

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MILENA RAMOS TOMÉ

**EFICÁCIA DA DIHIDROARTEMISININA-PIPERAQUINA EM ASSOCIAÇÃO
COM SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA NA PREVENÇÃO DA MALÁRIA
EM GESTANTES HIV-POSITIVAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CAJAZEIRAS – PB

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MILENA RAMOS TOMÉ

**EFICÁCIA DA DIHIDROARTEMISININA-PIPERAQUINA ASSOCIADA A
SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA NA PREVENÇÃO DA MALÁRIA EM
GESTANTES HIV POSITIVO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à coordenação do Curso de Graduação em
Medicina da Universidade Federal de
Campina Grande, campus Cajazeiras, como
requisito parcial à obtenção do título de
bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. José Olivandro Duarte
de Oliveira

CAJAZEIRAS – PB

2024

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação -(CIP)

T655e	Tomé, Milena Ramos. Eficácia da dihidroartemisinina-piperaquina em associação com sulfametoxazol-trimetoprima na prevenção da malária em gestantes HIV-positivas: revisão sistemática e metanálise / Milena Ramos Tomé. – Cajazeiras, 2024. 36f. : il. Color. Bibliografia. Orientador: Prof. Me. José Olivandro Duarte de Oliveira. Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2024. 1. Malária na gestação. 2. Gestantes HIV- Positivas. 3. Infecção por malária. 4. Profilaxia intermitente para malária. 5. Interação - malária - HIV. I. Oliveira, José Olivandro Duarte de. II. Título. UFCG/CFP/BS CDU - 616.936 : 618.2
-------	--

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Denize Santos Saraiva Lourenço CRB/15-046

MILENA RAMOS TOMÉ

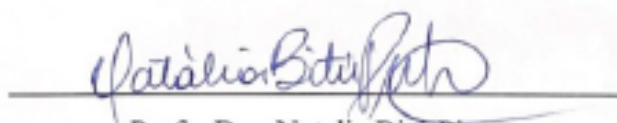
**EFICÁCIA DA DIHIDROARTEMISININA-PIPERAQUINA ASSOCIADA A
SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA NA PREVENÇÃO DA MALÁRIA EM
GESTANTES HIV POSITIVO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Aprovado(a) em 27 de novembro de 2024



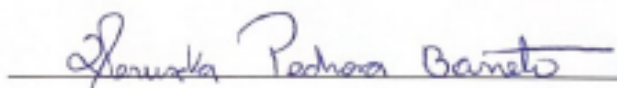
Prof. Me. José Olivandro Duarte Oliveira

Orientador - UAVC/CFP/UFCG



Profa. Dra. Natalia Bitu Pinto

Examinadora - UAVC/CFP/UFCG



Profa. Dra. Veruscka Pedrosa Barreto

Examinadora - UAVC/CFP/UFCG

Dedico este trabalho à minha mãe, que me ensinou
que a busca pelo conhecimento é um ato de
liberdade e transformação. Cada conquista
minha é reflexo de sua dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a todos que tornaram possível a realização deste trabalho e minha trajetória acadêmica.

À minha amada mãe, Soraya, por ser minha maior inspiração e base, e por ter pavimentado o meu caminho com amor e sacrifício; a senhora será sempre meu exemplo e a força que me guia no caminho à frente.

À minha querida irmã, Raíssa, que sempre esteve ao meu lado, oferecendo carinho, paciência e suporte em cada etapa do meu caminho, celebrando cada vitória e me fortalecendo em cada desafio.

Ao meu marido, João, parceiro de todas as horas, cuja presença encorajadora foi essencial para que eu chegasse até aqui, me proporcionando um apoio inestimável durante essa jornada.

Aos meus avós, Célia e Linaldo, que, mesmo não estando aqui para ver esta conquista mais do que sonhada por todos, estão presentes em meu coração, guiando meus passos com as lembranças do amor e da sabedoria que deixaram em minha vida.

Agradeço a minha família, que, com afeto e compreensão, me apoiou em todos os momentos dessa longa caminhada na Medicina, tornando cada passo mais leve e significativo.

Ao professor Olivandro Duarte, que me ensinou a importância de cuidar do paciente como um todo, olhando além da doença e acolhendo o ser humano por completo; e que guiou este trabalho com uma dedicação inspiradora.

Aos meus amigos da UFCG, meu grupo Coletivo, pela amizade que preencheu a saudade longe de casa e pelas risadas que aliviaram a pressão dos dias difíceis.

Ao meu futuro paciente, fonte constante de inspiração e aprendizado, a quem dedico meu compromisso em exercer a Medicina com responsabilidade, empatia e dedicação.

A todos vocês, a minha profunda gratidão.

RESUMO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de sulfametoxazol-trimetoprima como profilaxia intermitente em gestantes HIV-positivas; no entanto, sua eficácia ainda é incerta, o que torna necessária a busca por alternativas viáveis. A busca inicial consiste de uma revisão sistemática realizada nas bases PubMed, Embase e Cochrane Library que identificou um conjunto de estudos relevantes, dos quais três ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total de 1.770 gestantes HIV-positivas, atenderam aos critérios de inclusão. O objetivo foi comparar o uso mensal de dihidroartemisinina-piperaquina em associação com sulfametoxazol-trimetoprima administrado diariamente, em relação ao uso isolado de sulfametoxazol-trimetoprima. O grupo que recebeu a intervenção apresentou uma redução significativa nos casos de malária clínica durante a gestação (RR 0,27; IC 95% 0,09-0,75; $p=0,01$; $I^2=0\%$), bem como no risco de infecção por malária diagnosticada por qualquer método (RR 0,46; IC 95% 0,33-0,64; $p<0,01$; $I^2=0\%$). Contudo, não foram observadas mudanças significativas na taxa de infecção placentária detectada por histologia (RR 0,47; IC 95% 0,23-0,96; $p=0,04$; $I^2=0\%$) nem nos desfechos adversos gestacionais ou neonatais. Dessa forma, a combinação de dihidroartemisinina-piperaquina com sulfametoxazol-trimetoprima mostrou-se eficaz na redução dos casos de malária clínica e do risco de infecção por malária diagnosticada por qualquer método, mas não apresentou vantagens em relação aos desfechos adversos gestacionais e neonatais.

