



Plasmodium vivax

Desafios e estratégias para sua contenção e eliminação

Andre M. Siqueira

Pesquisador em Saúde Pública / Médico Infectologista

Instituto Nacional de Infectologia – FIOCRUZ

amsiqueira@gmail.com





Am. J. Trop. Med. Hyg., 64(1, 2)S, 2001, pp. 97-106
 Copyright © 2001 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

THE NEGLECTED BURDEN OF *PLASMODIUM VIVAX* MALARIA

KAMINI MENDIS, BARBARA J. SINA, PAOLA MARCHESINI, AND RICHARD CARTER

Am. J. Trop. Med. Hyg., 77(Suppl 6), 2007, pp. 79-87
 Copyright © 2007 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Vivax Malaria: Neglected and Not Beni

Ric N. Price,* Emiliana Tjitra, Carlos A. Guerra, Shunmay Yeung, Nicholas J. V

Malaria Journal

Review

Plasmodium vivax: who cares?

Mary R Galinski*¹ and John W Barnwell²

Address: ¹Emory Vaccine Center and Yerkes National Primate Research Center, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine of Medicine, Emory University, Atlanta, GA, USA and ²Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne and Enteric Diseases, the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite

Ivo Mueller, Mary R Galinski, J Kevin Baird, Jane M Carlton, Dhanpat K Kochar, Pedro L Alonso, Hernando A del Portillo

OMS: Plano Estratégico Global para controle e eliminação de *P. vivax*



5th International Conference of Research on *Plasmodium vivax* Malaria

Intercontinental Bali Resort, Jimbaran, Bali, Indonesia

19-22 May 2015

"Vivax Malaria Research: 2009 and Beyond"

Advice online

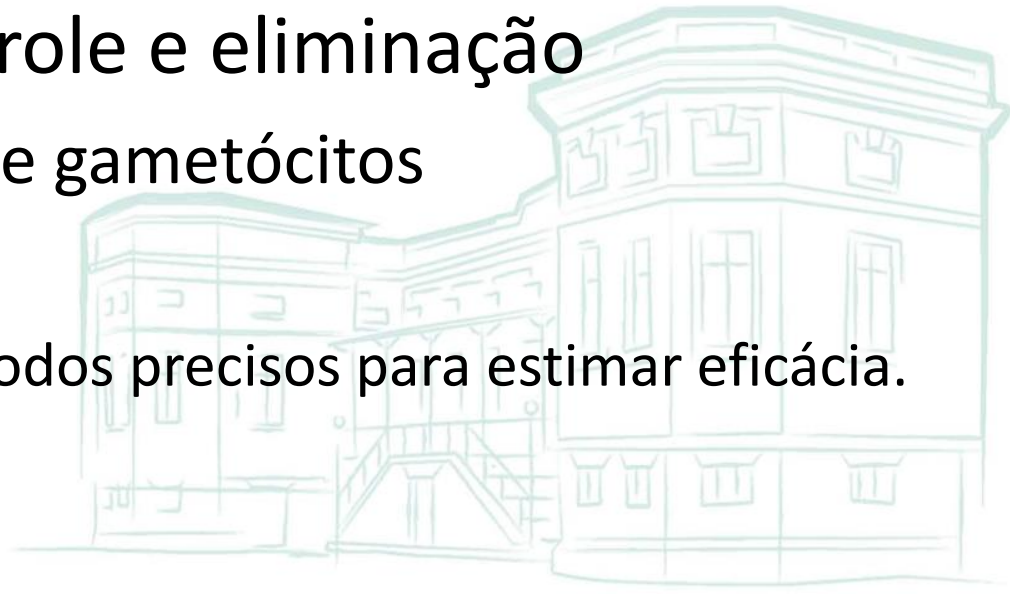
copyright 2008 Nature Publishing Group



Plasmodium vivax

Maior atenção e relevância nos últimos anos

1. *P. vivax* pode cursar com complicações clínicas e causa morbidade importante
 - a. Monoinfecção e comorbidades
 - b. Deficiência de G6PD
2. Desafios para controle e eliminação
 - a. Biologia – recaídas e gametócitos
 - b. Falha terapêutica
 - ⊗ Insuficiência de métodos precisos para estimar eficácia.



Complicações *P. vivax*

Am. J. Trop. Med. Hyg., 91(1), 2014, pp. 11–17
 doi:10.4269/ajtmh.12-0610
 Copyright © 2014 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Plasmodium vivax Hospitalizations in a Monoendemic Malaria Region: Severe Vivax Malaria?

Antonio M. Quispe, Edwar Pozo, Edith Guerrero, Salomón Durand, G. Christian Baldeviano, Kimberly A. Edgel, Paul C. F. Graf, and Andres G. Lescano*

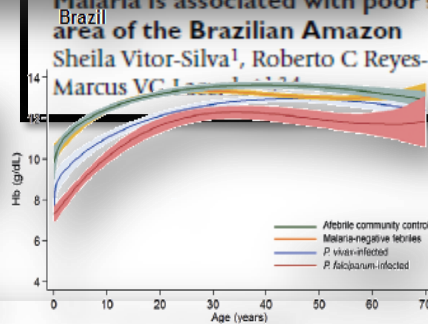
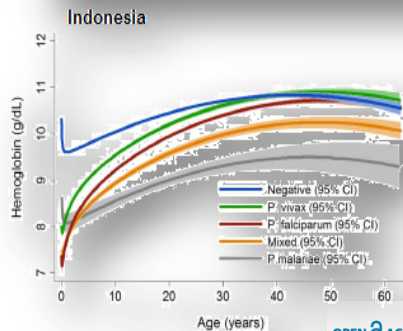
Department of Parasitology, US Naval Medical Research Unit No. 6 (NAMRU-6), Lima and Iquitos, Peru; Sub-Regional Epidemiology Office, Peruvian Ministry of Health, Piura, Peru; Bellavista Health Center, Peruvian Ministry of Health, Piura, Peru; Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

Characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India

Siqueira *et al.*



Siqueira *et al. BMC Medicine* *****
 DOI 10.1186/s12916-015-0302-y



Malaria is associated with poor school performance in an endemic area of the Brazilian Amazon

Sheila Vitor-Silva¹, Roberto C Reyes-Lecca², Tamam RA Pinheiro³ and Marcus VC

OPEN ACCESS Freely available online

Research in Translation

PLoS MEDICINE

Severe Vivax Malaria: Newly Recognised or Rediscovered?

Stephen J. Rogerson¹, Richard Carter



Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in an Endemic Area for Malaria in Manaus: A Cross-Sectional Survey in the Brazilian Amazon

Marli Stela Santana^{1*}, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda^{1,2,3*}, Maria das Graças Vale Barbosa^{1,2,3}, Wilson Duarte Alecrim^{2,3}, Maria das Graças Costa Alecrim^{1,3}

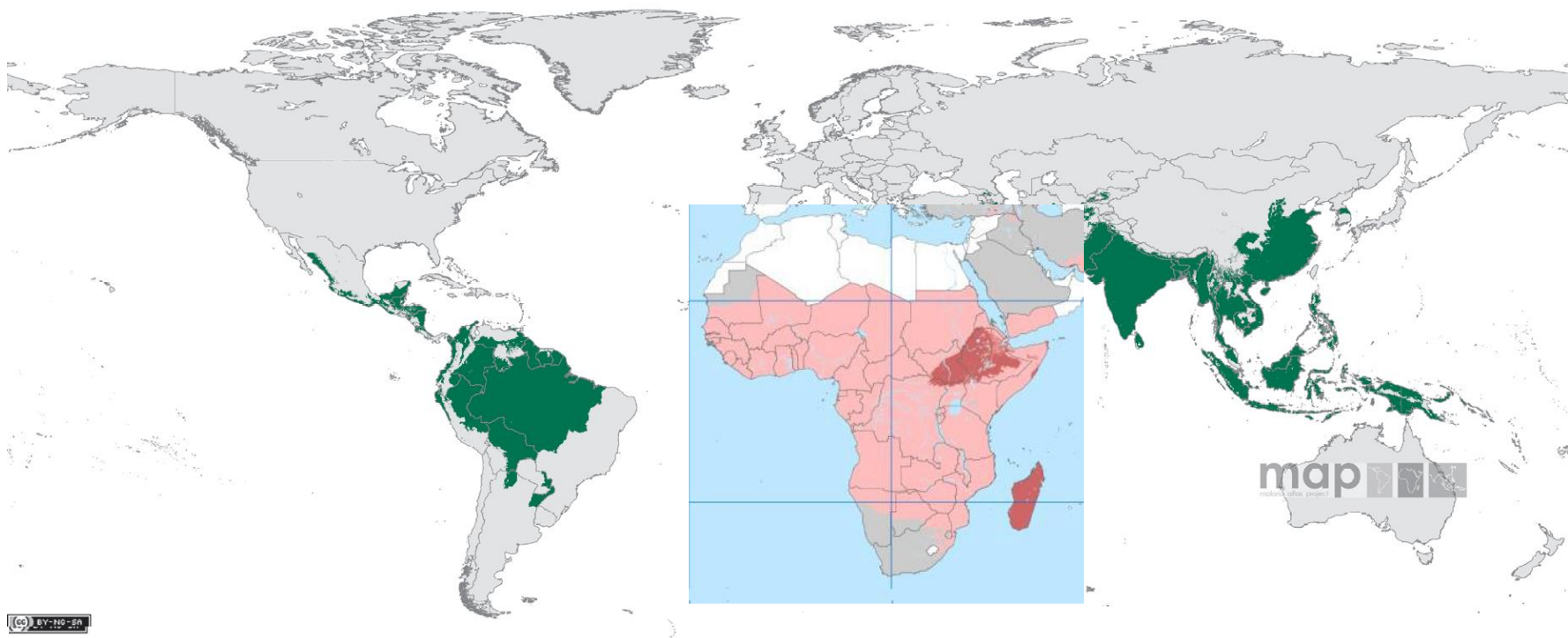
1 University of the State of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil, 2 Tropical Medicine Foundation of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil, 3 Nilton Lins University Center, Manaus, Amazonas, Brazil



