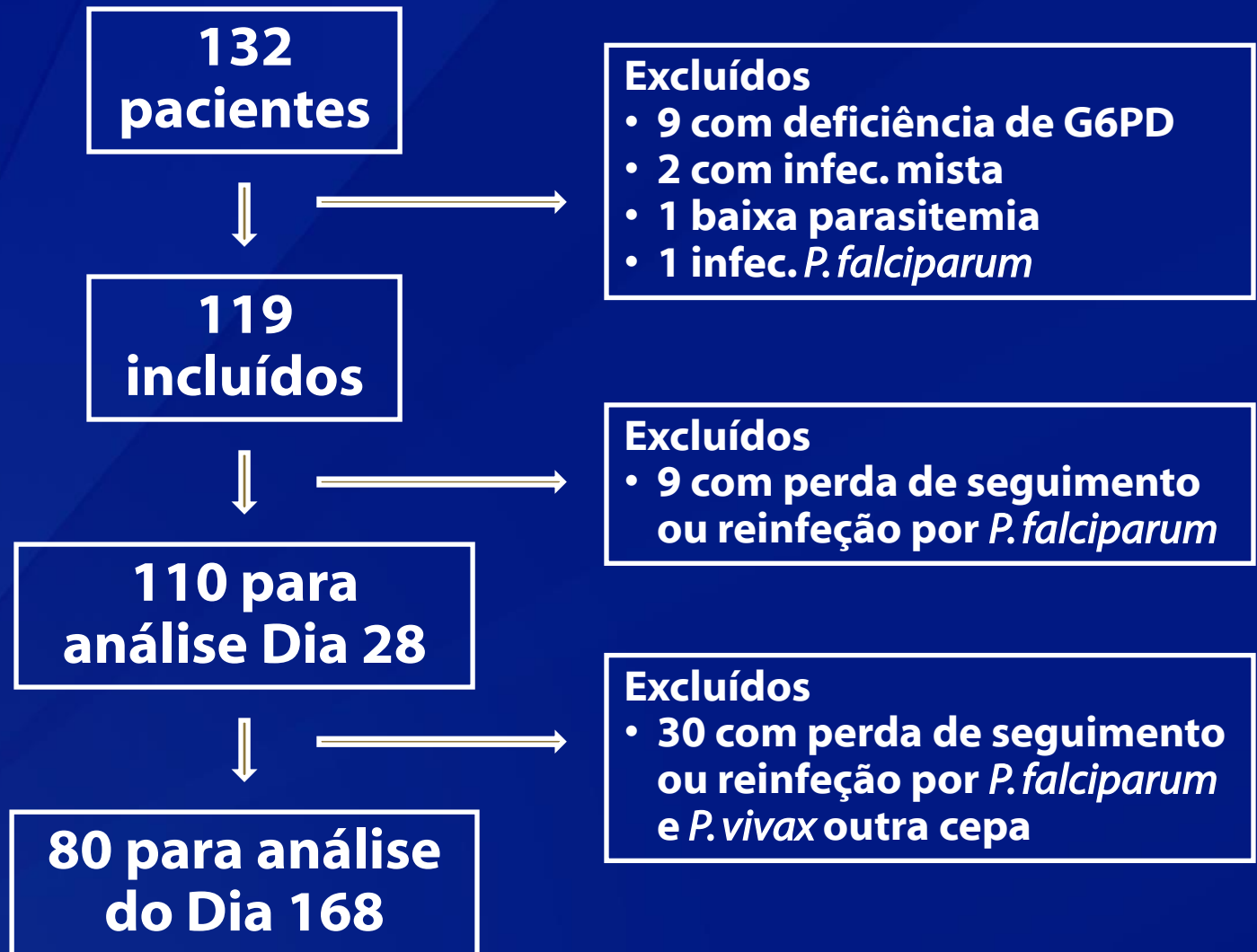
- **Lâminas preparadas na sala de atendimento no hospital ou durante visita domiciliar**
- **Lâminas coradas na sala de atendimento no hospital**
- **Duas leituras independentes**
  - **Primeira leitura sempre no mesmo dia**
  - **Segunda leitura em até 48 horas**
  - **Verificação de discordâncias (mais de 50% ou espécie) pela enfermeira**
- **Terceira leitura pela vigilância epidemiológica em Cruzeiro do Sul ou IEC se discordância >50%**