Palavras-chave: gestantes HIV-positivas; meta-análise; profilaxia intermitente para malária.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) recommends the use of sulfamethoxazole-trimethoprim as intermittent prophylaxis for HIV-positive pregnant women; however, its efficacy remains uncertain, necessitating the exploration of viable alternatives. The initial search consisted of a systematic review conducted in the PubMed, Embase, and Cochrane Library databases, which identified a set of relevant studies, of which three randomized clinical trials, involving a total of 1,770 HIV-positive pregnant women, met the inclusion criteria. The aim was to compare the monthly use of dihydroartemisinin-piperaquine combined with daily sulfamethoxazole-trimethoprim versus the use of sulfamethoxazole-trimethoprim alone. The intervention group exhibited a significant reduction in the incidence of clinical malaria during pregnancy (RR 0.27; 95% CI 0.09-0.75; $p=0.01$; $I^2=0\%$) as well as in the risk of malaria infection diagnosed by any method (RR 0.46; 95% CI 0.33-0.64; $p<0.01$; $I^2=0\%$). However, no significant changes were observed in the rate of placental infection detected by histology (RR 0.47; 95% CI 0.23-0.96; $p=0.04$; $I^2=0\%$) or in adverse gestational or neonatal outcomes. Thus, the combination of dihydroartemisinin-piperaquine with sulfamethoxazole-trimethoprim proved effective in reducing the cases of clinical malaria and the risk of malaria infection diagnosed by any method, yet it did not demonstrate advantages regarding adverse gestational and neonatal outcomes.

Keywords: HIV-positive pregnant women; meta-analysis; intermittent malaria prophylaxis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA do processo de seleção dos estudos selecionados.....	19
Figura 2 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária no parto detectada por microscopia do sangue periférico.....	21
Figura 3 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária placentária detectada por qualquer teste.....	21
Figura 4 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária placentária detectada por análise histológica.....	22
Figura 5 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária clínica durante a gestação.....	22
Figura 6 – Gráficos da floresta para os desfechos de infecção por malária diagnosticada por qualquer método.....	22
Figura 7 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária no parto detectada por PCR do sangue periférico.....	23
Figura 8 – Gráficos da floresta para os desfechos de anemia materna no parto com hemoglobina < 7 g/dL.....	23
Figura 9 – Gráfico da floresta para desfechos adversos graves na gestação.....	23
Figura 10 – Gráfico da floresta para o desfecho de quanto a incidência de natimorto.....	24
Figura 11 – Gráfico da floresta para o desfecho de quanto a incidência de aborto espontâneo...	24
Figura 12 – Gráfico da floresta para o desfecho quanto à incidência de parto prematuro.....	24
Figura 13 – Gráficos da floresta para os desfechos de baixo peso ao nascer.....	25
Figura 14 – Gráficos da floresta para os desfechos da média do peso ao nascer.....	25
Figura 15 – Gráficos da floresta para os desfechos da incidência de morte neonatal.....	25
Figura 16 – Gráficos da floresta para os desfechos da ocorrência de anomalias congênitas....	26
Figura 17 – Gráficos da floresta para os desfechos do risco de transmissão vertical do HIV..	26
Figura 18 – Risco de vieses nos estudos incluídos.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais dos pacientes de cada estudo incluído

20

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 INFECÇÃO PELA MALÁRIA.....	13
3.2 MALÁRIA NA GESTAÇÃO.....	14
3.3 INTERAÇÃO DA MALÁRIA COM O HIV.....	14
3.4 INTERVENÇÕES PREVENTIVAS PARA MALÁRIA EM GESTANTES.....	15
4 MÉTODOS.....	16
4.1 DEFINIÇÃO DA PICOTT.....	16
4.2 REGISTRO PROSPECTIVO.....	16
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	16
4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	17
4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	17
4.6 DESFECHOS.....	17
4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	18
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
5 RESULTADOS.....	19
5.1 ESTUDOS SELECIONADOS.....	19
5.2 DESFECHOS DE INTERESSE.....	21
5.2.1. Infecção pela Malária.....	21
5.2.2. Desfechos adversos na gestação.....	23
5.3 RISCO DE VIESES.....	26
6 DISCUSSÃO.....	27
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
APÊNDICES.....	33

1 INTRODUÇÃO

A malária durante a gestação é um problema significativo de saúde pública, especialmente em regiões com alta endemicidade da doença. As mulheres grávidas, particularmente aquelas em sua primeira gestação, apresentam maior suscetibilidade a complicações graves, como anemia materna, baixo peso do bebê ao nascer, parto prematuro e aumento da mortalidade infantil (DESAI *et al.*, 2007). Mulheres grávidas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH ou HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), por exemplo, enfrentam riscos adicionais, incluindo uma maior frequência de infecções por malária e níveis elevados de parasitemia. Essas infecções estão associadas não apenas a um aumento das doenças febris e anemia, mas também a desfechos adversos na gestação, como baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição de crescimento intrauterino. A malária também tem o potencial de acelerar a replicação do HIV, resultando em cargas virais mais elevadas e agravando os riscos para a saúde da mãe e do feto (TER KUILE *et al.*, 2004).

Dada a gravidade dos riscos para a mãe e o feto, a implementação de estratégias preventivas contra a malária durante a gravidez é de extrema importância. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de redes mosquiteiras tratadas com inseticida e a administração de tratamento preventivo intermitente na gravidez (IPTp). Este último consiste na administração de pelo menos três doses de sulfadoxina-pirimetamina durante o segundo e o terceiro trimestres da primeira e segunda gestação, visando melhorar os desfechos do parto, reduzir a anemia materna e diminuir o risco de malária (WHO, 2023).

Para as mulheres grávidas HIV-positivas em regiões endêmicas de malária, a profilaxia com trimetoprima-sulfametoxazol é recomendada para prevenir complicações relacionadas à malária. Contudo, a administração do sulfadoxina-pirimetamina não deve ocorrer em gestantes sob tratamento com trimetoprima-sulfametoxazol devido ao risco de interações medicamentosas e reações adversas (WHO, 2023). Apesar de se pressupor que o trimetoprima-sulfametoxazol forneça uma prevenção adequada contra a malária nessas mulheres, as evidências que sustentam essa suposição ainda são limitadas (MANYANDO *et al.*, 2013; KLEMENT *et al.*, 2014).