Mais difícil de ser eliminado

Área de transmissão de *P. vivax*

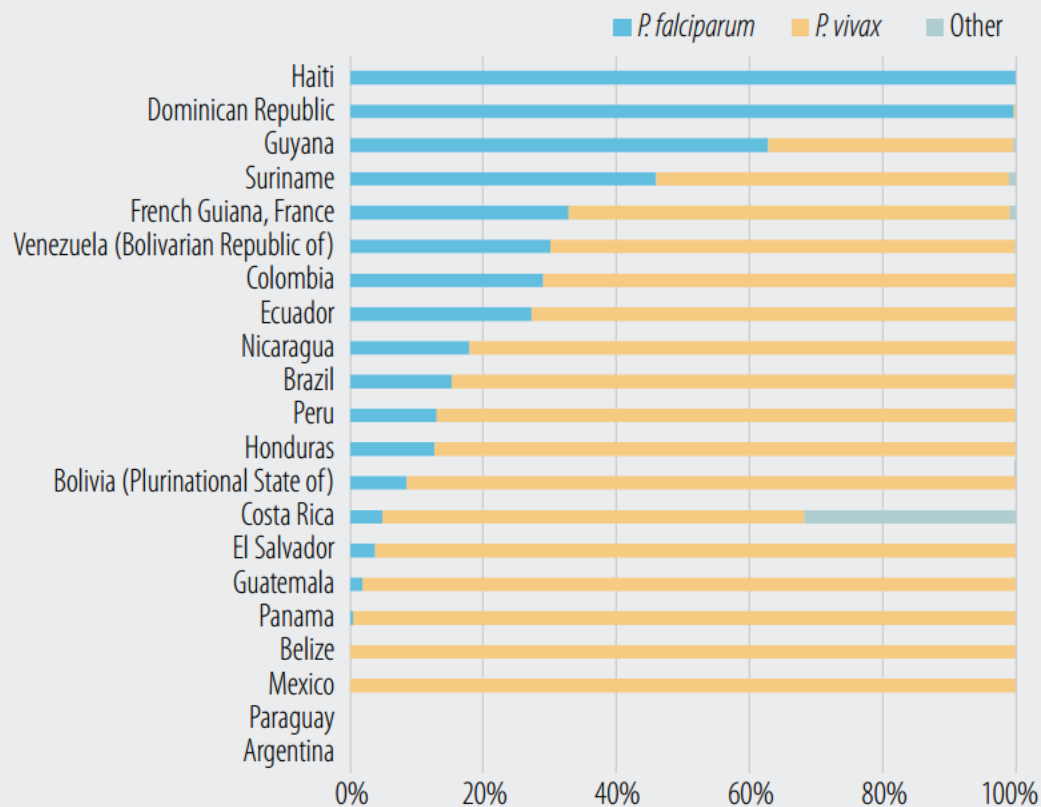
2.85 bilhões sob risco



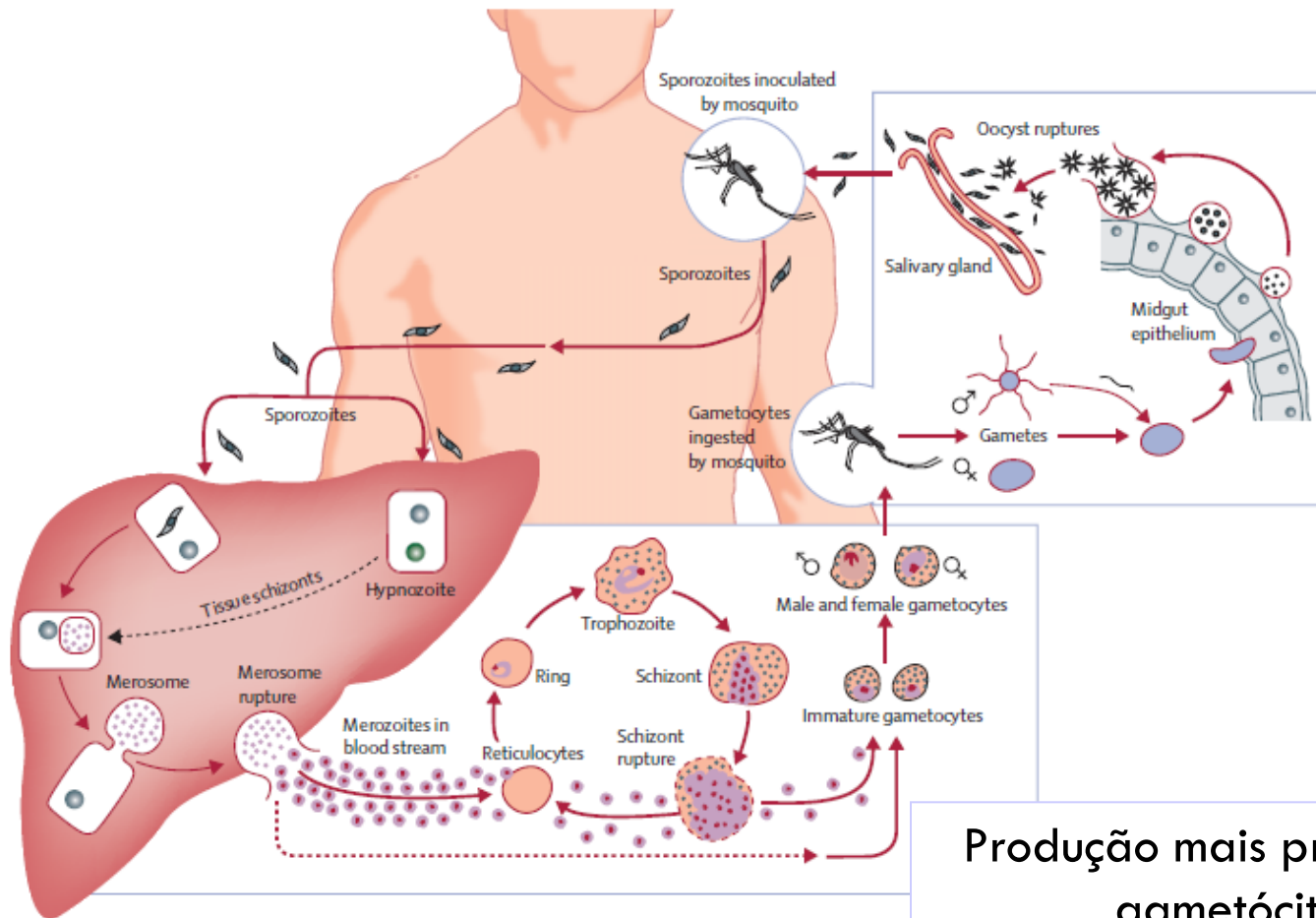


Nas Américas

F. Percentage of cases due to *P. falciparum* and *P. vivax*, 2009–2013



Dificuldade no controle do *P. vivax*



Produção mais precoce de gametócitos



Recaídas

- Primaquina única droga disponível
 - Curso longo; Deficiência de G6PD.
- Desafios no manejo:
 - Individual: Tratamento – cura radical
 - Controle da transmissão
 - Portadores de hipnozoítos silenciosos
 - Avaliação e definição de estratégias



* Como identificar/classificar recaídas?