# Resultados

- **Admissão**
  - 17 de fevereiro a 25 de junho de 2014
- **Término do seguimento**
  - 10 de dezembro de 2014
- **8.249 pacientes atendidos na sala de diagnóstico**
  - 1.080 com malária vivax
  - 132 pacientes condicionalmente incluídos

# Resultados



# Resultados

---

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
<b>Idade, anos (mediana, intervalo)</b>	<b>23 (5–67)</b>
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	<b>65 (55%)</b>
<b>Hemoglobina, g/dL (média)</b>	<b>13,6</b>
<b>Parasitemia assexuada no Dia 0, média geométrica (intervalo) (parasitas/<math>\mu</math>L)</b>	<b>3.373 (386–13.296)</b>
<b>Gametocitemia no Dia 0, média aritmética (intervalo) (parasitas/<math>\mu</math>L)</b>	<b>133 (0–671)</b>

---

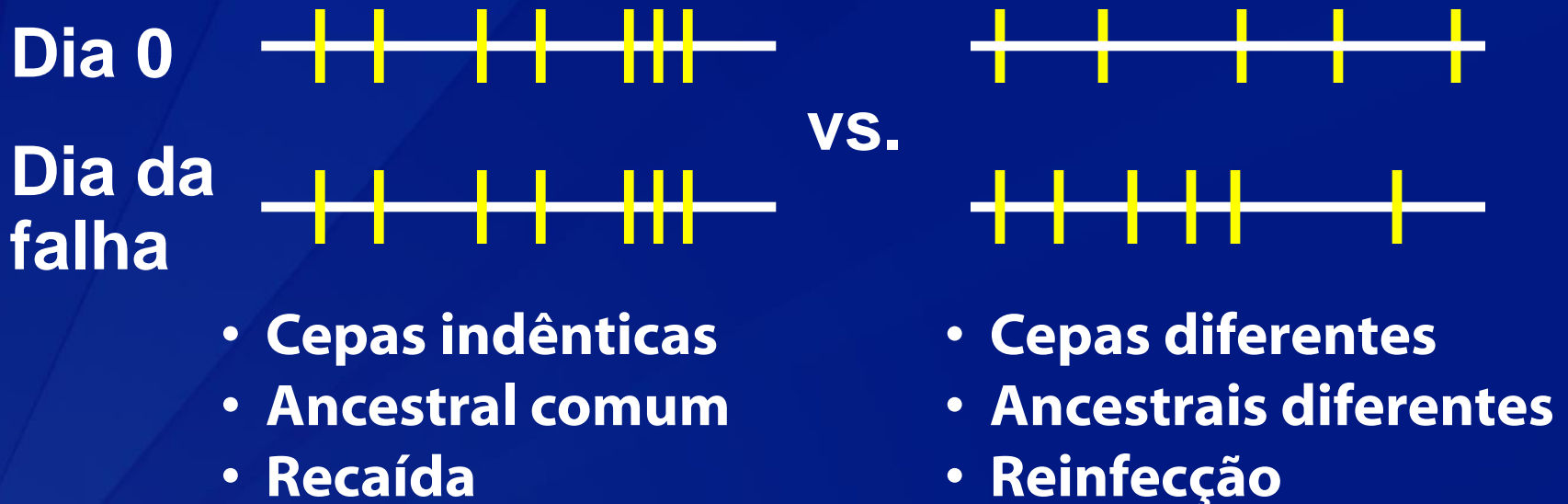
# Biologia Molecular

## Microssatélites

- Repetições de sequências curtas de bases nucleicas no genoma do parasita
- Alguns ditos 'neutros', sem vínculo com genes de função definida
  - Uso na avaliação de ancestralidade