Na última década, a pesquisa científica tem dirigido esforços para encontrar alternativas terapêuticas para o IPTp. A mefloquina surge como uma possibilidade e foi avaliada em dois ensaios clínicos, os quais indicaram que sua utilização isolada ou em

combinação com trimetoprima–sulfametoxazol, em uso diário, poderia melhorar a prevenção da malária em gestantes HIV-positivas. Entretanto, a tolerância à mefloquina foi insatisfatória, com associação à elevação da carga viral materna e ao aumento do risco de transmissão vertical do HIV (DENOEU-NDAM *et al.*, 2014; GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Alternativamente, a diidroartemisinina-piperaquina se destacou como uma candidata promissora para o tratamento preventivo intermitente. Ensaio realizados com mulheres grávidas HIV-negativas demonstraram sua eficácia e boa tolerância, com regimes mensais apresentando os melhores resultados (DESAI *et al.*, 2015; KAKURU *et al.*, 2016; KAJUBI *et al.*, 2019; MLUGU *et al.*, 2021). Contudo, um ensaio envolvendo mulheres grávidas HIV-positivas não evidenciou redução do risco de malária placentária com o IPTp mensal de diidroartemisinina-piperaquina, em comparação com o uso isolado de trimetoprima-sulfametoxazol diário. O poder do estudo, entretanto, foi comprometido pela baixa prevalência do desfecho primário devido à implementação de pulverização residual interna (NATUREEBA *et al.*, 2017). Desde então, novos ensaios clínicos randomizados adicionais (RCTs) foram publicados.

Portanto, dadas as limitações dos tratamentos existentes e da necessidade de evidências mais robustas, realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados para analisar se a combinação de diidroartemisinina-piperaquina com trimetoprima-sulfametoxazol é uma estratégia mais eficaz para prevenir a malária em mulheres grávidas HIV-positivas quando comparada ao uso isolado de trimetoprima-sulfametoxazol.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, a eficácia da administração mensal de dihidroartemisinina-piperaquina associado ao sulfametoxazol-trimetoprima diária como estratégia de tratamento preventivo intermitente da malária em gestantes diagnosticadas com HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a incidência de malária em gestantes HIV-positivas que recebem tratamento preventivo intermitente mensal com dihidroartemisinina-piperaquina em associação ao sulfametoxazol-trimetoprima diário e aquelas que recebem somente sulfametoxazol-trimetoprima diário.
- Avaliar o impacto do uso de dihidroartemisinina-piperaquina em combinação com sulfametoxazol-trimetoprima no desfecho de malária placentária em gestantes HIV-positivas.
- Analisar a segurança do uso de dihidroartemisinina-piperaquina em comparação ao sulfametoxazol-trimetoprima, considerando efeitos adversos maternos e neonatais.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INFECÇÃO PELA MALÁRIA

Em 2022, foram registrados cerca de 233 milhões de infecções clínicas por malária, com 94% dos casos concentrados na África, dos quais calculam-se 608.000 mortes, destes 580.000 ocorreram no continente africano (WHO, 2023), responsabilizadas por *Plasmodium falciparum* (HOPP *et al.*, 2021). Esse parasito é comum nessa região e é transmitido entre humanos pela picada de mosquitos fêmeas infectadas do gênero *Anopheles*, com destaque para a espécie *Anopheles gambiae* na África. Este vetor é altamente eficiente, alimentando-se quase exclusivamente de sangue humano e possuindo uma longa vida útil, o que contribui para sua eficácia na transmissão da malária (CROMPTON *et al.*, 2014).

A infecção inicia-se quando fêmeas infectadas desses insetos inserem esporozoítos de *Plasmodium* sp. na derme do hospedeiro durante o repasto sanguíneo. Uma vez na pele, os esporozoítos migram até os vasos sanguíneos, onde são transportados pela corrente sanguínea até o fígado. Os esporozoítos migram da circulação sanguínea através da barreira capilar sinusoidal do fígado para o parênquima hepático, onde atravessam vários hepatócitos antes de invadir uma célula viável. Nesse estágio, os parasitos se multiplicam em milhares de merozoítos, que são liberados na corrente sanguínea para invadir eritrócitos, dando início à fase sanguínea da infecção. Esta fase, marcada pela invasão rápida e recorrente de eritrócitos, é responsável pelos sintomas clínicos da malária (DUNDAS *et al.*, 2018; HOPP; SINNIS, 2015). Os sintomas mais comuns da malária incluem febre, calafrios, cefaleia, mialgias e mal-estar geral, que podem ocorrer de forma intermitente. Outros sinais clínicos associados incluem hepatomegalia, esplenomegalia, palidez e icterícia (LONG *et al.*, 2024).

O diagnóstico de malária é tradicionalmente realizado por meio de microscopia de esfregaço de sangue corado com Giemsa, que é considerado o padrão-ouro. Este método permite a identificação do parasita, a quantificação da densidade da infecção e a determinação da espécie de *Plasmodium*, o que é essencial para a escolha do tratamento mais adequado. Os testes rápidos têm se tornado uma ferramenta importante devido à sua simplicidade e rapidez, porém, eles podem apresentar limitações em termos de sensibilidade e especificidade, especialmente em infecções não causadas por *Plasmodium falciparum*. O tratamento para malária envolve o uso de medicamentos antimaláricos específicos, que devem ser escolhidos com base na resistência à cloroquina, na região geográfica de infecção e nas comorbidades do paciente (LONG *et al.*, 2024; SHAHBODAGHI; RATHJEN, 2022).

3.2 MALÁRIA NA GESTAÇÃO

A OMS estima que em 2022, nos 33 países com moderada e alta transmissão de malária na Região Africana, ocorreram 35,4 milhões de gestações, das quais 12,7 milhões (compreendendo 36% dos casos) de gestantes foram expostas à infecção por malária. Esse dado é preocupante, pois a infecção por malária durante a gestação traz riscos substanciais para a mulher grávida, seu feto e ao recém-nascido (WHO, 2023).

As gestantes são mais vulneráveis à malária em comparação às mulheres não grávidas, sendo essa vulnerabilidade particularmente acentuada na primeira e segunda gestações. Esse aumento de suscetibilidade à malária associada à gravidez provavelmente resulta de uma combinação de alterações imunológicas, somadas à uma característica notável dos eritrócitos infectados por *P. falciparum*: a expressão de antígenos de superfície variantes que facilitam a adesão aos receptores placentários, especificamente sulfato de condroitina A (CHUA *et al.*, 2021; ROGERSON *et al.*, 2007).