Critério Clínico-Epidemiológico (fora da área de transmissão)

- | | |
|-------------|---|
| Pros | <ul style="list-style-type: none">• Definição precisa |
| Cons | <ul style="list-style-type: none">• Não utilizável em áreas endêmicas• Período de incubação anormalmente prolongado. |

Tempo para o primeiro episódio de malária

- | | |
|-------------|---|
| Pros | <ul style="list-style-type: none">• Não necessita ferramentas avançadas• Possibilita comparação |
| Cons | <ul style="list-style-type: none">• Pode levar tanto a super quanto sub-estimativas, especialmente se uso de drogas de meia-vida curta.• Variedade de definições aplicadas |

Ferramentas Moleculares (e.g. microsatellite)

- | | |
|-------------|--|
| Pros | <ul style="list-style-type: none">• Grande número de marcadores / Técnica padronizada |
| Cons | <ul style="list-style-type: none">• Variabilidade• Recaídas podem resultar tanto de cepas homólogas quanto heterólogas. |

Sorologia

- | | |
|-------------|---|
| Pros | <ul style="list-style-type: none">• Anticorpos anti-esporozoítos e anti-saliva de mosquito podem indicar exposição a picadas infectantes. |
| Cons | <ul style="list-style-type: none">• Falta de conhecimento de cinética dos anticorpos.• Risco de classificação equivocada. |

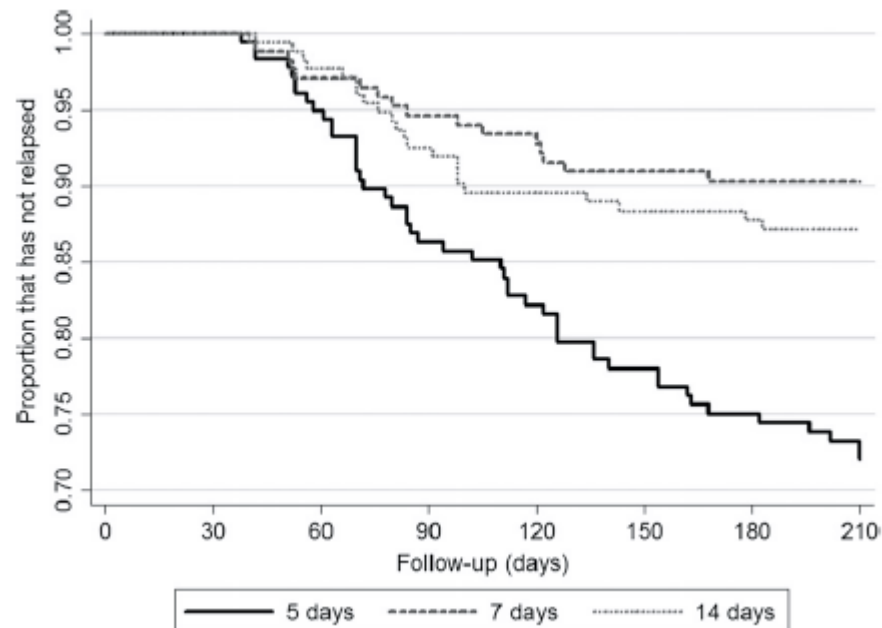
Eficácia de PQ contra recaídas

Am. J. Trop. Med. Hyg., 91(1), 2014, pp. 18-26
doi:10.4269/ajtmh.13-0053
Copyright © 2014 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Efficacy of Three Different Regimens of Primaquine for the Prevention of Relapses of *Plasmodium vivax* Malaria in the Amazon Basin of Peru

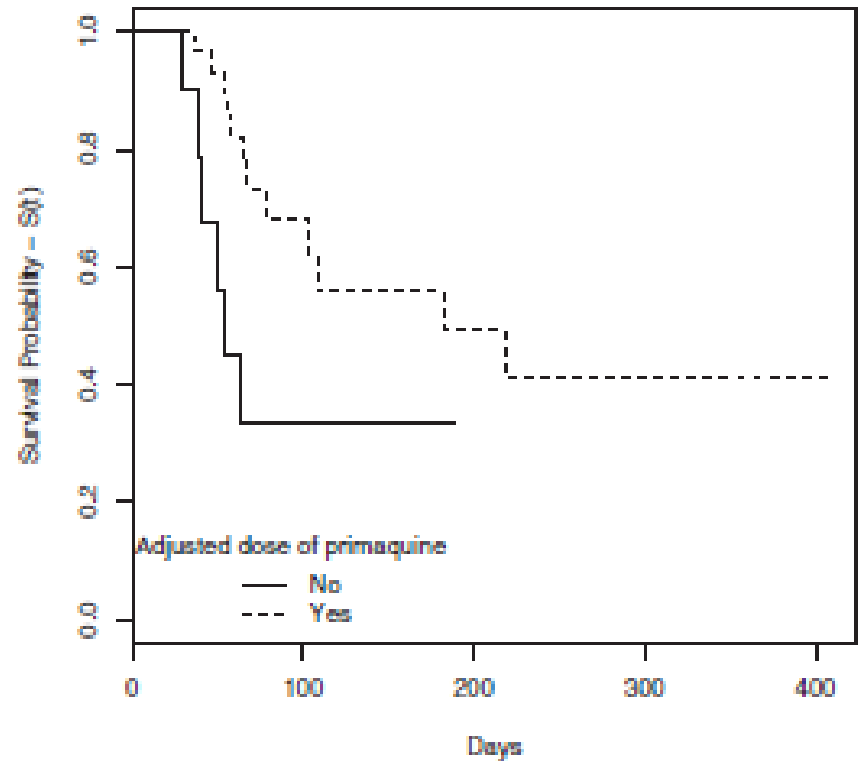
Salomón Durand,* Cesar Cabezas, Andres G. Lescano, Mariela Galvez, Sonia Gutierrez, Nancy Arrospide, Carlos Alvarez, Meddy L. Santolalla, David J. Bacon, and Paul C. F. Graf

US Naval Medical Research Unit No. 6 (NAMRU-6), Lima and Iquitos, Peru; Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru; Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru; Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru; Direccion Regional de Salud Loreto, Iquitos, Peru; US Naval Medical Center San Diego, San Diego, California



Recaídas fora da área endêmica

- Boulos *et al*, 1991: 25% de recaídas em pacientes usando CQ+PQ.
- Pedro *et al*, 2012: 39% de recaídas.
 - Taxas mais baixas com ajustes da PQ por peso.



Eficácia de Primaquina

- Não há definição de:
 - Resistência à PQ
 - Níveis séricos de PQ
- Confusão com adesão e outros fatores.

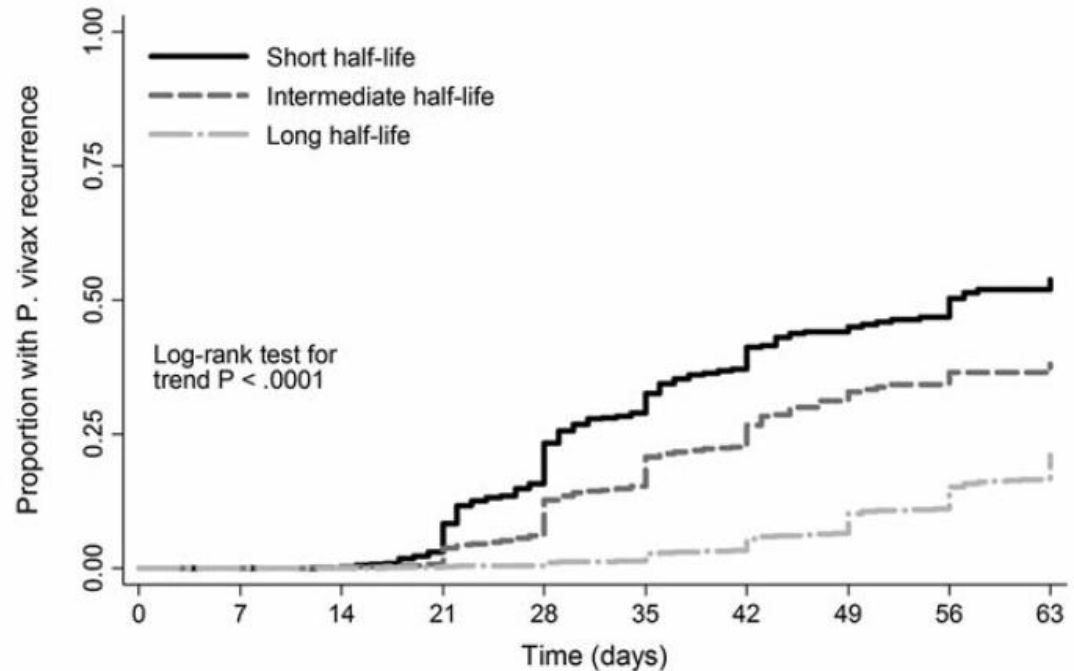
Primaquine Failure and Cytochrome P-450 2D6 in *Plasmodium vivax* Malaria

Table 1. Episodes of Malaria Relapse up to 20 Months after Challenge, According to CYP2D6 Activity Phenotype.

| Metabolizer Phenotype* | AS-Model A Score | ≥1 Relapse† no. of patients/total no. (%) | Total No. of Relapses‡ |
|------------------------|------------------|--|------------------------|
| Poor | 0 | 1/1 (100) | 3 |
| Intermediate | 0.5 | 1/3 (33) | 2 |
| Extensive | 1 | 0/7 | 0 |
| Extensive | 1.5 | 0/8 | 0 |
| Extensive | 2 | 0/6 | 0 |

Papel da meia-vida do esquizonticida Profilaxia pós-tratamento

A

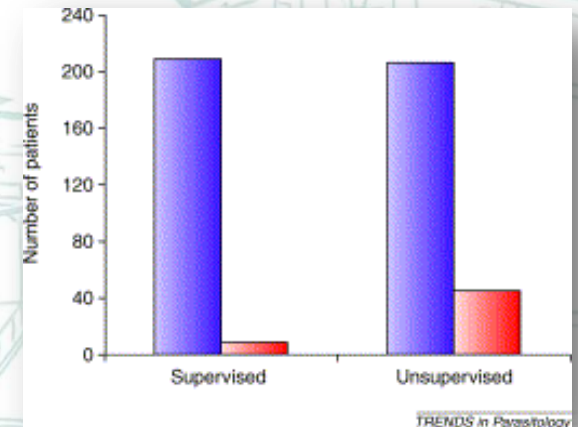


Number at risk

| | | | | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Short | 912 | 873 | 804 | 716 | 553 | 329 | 257 | 140 | 109 | 79 |
| Intermediate | 2425 | 2371 | 2312 | 2222 | 2005 | 1640 | 1397 | 160 | 146 | 128 |
| Long | 5639 | 5371 | 5151 | 4875 | 4428 | 3525 | 3186 | 2053 | 1820 | 1523 |

Como melhorar a cura radical?