# Microssatélites

- Avaliação de ancestralidade baseada na distribuição dos microssatélites



# Desfecho de Interesse

- **Dia 28**
  - **119 pacientes iniciaram seguimento**
  - **4 (3%) perdas de seguimento**
  - **5 casos de reinfeção por *P. falciparum***
  - **0 caso de infecção por *P. vivax*, nenhuma falha de tratamento**
  - **Resposta clínica e parasitológica adequada (RCPA)=100% (110/110)**

# Desfecho de Interesse

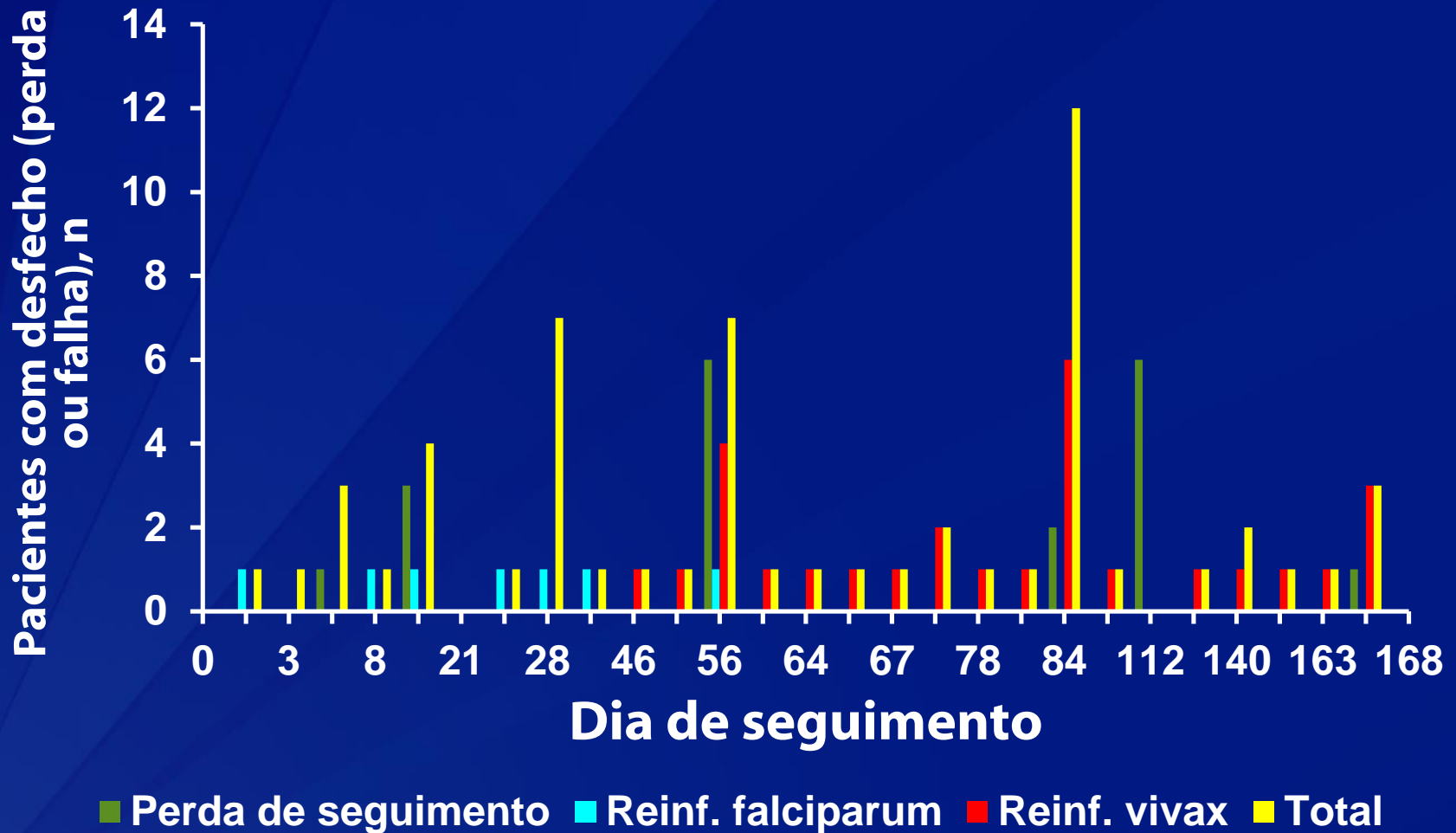
- **Dia 168 sem correção**
  - **119 pacientes iniciaram seguimento**
  - **19 (16%) perdas de seguimento**
  - **7 casos de reinfeção por *P. falciparum***
  - **28 casos de infecção por *P. vivax***
  - **Resposta 6 meses não corrigida= 30.1% (28/93)**