O sequestro desses eritrócitos infectados na placenta leva à infecção placentária e desencadeia um processo inflamatório local. A presença desses eritrócitos promove o recrutamento e ativação de diversas células do sistema imunológico, gerando uma cascata de eventos inflamatórios, contribuindo com a insuficiência placentária (CHUA *et al.*, 2021; ROGERSON *et al.*, 2007). Essa inflamação placentária é associada à restrição do crescimento fetal, baixo peso do feto ao nascer e anemia materna, com alta prevalência em mulheres africanas (ROGERSON *et al.*, 2018).

3.3 INTERAÇÃO DA MALÁRIA COM O HIV

A malária durante a gravidez é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em regiões endêmicas, e a infecção concomitante por HIV agrava ainda mais os desfechos clínicos (DESAI *et al.*, 2007). Neste contexto de coinfeção, o HIV é capaz de elevar a suscetibilidade à infecção por malária e reduzir a eficácia preventiva e/ou terapêutica antimalárica, já que ambos dependem da resposta imunológica do hospedeiro (GONZÁLEZ *et al.*, 2012). Mulheres HIV-positivas apresentam taxas mais elevadas de infecção por malária, com a densidade de parasitas aumentando conforme os níveis de células T CD4-positivas forem diminuindo (MOUNT *et al.*, 2004).

Em relação à malária, as mulheres HIV-positivas têm menos anticorpos contra parasitas que se sequestram na placenta, em comparação com mulheres HIV-negativas. Esse

fato pode explicar o aumento do número de parasitas encontrados nas placentas de mulheres HIV-positivas, levando a um maior risco de desfechos adversos na gravidez (GONZÁLEZ *et al.*, 2012; TER KUILE *et al.*, 2004).

3.4 INTERVENÇÕES PREVENTIVAS PARA MALÁRIA EM GESTANTES

Existe uma significativa sobreposição geográfica entre infecções por HIV e malária, com pessoas vivendo com HIV enfrentando um risco elevado de infecções frequentes, alta densidade parasitária, malária grave e morte relacionada à doença, dependendo da intensidade da transmissão na região (ROGERSON; UNGER, 2017; WHO 2016).

Em áreas de alta transmissão, o controle da malária em gestantes é baseado em três estratégias principais, conforme recomendação da OMS: (1) acesso imediato a terapias antimaláricas eficazes; (2) uso de redes de proteção tratadas com inseticidas; e, em áreas de alta transmissão na África, (3) a profilaxia intermitente com sulfadoxina-pirimetamina. Em particular, o objetivo do IPTp é tratar infecções existentes, incluindo aquelas não detectáveis nos testes de rotina. Além disso, busca-se utilizar medicamentos com meia-vida média a longa, que previnam novas infecções nos intervalos entre as consultas de pré-natal e as administrações do IPTp (MOORE; SALMAN; DAVIS, 2016; ROGERSON; UNGER, 2017; WHO 2016).

A sulfadoxina-pirimetamina foi o primeiro medicamento desenvolvido para IPTp e continua sendo o regime recomendado pela OMS. Na ausência de resistência medicamentosa, oferece uma eficaz depuração parasitária e efeito profilático por até 60 dias. Durante as consultas de pré-natal programadas, as gestantes devem receber três comprimidos de 500 mg de sulfadoxina e 25 mg de pirimetamina em dose única, com administração supervisionada. A profilaxia com sulfadoxina-pirimetamina deve começar o mais cedo possível no segundo trimestre da gestação e ser repetida a cada quatro semanas, podendo ser administrada até o momento do parto (WHO, 2014; WHITE, 2005).

No entanto, sulfadoxina-pirimetamina não deve ser administrada a pacientes com HIV ou a bebês expostos ao HIV que estejam em uso de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima, devido ao risco de interações medicamentosas. Por esse motivo, a recomendação para gestantes HIV-positivas é a utilização da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima, com o objetivo de prevenir as complicações relacionadas à malária durante a gravidez (ROGERSON; UNGER, 2017; WHO 2016).

4 MÉTODOS

Esta meta-análise foi conduzida de acordo com as diretrizes da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e em conformidade com as recomendações do Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions (PAGE *et al.*, 2021; RILEY *et al.*, 2019).

4.1 DEFINIÇÃO DA PICOTT

A pergunta de investigação desta meta-análise foi estruturada para avaliar a eficácia da associação de dihidroartemisinina-piperaquina mensal com sulfametoxazol-trimetoprima diária na prevenção de malária em gestantes HIV-positivas. Para formular essa pergunta, foi utilizado o método acróstico PICOTT, onde:

- P (População): pacientes grávidas HIV positivo;
- I (Intervenção): dihidroartemisinina-piperaquina mensal associada com a sulfametoxazol-trimetoprima diária;
- C (Controle): sulfametoxazol-trimetoprima diário e placebo;
- O (Desfechos, do inglês *Outcomes*): malária detectada por microscopia do sangue periférico, PCR (cadeia de polimerase) e análise histológica, desfechos adversos graves na gestação e nos recém-nascidos;
- T (Tipo de estudo/ tipo de pergunta): estudos randomizados, prevenção da malária;
- T (Tempo de seguimento): sem limite de tempo.

4.2 REGISTRO PROSPECTIVO

O protocolo desta metanálise foi registrado prospectivamente no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) em outubro de 2024, sob o número de cadastro CRD42024598325.

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library desde o início até outubro de 2024, utilizando os seguintes termos e sinônimos em

inglês: “pregnant”, “HIV” e “cotrimoxazole” (conferir Apêndice A). Além disso, realizou-se uma pesquisa direcionada por estudos elegíveis no clinicaltrial.gov, bem como uma revisão das referências bibliográficas de estudos incluídos e revisões de literatura previamente publicadas.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram: (1) trabalhos randomizados; (2) estudos que envolveram mulheres gestantes HIV-positivas; e (3) estudos que compararam o efeito de sulfametoxazol-trimetoprima com e sem associação com dihidroartemisinina-piperaquina. Para serem considerados elegíveis, os estudos deveriam relatar pelo menos um dos desfechos de interesse. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos sem grupo controle; (2) estudos que incluíram medicamentos alternativos para o tratamento preventivo intermitente na gravidez, além da dihidroartemisinina-piperaquina; (3) estudos com populações sobrepostas; e (4) trabalhos publicados em anais de congressos.