- Dose total mínima: 3,5 mg/kg
 - 14d >>> 7d?
 - Consideração sobre adesão.
 - Avaliação de doses maiores
- Controle de cura – como fazer? Onde?
- Tratamento supervisionado
 - Quando? Como? Para quem?
- Farmacogenética



Estratégias para o controle

- Baixo nível de evidência de estratégias avaliadas
- Relatos escassos de experiências bem sucedidas.
 - Malária já eliminada de várias regiões – o que foi feito?
- FSAT/MSAT – provavelmente menos efetivo que para *P. falciparum*.
- Tratamento massivo (MDA).

Estimativas na área endêmica

Table 1

General characteristics of recurrent *Plasmodium vivax* malaria in the Municipality of Porto Velho, Rondônia State, Brazil, 2009.

| Characteristics | n | % |
|---|---------|------|
| Recurrences (n = 23,365) | | |
| Yes | 5,363 * | 23.0 |
| No | 18,002 | 77.0 |
| Number of recurrences per patient in 2009 | | |
| One | 3,595 | 67.0 |
| Two | 1,154 | 21.5 |
| Three | 396 | 7.4 |
| Four | 148 | 2.8 |
| Five or more | 71 | 1.8 |
| Type of recurrence ** | | |
| Recrudescence (< 28 days) | 186 | 5.2 |
| Probable relapse (28-60 days) | 1,061 | 29.5 |
| Probable reinfection (> 60 days) | 2,348 | 65.3 |

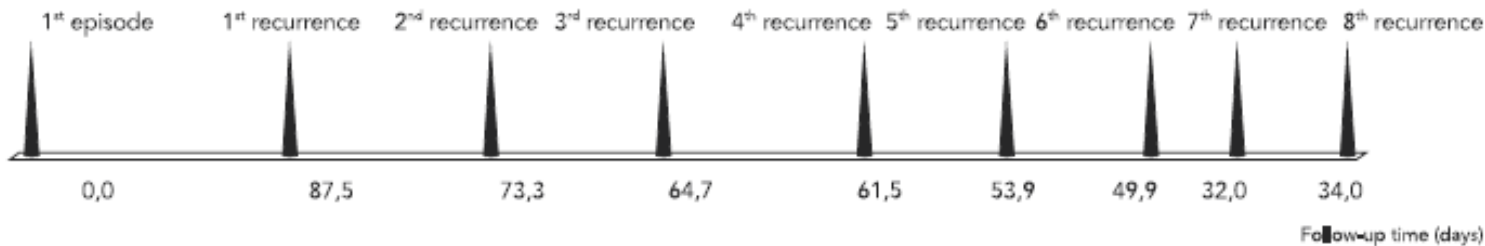
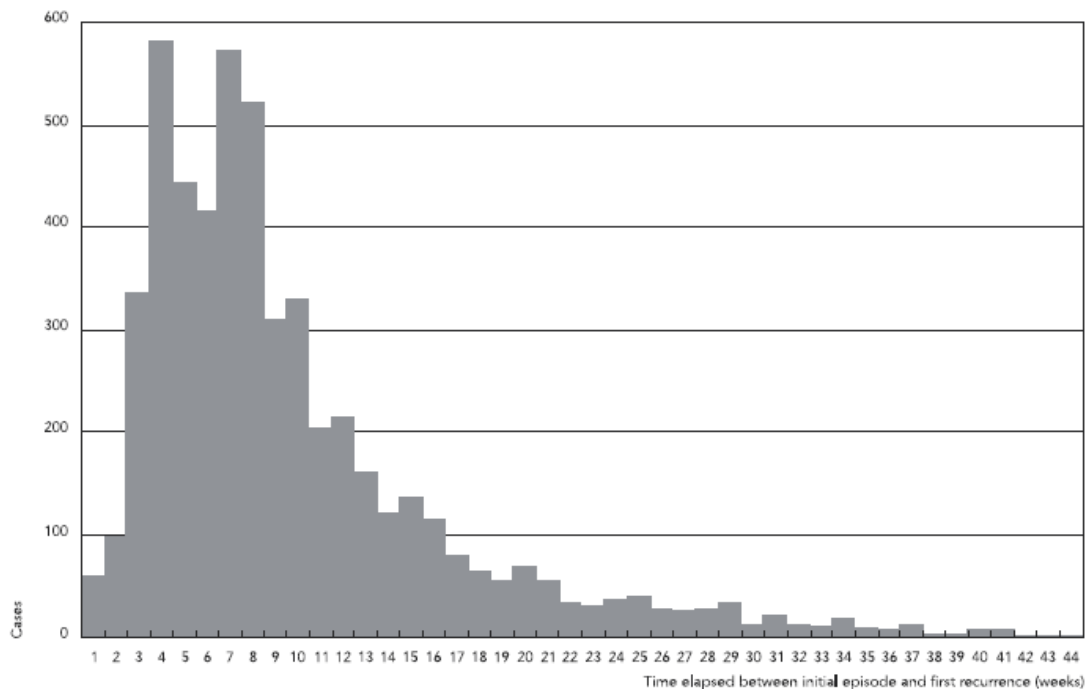
* Some patients had more than one recurrence during the study period;