# Desfecho de Interesse

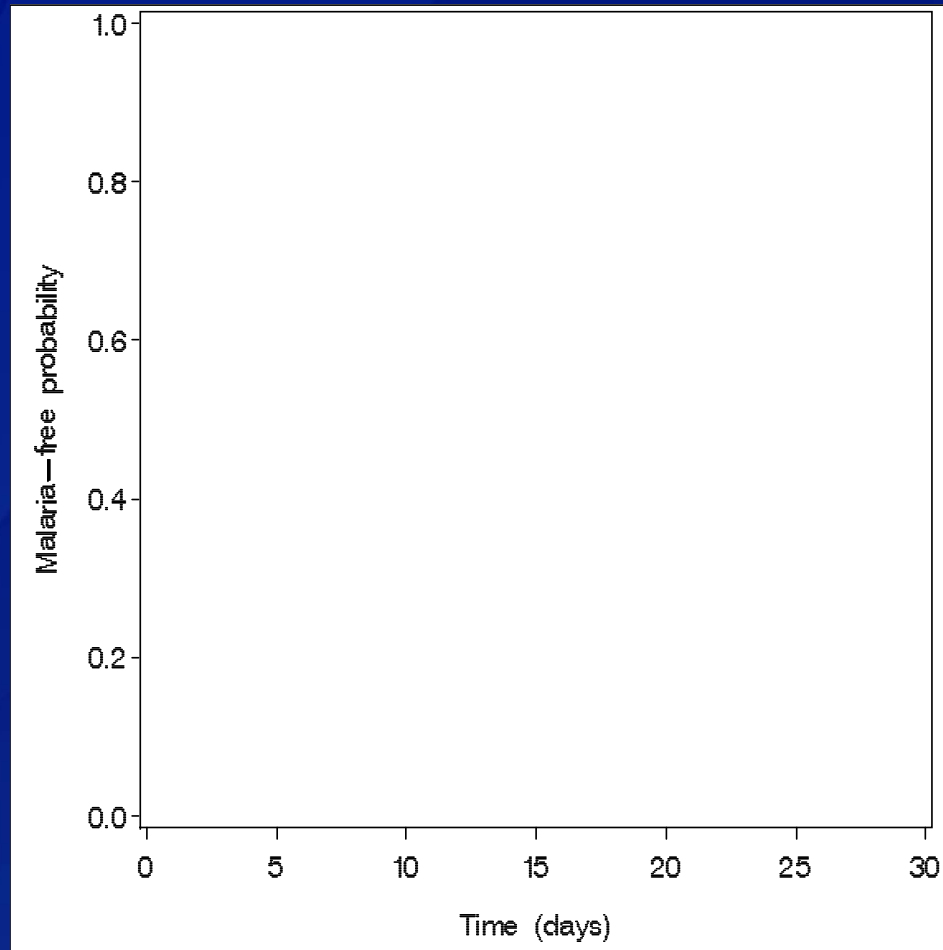
- **Dia 168 com correção por microssatélites**
  - **119 pacientes iniciaram seguimento**
  - **19 (16%) perdas de seguimento**
  - **7 casos de reinfeção por *P. falciparum***
  - **28 casos de infecção por *P. vivax***
    - **13 por cepas diferentes (reinfeção)**
    - **15 possíveis recaídas**
      - **7 pela mesma cepa (recaída)**
      - **8 resultados inconclusivos**
  - **Resposta 6 meses corrigida= 18,8% (15/80)**