4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes (M.T. e W.F.), que analisaram os títulos e resumos utilizando o gerenciador de referências Zotero, visando excluir duplicatas e compilar os estudos pertinentes. Em seguida, realizou-se a revisão do estudo em sua íntegra, buscando extrair os dados de interesse com base nos critérios de inclusão previamente discutidos na seção 4.4. Qualquer discordância durante o processo de seleção e extração foi resolvida por meio de consenso entre os avaliadores, e, se necessário, um terceiro avaliador foi consultado. Os detalhes do processo de seleção dos estudos estão resumidos em um diagrama de fluxo PRISMA (Figura 1).

4.6 DESFECHOS

Os desfechos analisados contemplaram a análise da infecção pela malária, conforme as seguintes diretrizes: (1) malária no parto detectada por microscopia do sangue periférico; (2) malária placentária detectada por análise histológica; (3) malária placentária detectada por qualquer teste; (4) malária clínica durante a gestação; (5) malária diagnosticada por qualquer método; (6) malária no parto detectada por PCR do sangue periférico; e (7) anemia materna

no parto com Hb < 7 g/dL. Os desfechos adversos na gestação também foram analisados conforme segue: (1) desfechos adversos graves na gestação; (2) incidência de natimorto; (3) incidência de aborto espontâneo; (4) incidência de parto prematuro; (5) baixo peso ao nascer; (6) média do peso ao nascer; (7) morte neonatal; (8) anomalia congênita; e (9) transmissão vertical do HIV.

4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os pesquisadores M.T., W.F. e C.S. realizaram uma avaliação independente do risco de vieses nos estudos randomizados através da ferramenta Cochrane risk of bias tool, version 2 (RoB 2). As divergências foram resolvidas por consenso.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para desfechos binários, foram agrupadas razões de risco (RR) enquanto os desfechos contínuos foram calculadas as diferenças médias (MD), ambos com intervalos de confiança (IC) de 95%. O modelo de efeito randômico foi utilizado na análise de todos os desfechos entre os estudos. Análises estatísticas com p-valores inferiores a 0,05 foram consideradas significativas. Nos casos em que os estudos apresentaram apenas medianas e intervalos interquartis, as médias e os desvios padrões correspondentes foram estimados com base no método de Wan e Luo (LUO *et al.*, 2018).

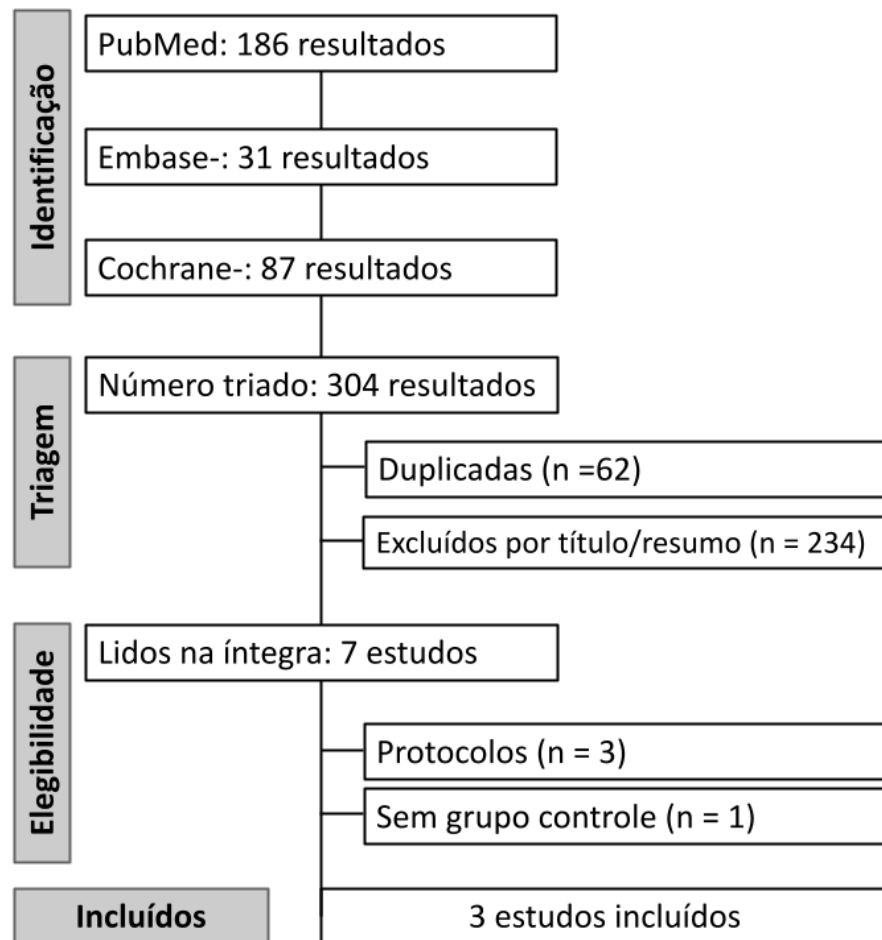
A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do teste Q da Cochrane e da estatística I², sendo considerados significativos para heterogeneidade p-valores inferiores a 0,10 e $I^2 \geq 25\%$. Todas as análises estatísticas foram conduzidas de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration, utilizando o software Review Manager, versão 5.4 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca).

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDOS SELECIONADOS

Conforme ilustrado na Figura 1, a busca inicial na literatura identificou 304 artigos. Após a remoção de duplicatas e a triagem baseada nos títulos e resumos, sete estudos foram selecionados para revisão completa. Ao término deste processo, três estudos atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. No total, 1.770 gestantes com HIV foram incluídas na análise. As características detalhadas dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA do processo de seleção dos estudos selecionados



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes de cada estudo incluído

Estudo	País	Design	População GC/GI	DHA-PPQ dose	TMP-SMX dose	Idade materna GC/GI	Idade gestacional GC/GI
Barsosio	Kenya e Malawi	RCT	456/448	três cps de 40 mg de diidroartemisinina e 320 mg de piperquina diariamente durante 3 dias	800 mg de trimetoprima 160 mg de sulfametoxazol	*29.2 (5.7) / 29.2 (5.6)	22 (3.8) / 22 (3.7)
Gonzalez	Gabon e Mozambique	RCT	334/332	4 mg/kg de diidroartemisinina 18 mg/kg de piperquina diariamente durante 3 dias	800 mg de trimetoprima 160 mg de sulfametoxazol	28.7 (6.6) / 28.4 (6.2)	18.5 (4.9) / 18.4 (4.7)
Natureeba	Uganda	RCT	100/100	três cps de 40 mg de diidroartemisinina e 320 mg de piperquina diariamente durante 3 dias	800 mg de trimetoprima 160 mg de sulfametoxazol	30.3 (5.8) / 29.8 (6.8)	19.2 (4.1) / 19.9 (4.5)

Legenda: RCT – randomized controlled trial; GC – grupo controle; GI – grupo intervenção; DHA-PPQ – diidroartemisinina-piperquina; TMP-SMX – sulfametoxazol-trimetoprima; cps - comprimidos. *Média (SD).