** Classification based on the guidelines of the Brazilian National Malaria Control Program, Ministry of Health.

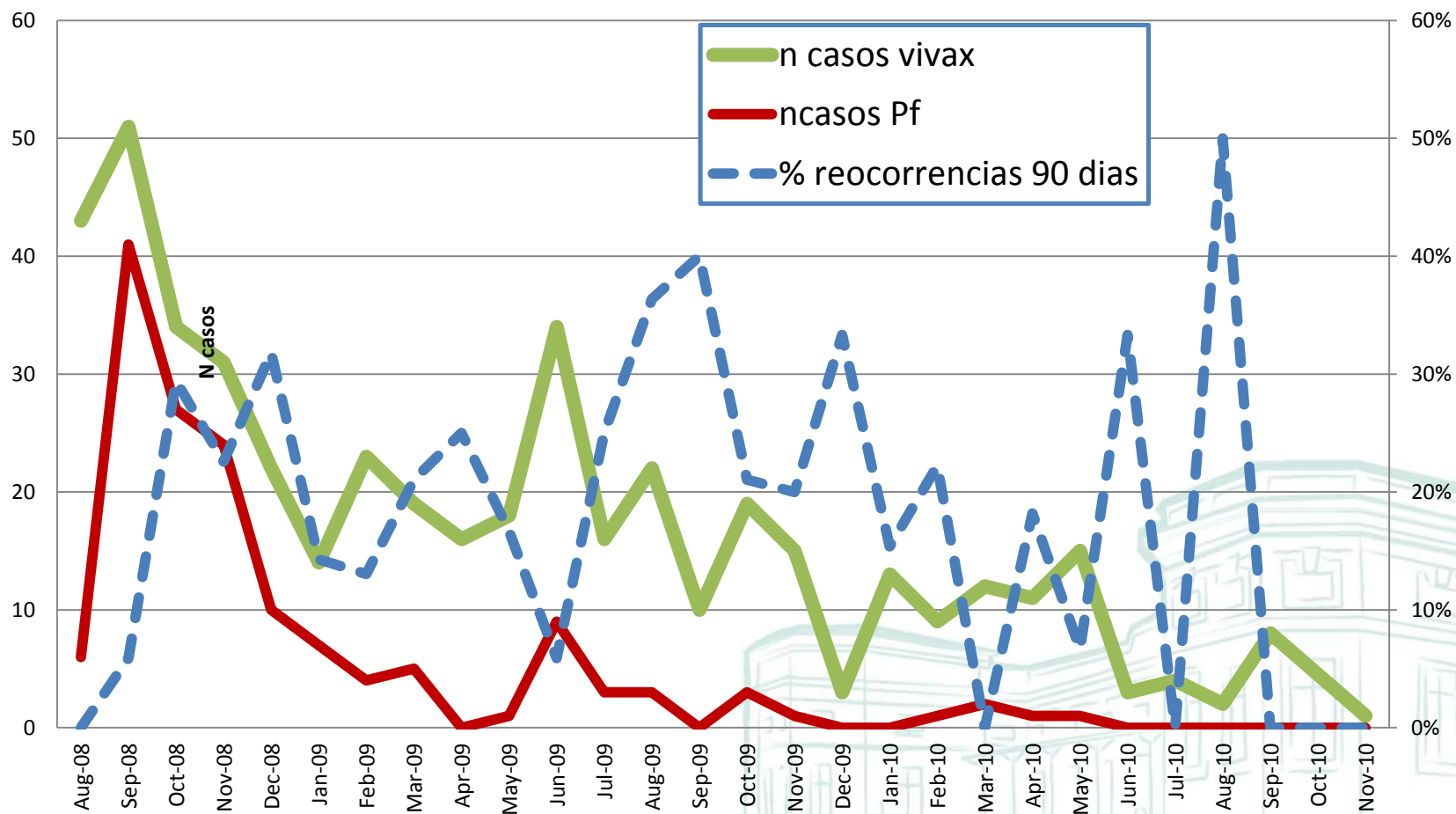


Recorrências na área endêmica

2a) *Plasmodium vivax*



Careiro – Amazonas - Brasil

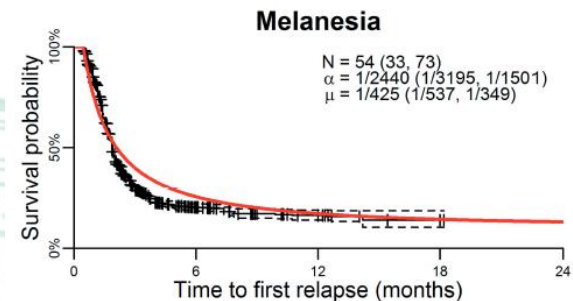
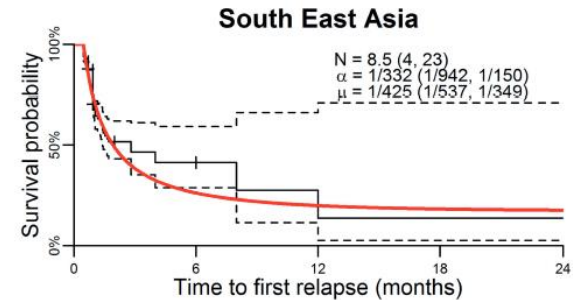
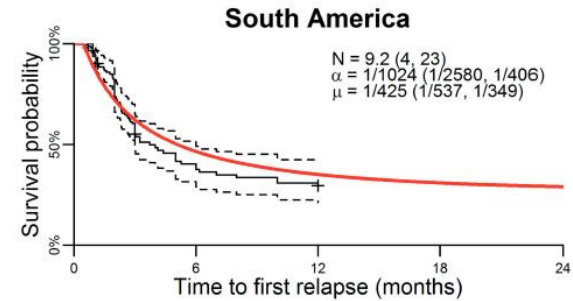
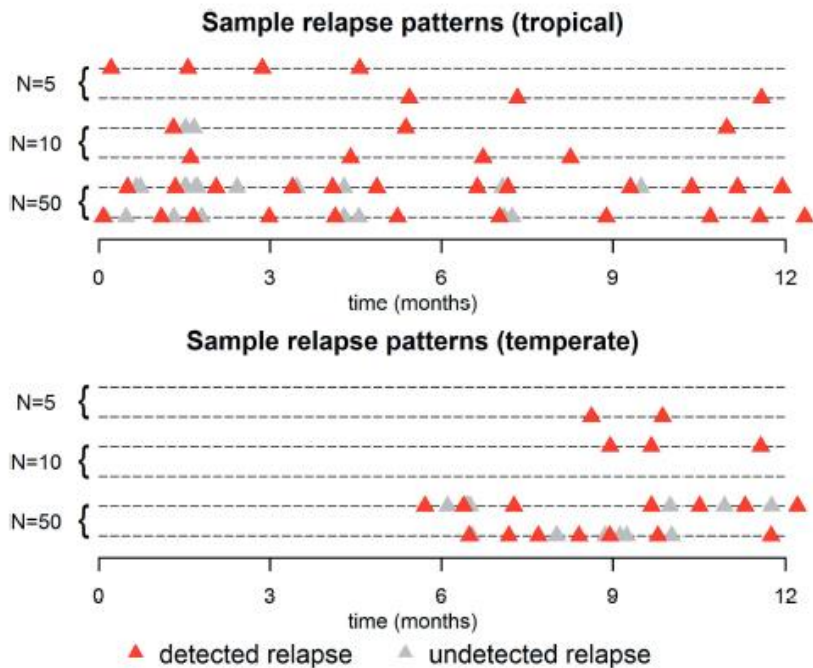


Desafios para o controle de Pv

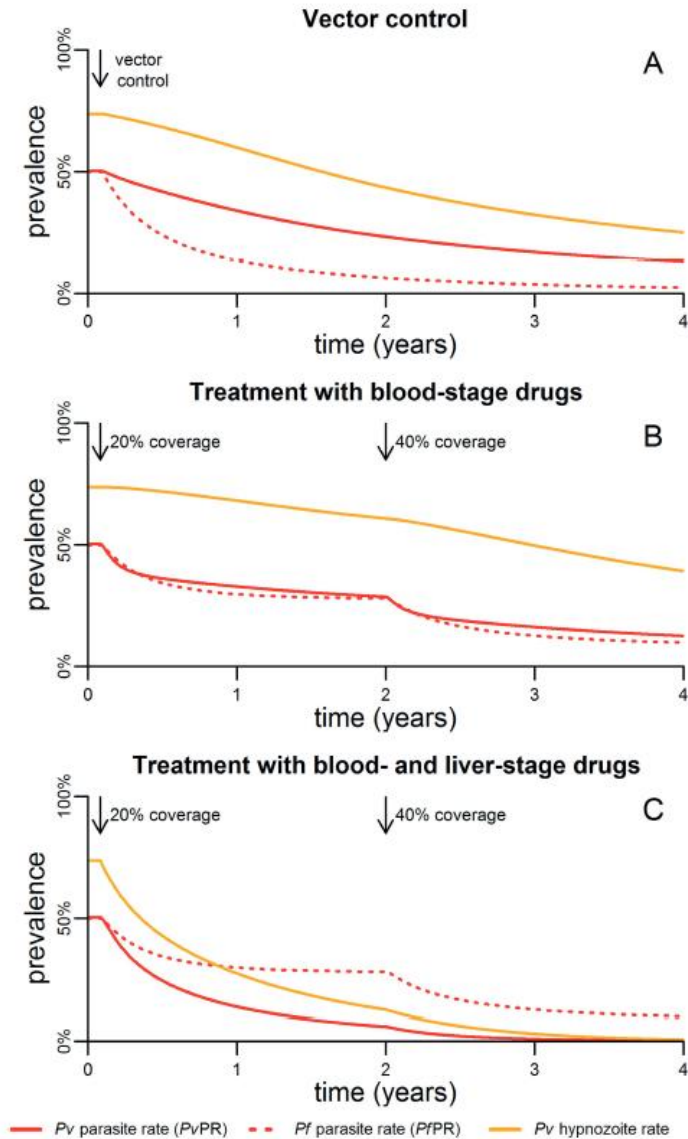
- Assintomáticos
 - Pior sensibilidade das provas diagnósticas
- Co-infecções não detectadas
 - Estudos mostram alto risco de Pv após tratamento de *P. falciparum* em áreas co-endêmicas.
- Portadores “silenciosos” de hipnozoítos
- O que fazer?



Modelos de recaídas



Diferentes estratégias





Experiências Passadas

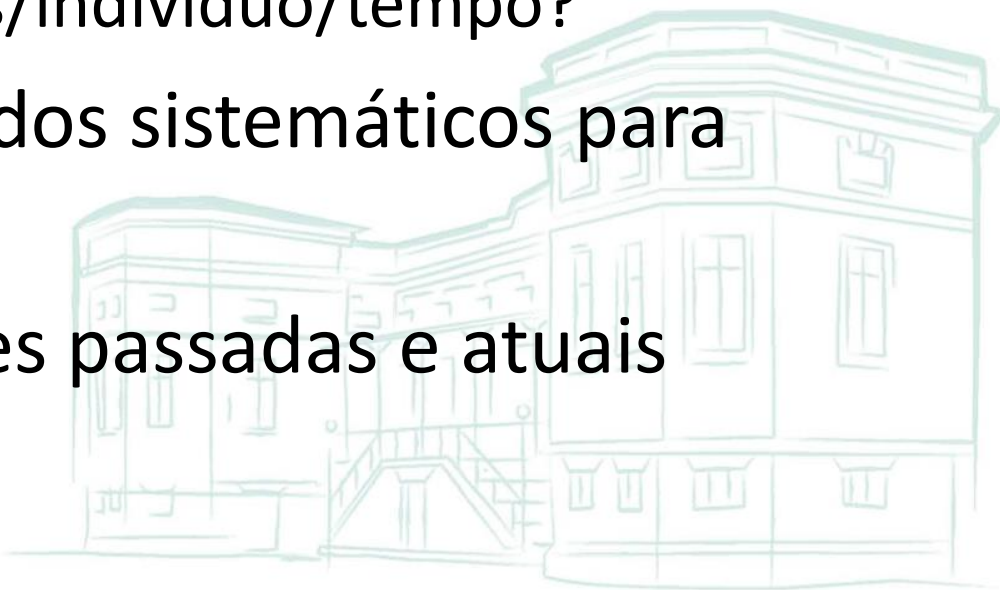
- Santa Catarina -1980s:
- 2 municípios
- 1600 casos de PV por ano.
- Falha em eliminar
- Estratégia:
 - Fortalecimento das ações
 - Inquéritos sorológicos
 - Tratados se IgM or IgG > 1:64.
 - 1o ano: ~500 positivos
 - Incidência < 50/ano
 - Segundo ano: ~200 positivos