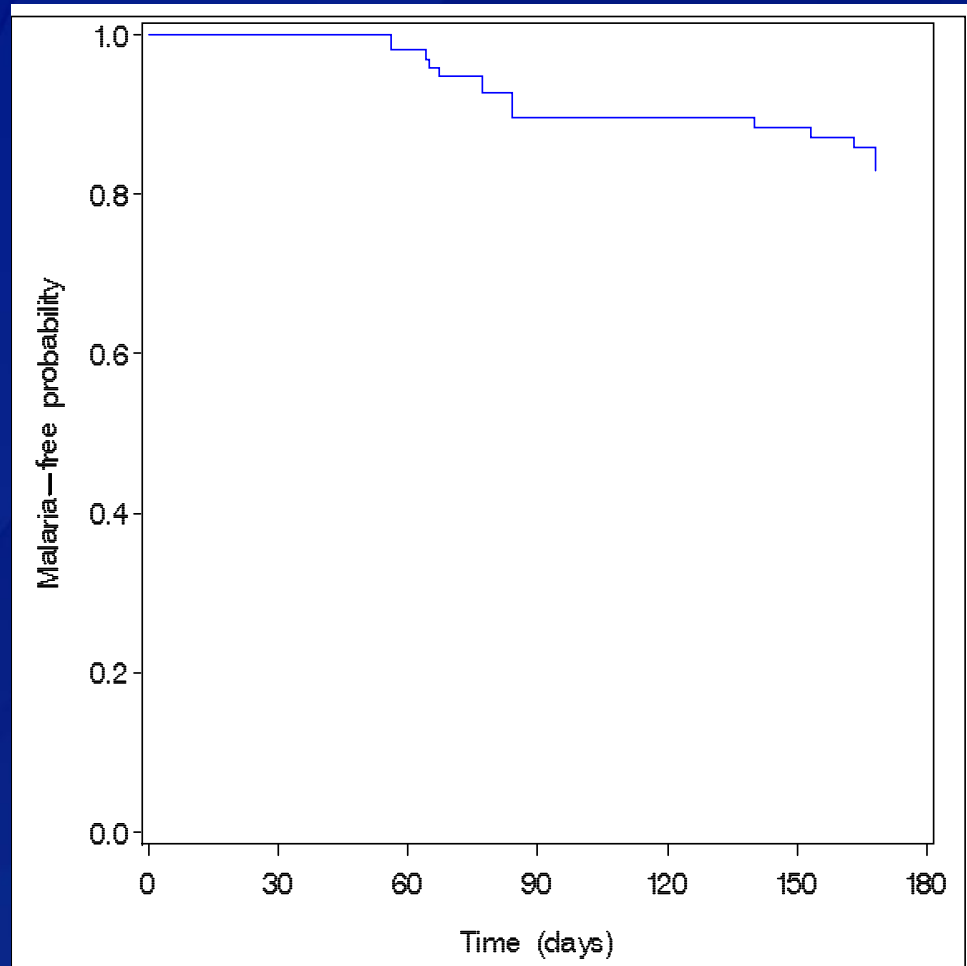
# Desfecho por Dia de Seguimento



# Curva de Sobrevida com Correção por Microssatélite, Dia 28



# Curva de Sobrevida com Correção por Microssatélite, Dia 168



# Lições Aprendidas

- **Boa delimitação dos papéis e funções de cada instituição e profissional**
- **Rotinas escritas (Procedimentos Operacionais Padrão) para facilitar padronização**
- **Treinamento e supervisão intensivos**

# Treinamento Pré-Estudo

- **1 semana de treinamento antes do início do estudo**
  - **Boas práticas clínicas**
  - **Procedimentos de admissão e seguimento**
  - **Coleta do sangue e realização de exames laboratoriais**
  - **Estandardização da microscopia**
  - **4 profissionais**
    - **CDC**
    - **Instituto Evandro Chagas (IEC)**