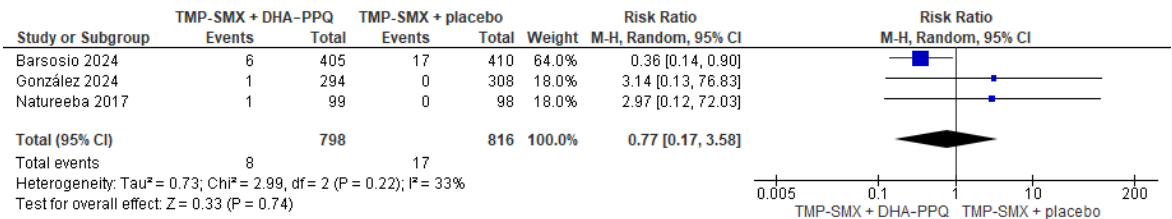
Fonte: Estudos incluídos, vide referências.

5.2 DESFECHOS DE INTERESSE

5.2.1. Infecção pela Malária

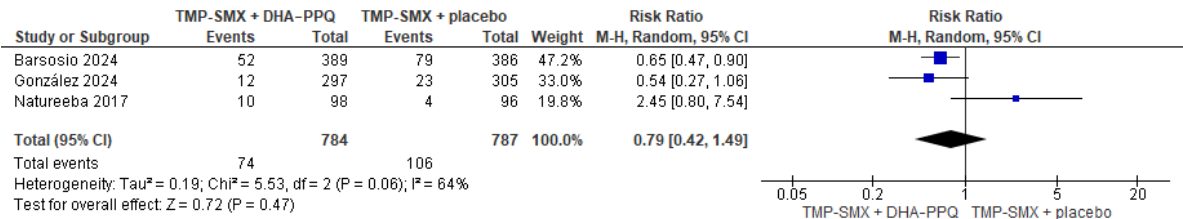
O uso mensal de dihidroartemisinina-piperaquina associado à sulfametoxazol-trimetoprima diária não apresentou redução estatística na infecção por malária no parto detectada por microscopia do sangue periférico (RR 0.77; 95% CI 0.17 a 3.58; p=0.74; I2=33%; Figura 2), na infecção por malária placentária detectada por qualquer teste (RR 0.79; 95% CI 0.42 a 1.49; p=0.04; I2=0%; Figura 3) ou na análise histológica (RR 0.47; 95% CI 0.23 a 0.96; p=0.04; I2=0%; Figura 4). Entretanto, foi observada uma redução significativa nos casos de malária clínica durante a gestação (RR 0.27; 95% CI 0.09 a 0.75; p=0.01; I2=0%; Figura 5).

Figura 2 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária no parto detectada por microscopia do sangue periférico.



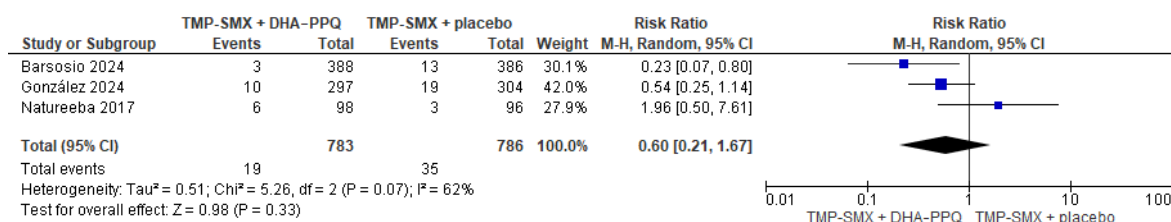
Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 3 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária placentária detectada por qualquer teste.



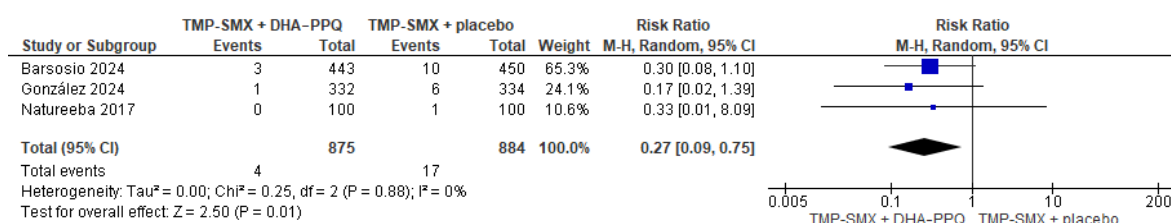
Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 4 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária placentária detectada por análise histológica.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

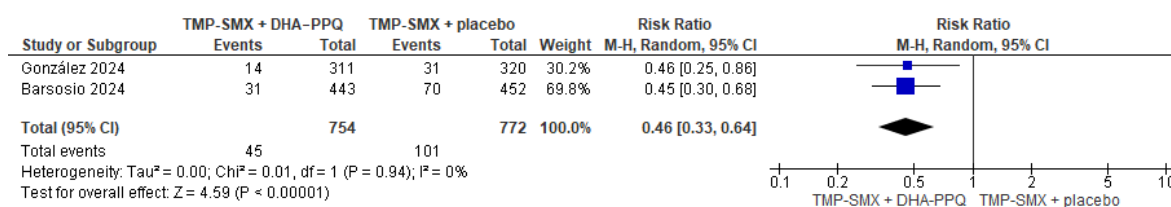
Figura 5 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária clínica durante a gestação.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