Recaídas

- Participação na manutenção da transmissão imprecisa.
 - Falta de padronização na classificação
- Novas métricas necessárias
 - Número de episódios/indivíduo/tempo?
- Necessidade de estudos sistemáticos para esclarecimento!
- Relatar e avaliar ações passadas e atuais



Tratamento dos estágios assexuados

- Cloroquina (CQ) vem sendo usada como primeira linha de tratamento de *P. vivax* pelos últimos 60 anos.
- Alta taxa de redução parasitária/
- Longa meia-vida
 - Profilaxia pós-tratamento.
- Segura e tolerável.
- Dose única diária.
- Baixo custo.



Douglas et al, 2010

Resistência a CQ



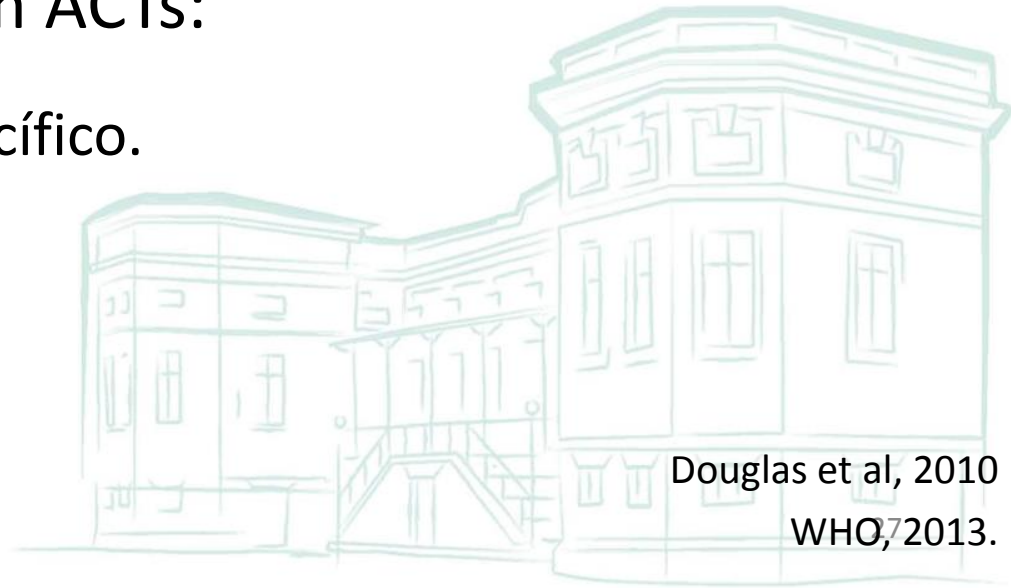
Eficácia anti-esquizonticida em *P. vivax*

- A avaliação da eficácia anti-esquizonticida em *P. vivax* é dificultada pela falta de métodos que diferenciem recrudescências de recaídas ou reinfecções.
 - Não há marcadores que permitam diferenciar fidedignamente como em *P. falciparum*.
- A profilaxia pós-tratamento é uma propriedade importante.
- A maioria dos protocolos adota 28 dias de seguimento e aplica a classificação baseada nos níveis sanguíneos de cloroquina e desetilcloroquina.



Alternativas a CQ

- Terapias combinadas com artemisinina (ACTs).
- Alta eficácia no clareamento de formas sexuadas e assexuadas e na resolução da febre.
- Os países onde CQ não apresenta mais eficácia contra *P. vivax* adotaram ACTs:
 - 5 países da região do Pacífico.

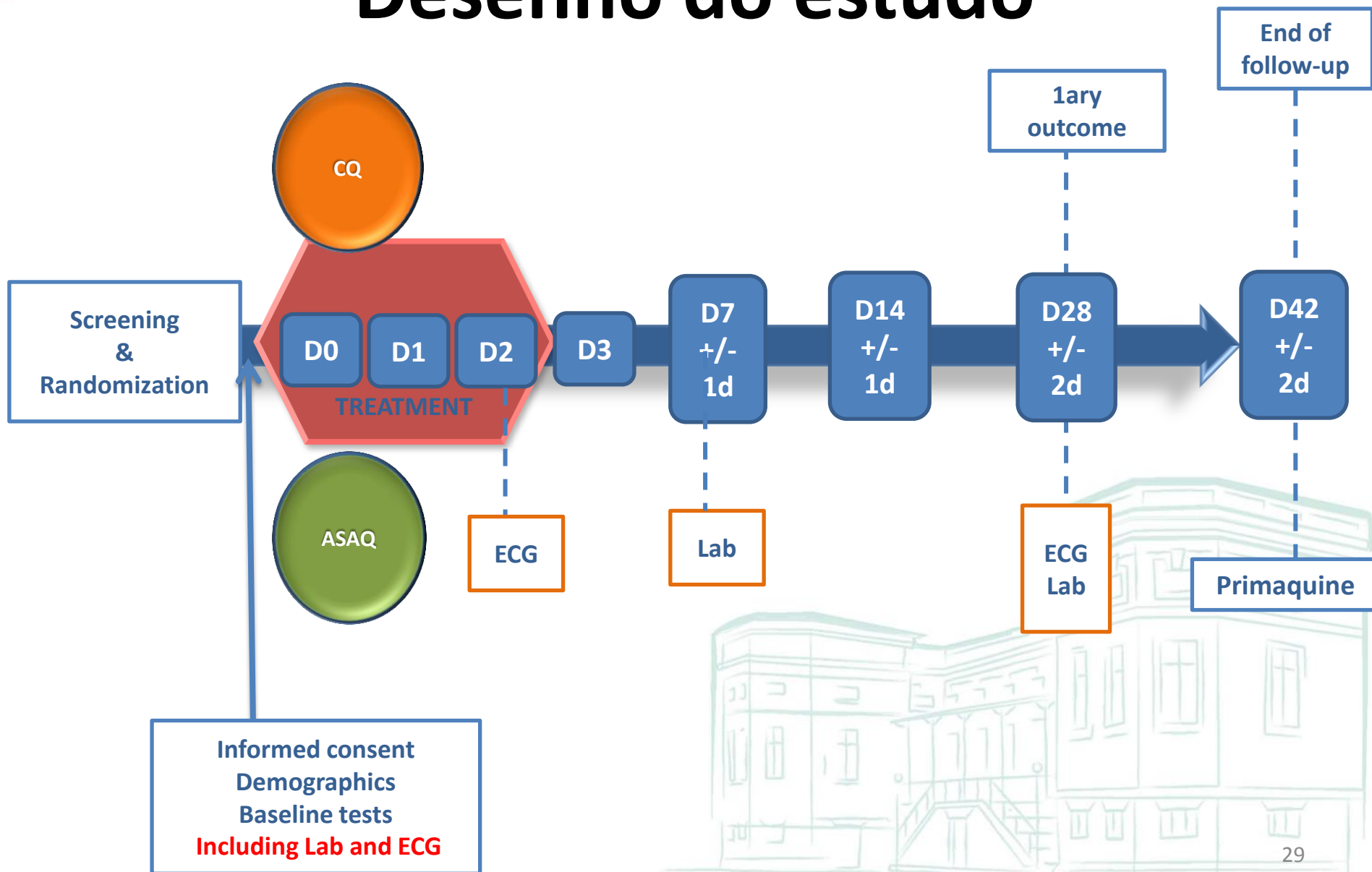


Non-inferiority clinical trial comparing fixed-dose artesunate-amodiaquine (ASAQ) combination and chloroquine (CQ) for *P. vivax* uncomplicated infection in the Brazilian Amazon