# Treinamento em Sala de Aula



# Treinamento Prático na Sala de Admissão



# Treinamento Pré-Estudo, Momentos de Alegria





# Treinamento em Microscopia

- **Colegas do IEC, CDC e Vigilância Epidemiológica de Cruzeiro do Sul**
- **Treinamento intensivo em confecção de lâminas e esfregaços**
- **Padronização da diluição de sais de coloração (pré-pesados no IEC) e do procedimento de coloração**
- **Padronização do procedimentos de leitura de lâminas e contagem de parasitemia**

# Treinamento em Microscopia



# Ambiente de Trabalho Tranquilo



# Supervisão

- **Teleconferências semanais com CDC**
- **1 visita de supervisão**
  - **Durante o período de admissão**
  - **1 semana**
  - **4 instituições**
    - **CDC, IEC, SESACRE, Coordenação Nacional do Programa de Malária e OPAS**
  - **Correção de erros sistemáticos**
  - **Treinamento na entrada no banco de dados**
- **1 visita de re-treinamento em microscopia**
  - **1 colega do IEC**

# Visita de Supervisão, Maio de 2014



# **Supervisão Externa**

- **1 visita de supervisão externa**
- **Consultor externo da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária**
- **De modo geral, impressão positiva do estudo**
- **Detecção de problemas com documentação do processo de consentimento**
- **Falhas no seguimento de eventos adversos**
- **Falta de controle de estoque de medicação**

# **Destques**

- **Excelente comprometimento e engajamento da equipe de Cruzeiro do Sul**
- **Colaboração entre os parceiros envolvidos**
- **Incorporação de visitas domiciliares no antigo modelo baseado exclusivamente em unidade de saúde**
  - **2 pacientes com lâminas de retorno feitas no LACEN em Manaus!!**
- **Padronização das técnicas de laboratório com fortalecimento capacidade local**

# Estudo em Números

- **2.089 atendimentos a pacientes**
  - 475 no Hospital do Juruá
  - 1.614 visitas domiciliares
- **1.287 lâminas de microscopia**
  - 2.574 leituras (primeira e segunda)
  - 143 (11%) lâminas com terceira leitura
  - Nenhuma leitura no CDC
- **71 pessoas-dia em treinamento ou supervisão**



# Conclusões

- **Combinação de cloroquina e primaquina eficaz para tratamento de malária vivax não complicada em Cruzeiro do Sul**
- **Moderada taxa de recaída nos primeiros 6 meses após tratamento**
- **Capacidade institucional de realizar estudos *in vivo* dentro da rotina dos programas de malária**
- **Boa qualidade dos dados permitindo tomada de decisão em saúde pública**

# Limitações

- **Interpretação dos dados moleculares**
  - **Metodologia ainda não totalmente validada para uso em infecções por *P. vivax***
  - **Reinfecção pela mesma cepa, monotonia genotípica de base**
- **Achados limitados ao município de Cruzeiro do Sul**

# Recomendações

- **Manter tratamento com cloroquina e primaquina para tratamento da malária vivax não complicada**
- **Explorar alternativas para diminuir taxas de recaída**
  - **Alterações tempo de tratamento ou dose de primaquina**
- **Continuar monitoramento regular da eficácia do tratamento antimalárico**

# Sâmela e Suiane



# Agradecimentos

## **SESACRE**

- **Thayna Holanda**
- **Simone Daniel**
- **Izanelda Magalhães**

## **Instituto Evandro Chagas**

- **Giselle Rachid Vianna**
- **Jose Maria Nascimento**
- **Marinete Marins Pova**

## **Fiocruz**

- **Bruno Freitas**
- **Jussara Amorim**
- **Marly Cruz**

## **PAHO**

- **Oscar Lapouble**

## **Coordenação Geral do Programa de Controle da Malária**

- **Liana Blume**
- **Camila Damasceno**
- **Paola Marchesini**
- **Ana Carolina Santelli**

## **CDC**

- **Luciana Flannery**
- **Venkatachalam Udhayakumar (Kumar)**
- **Sheila Akinyi Okoth**
- **Naomi Lucchi**

**Thanks, Gracias, Dank u, Merci,  
Muito Obrigado!**