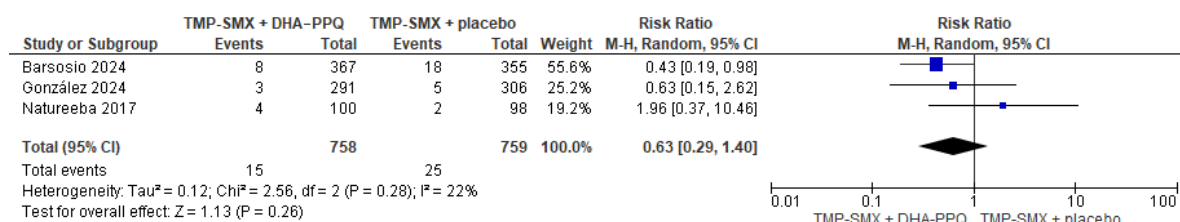
Em comparação ao grupo controle, o grupo intervenção apresentou uma redução estatisticamente significativa no risco de infecção por malária diagnosticada por qualquer método (RR 0.46; 95% CI 0.33 a 0.64; $p < 0.01$; $I^2 = 0\%$; Figura 6). Porém, não houve significância em relação a infecção por malária no parto detectada por PCR do sangue periférico (RR 0.63; 95% CI 0.29 a 1.40; $p = 0.04$; $I^2 = 0\%$; Figura 7) ou a anemia materna no parto com hemoglobina < 7 g/dL (RR 1.69; 95% CI 0.72 a 3.99; $p = 0.23$; $I^2 = 0\%$; Figura 8).

Figura 6 – Gráficos da floresta para os desfechos de infecção por malária diagnosticada por qualquer método.



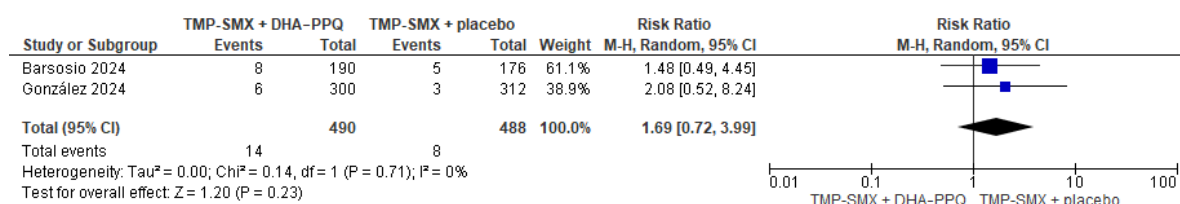
Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 7 – Gráficos da floresta para os desfechos de malária no parto detectada por PCR do sangue periférico.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 8 – Gráficos da floresta para os desfechos de anemia materna no parto com hemoglobina < 7 g/dL.

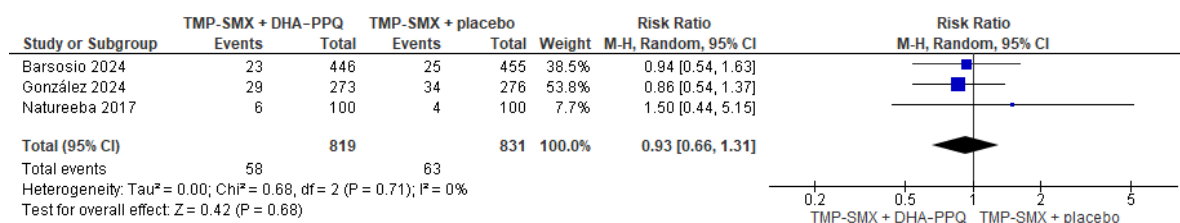


Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

5.2.2. Desfechos adversos na gestação

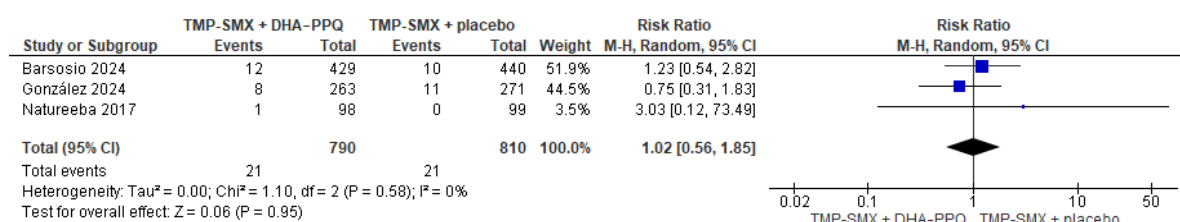
Não foram identificadas diferenças estatísticas entre os grupos nos desfechos adversos graves na gestação (RR 0.93; 95% CI 0.66 a 1.31; $p=0.68$; $I^2=0\%$; Figura 9), ao risco de natimorto (RR 1,02; IC 95% 0,56 a 1,85; $p = 0,95$; $I^2 = 0\%$; Figura 10), aborto espontâneo (RR 1,80; IC 95% 0,60 a 5,42; $p = 0,30$; $I^2 = 0\%$; Figura 11) e parto prematuro (RR 1,05; IC 95% 0,56 a 1,94; $p = 0,89$; $I^2 = 42\%$; Figura 12).

Figura 9 – Gráfico da floresta para desfechos adversos graves na gestação.



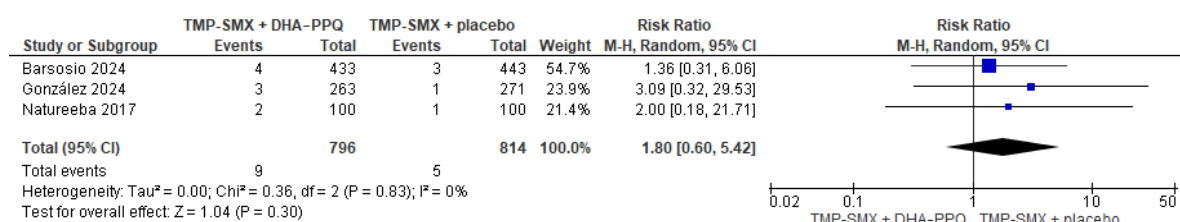
Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 10 – Gráfico da floresta para o desfecho de quanto a incidência de natimorto.