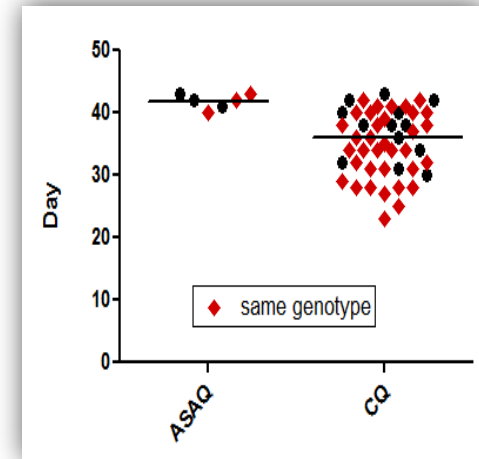
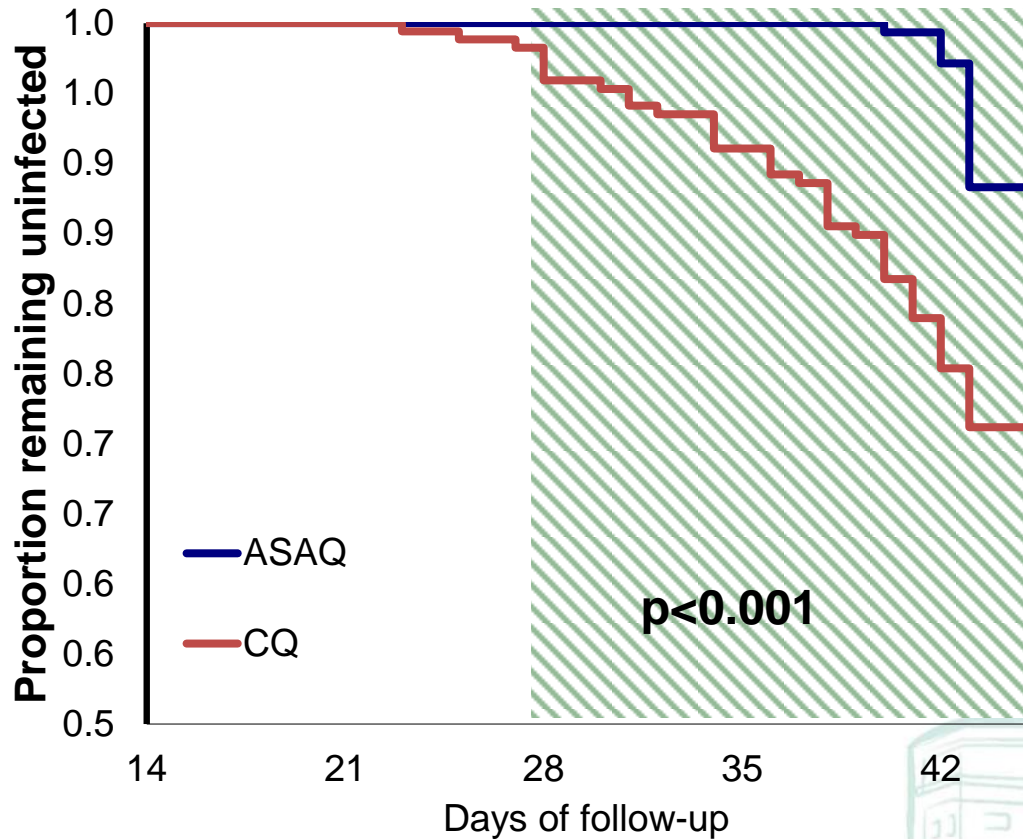
André M. Siqueira, Aline Alencar, Belisa Magalhães, Gisely Melo, Kim Machado, Andrea Kuehn, Valérie Lameyre, Cláudio T. Daniel-Ribeiro, Marcus V. Lacerda

Universidade do Estado do Amazonas
Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

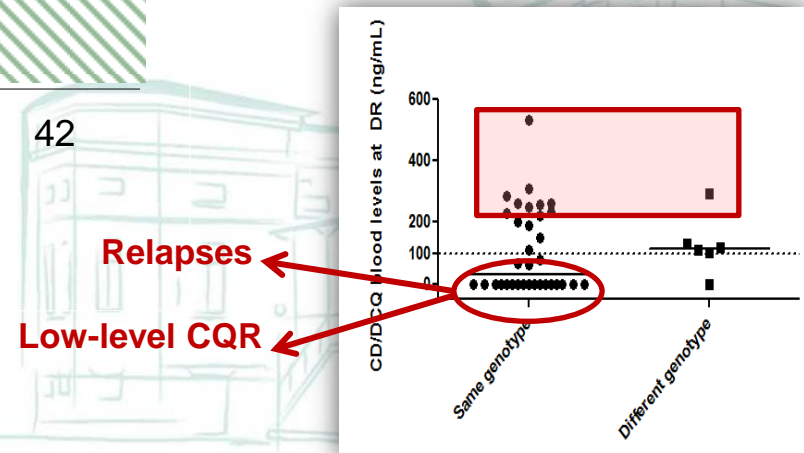
Desenho do estudo



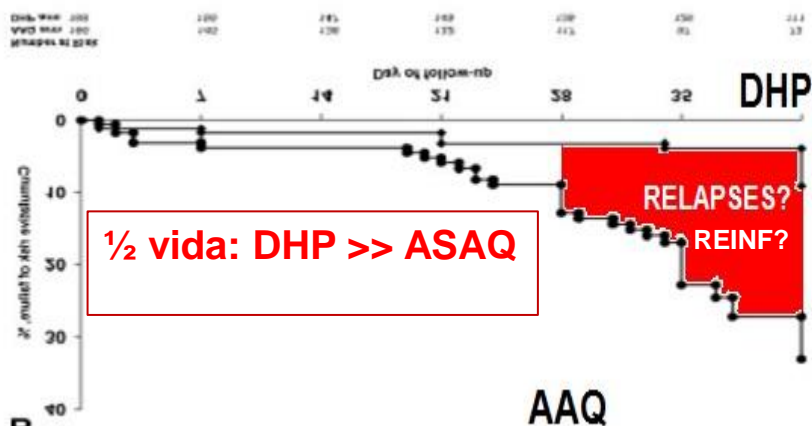
Tempo para recorrência



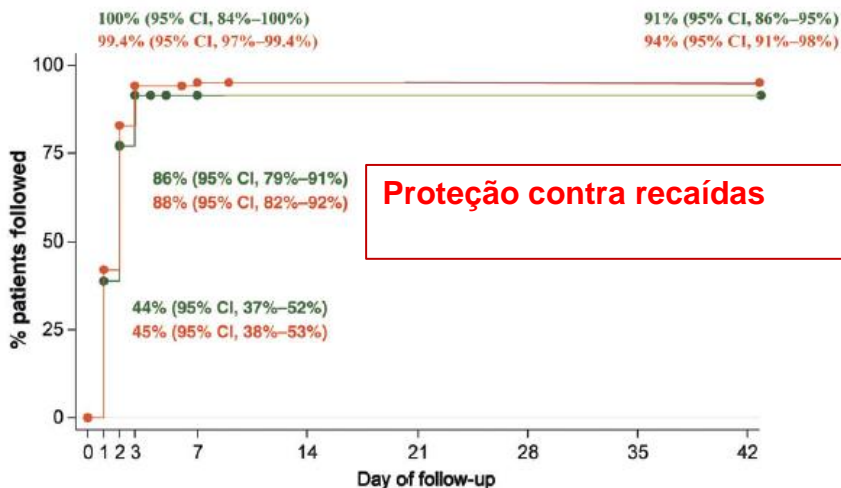
19/165 (12%) patients with
 CQ/DCQ > 100ng/mL



Outros estudos com ASAQ para PV

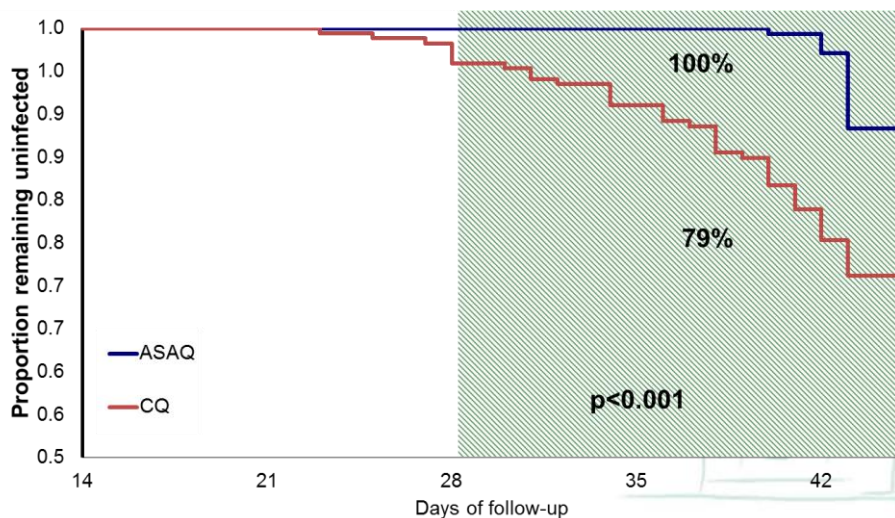


Hasugian, 2007



Proteção contra recaídas

Pasaribu, 2013

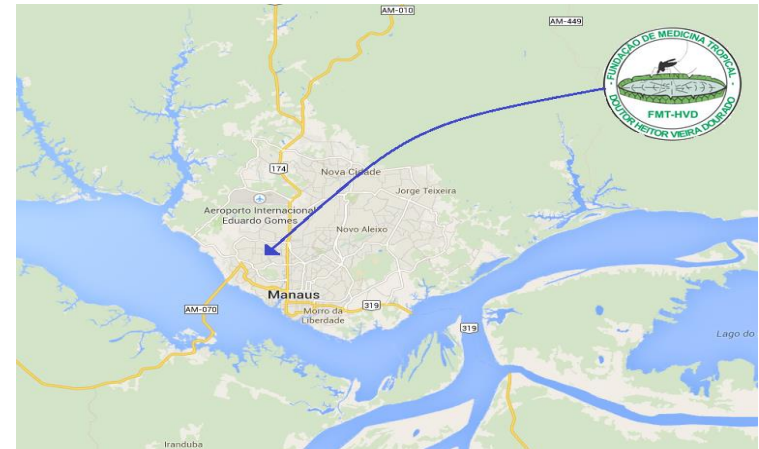
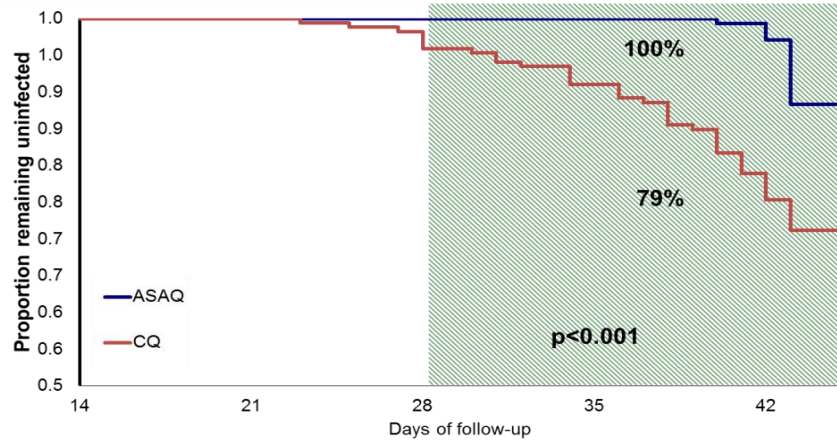


1/2 life: CQ >> ASAQ
Diferença não atribuível a meia-vida

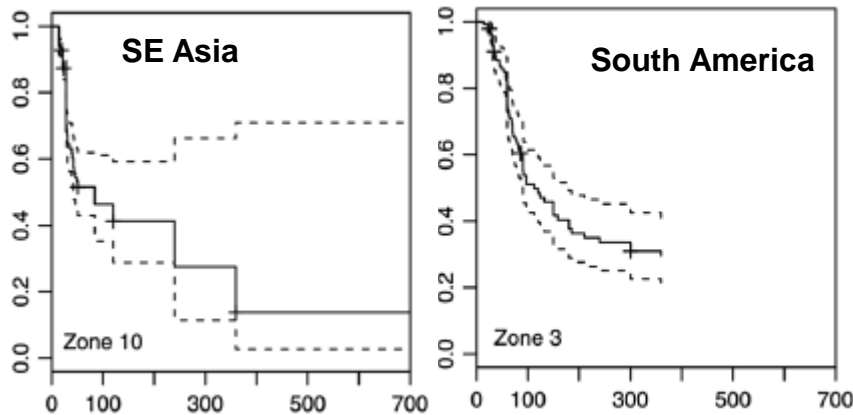
Eficácia esquizonticida

Algumas particularidades do estudo

1. Baixo risco de reinfecção

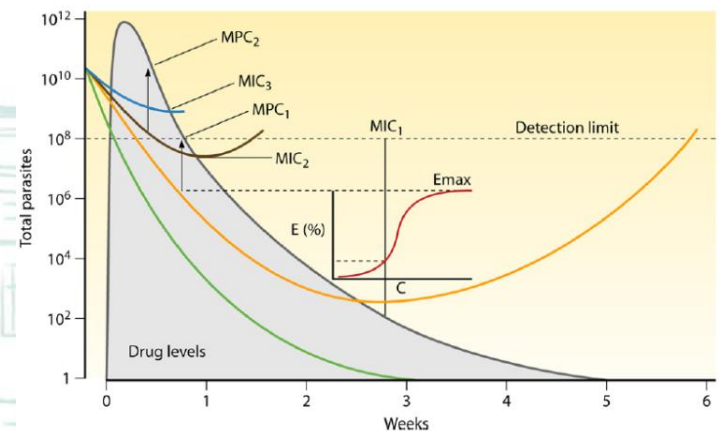


2. Intervalos mais longos



Battle et al, 2014

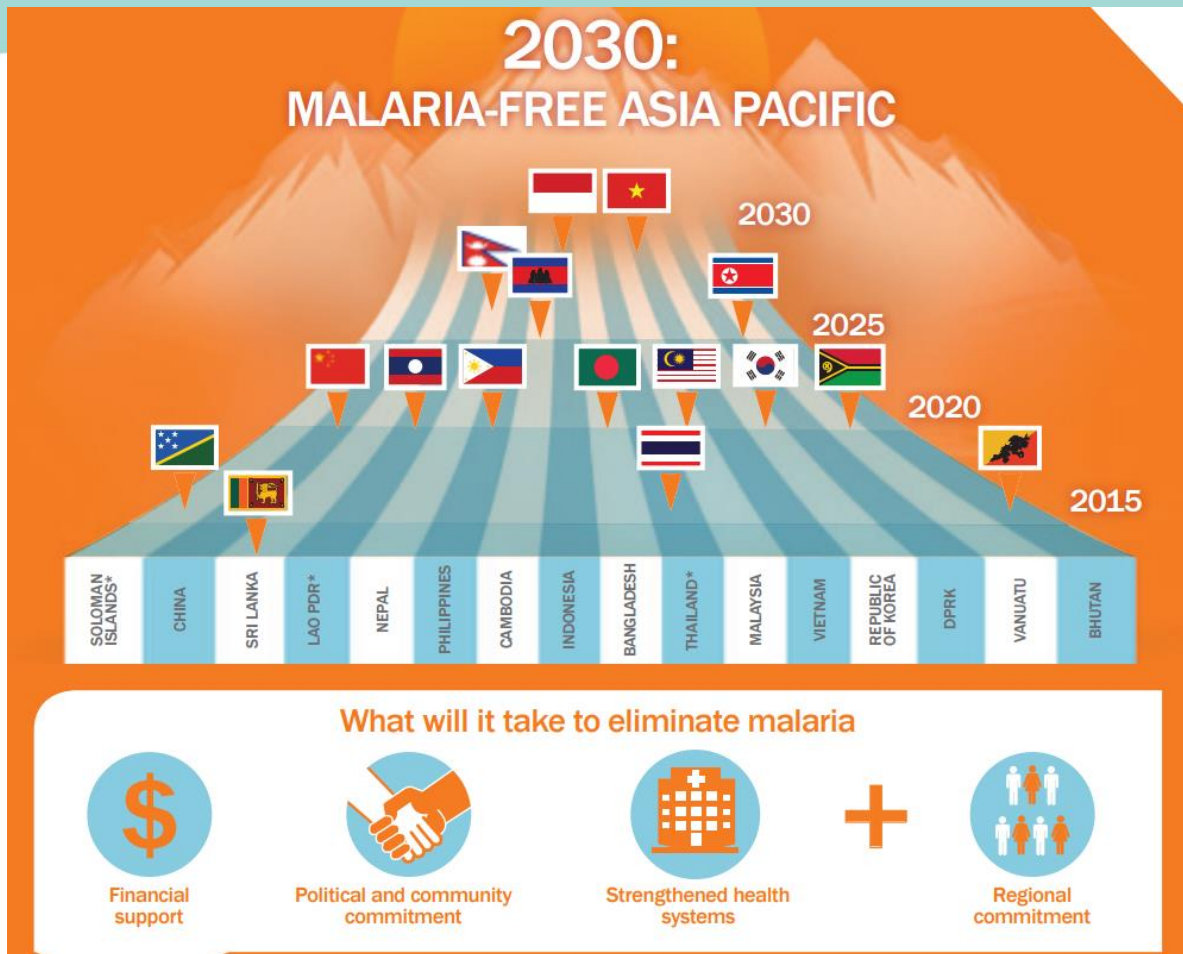
3. Resistência a CQ de baixo grau?



White, 2022

Eficácia de drogas anti-*P. vivax*

- Possibilidade de subestimação de resistência com os protocolos de 28 dias de seguimento.
- *Inovação necessária para melhor estimativa da eficácia esquizonticida contra Pv.*
- Manter monitoramento sistemático de eficácia com novos modos.
- Definir claramente diretrizes para troca de primeira linha
 - Não somente eficácia esquizonticida, mas também logística e efeito anti-transmissão.



UMA PROVOCAÇÃO

E nós? Y nosotros? And we?

P. vivax: Desafios

- Ressaltar sua importância
- Infecção não é benigna!
- Necessidade de padronizar medidas/métricas para avaliação.
- Documentar e avaliar as estratégias utilizadas e o efeito específico contra este parasito.
- Avaliar novas estratégias: MDA, MSAT, FSAT.
- Aproveitar capacidade de colaboração na região.
- Caminhar rumo à Eliminação!!!

Obrigado
Gracias
Thank you





São Paulo
22 Sep – 2 Oct 2015

www.scienceoferadication.org