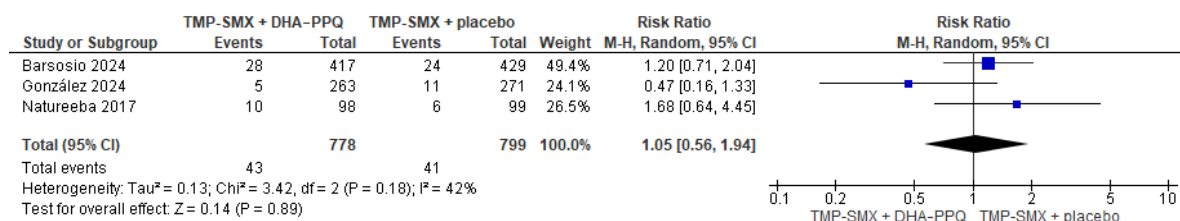
Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 11 – Gráfico da floresta para o desfecho de quanto a incidência de aborto espontâneo.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

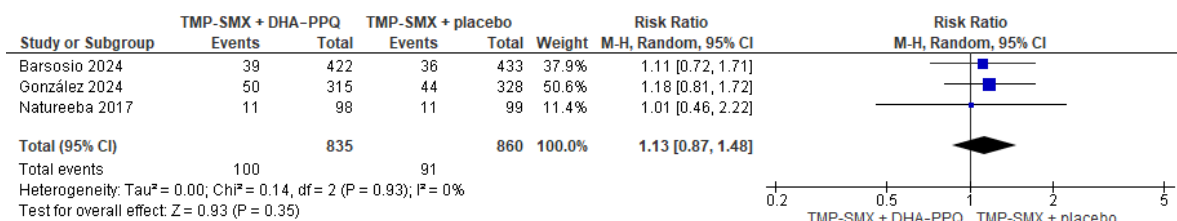
Figura 12 – Gráfico da floresta para o desfecho quanto à incidência de parto prematuro.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

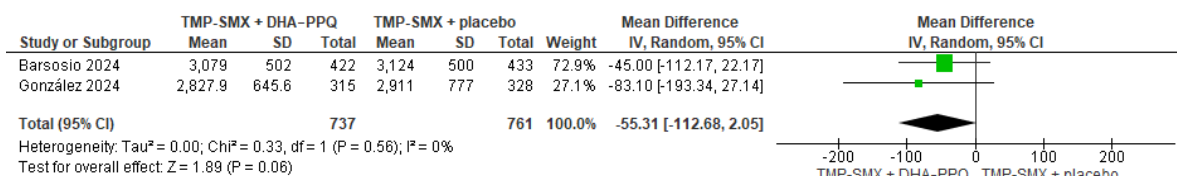
Em relação ao peso ao nascer, as análises sugerem que não houve diferenças estatísticas entre os grupos; o mesmo se aplica ao risco de recém-nascidos com baixo peso ao nascer (RR 1,13; IC 95% 0,87 a 1,48; $p = 0,35$; $I^2 = 0\%$; Figura 13) e a média do peso ao nascer (MD -55,31; IC 95% -112,68 a 2,05; $p = 0,06$; $I^2 = 0\%$; Figura 14), com uma diferença média de -55,31 g.

Figura 13 – Gráficos da floresta para os desfechos de baixo peso ao nascer.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

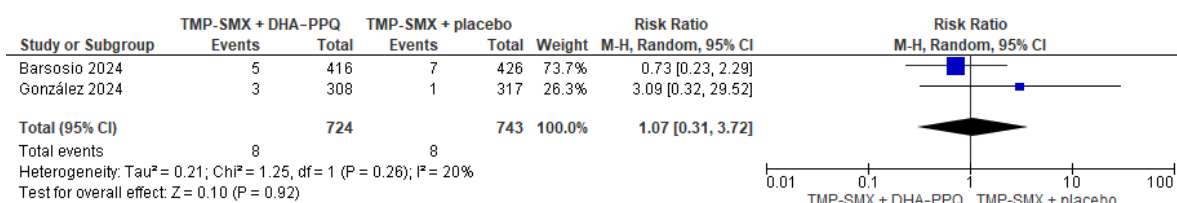
Figura 14 – Gráficos da floresta para os desfechos da média do peso ao nascer.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

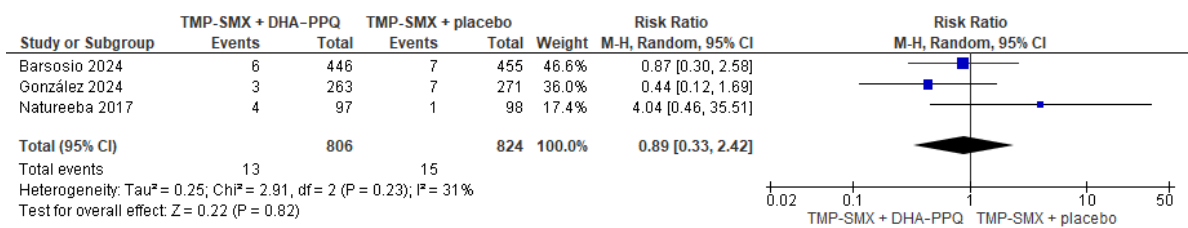
Sobre os desfechos neonatais, a comparação entre o grupo intervenção e o grupo controle não revelou diferenças estatísticas no risco de morte neonatal (RR 1.07; 95% CI 0.31 a 3.72; $p=0.92$; $I^2=20\%$; Figura 15), na incidência de anomalias congênitas (RR 0.89; 95% CI 0.33 a 2.42; $p=0.82$; $I^2=31\%$; Figura 16) e na transmissão do HIV de mãe para filho (RR 1.53; 95% CI 0.25 a 9.35; $p=0.65$; $I^2=0\%$; Figura 17).

Figura 15 – Gráficos da floresta para os desfechos da incidência de morte neonatal.



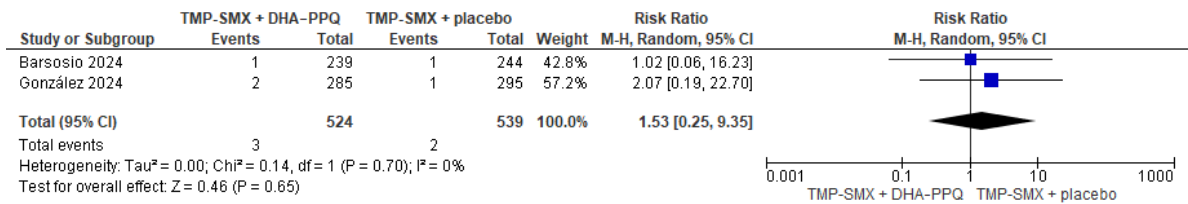
Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 16 – Gráficos da floresta para os desfechos da ocorrência de anomalias congênitas.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

Figura 17 – Gráficos da floresta para os desfechos do risco de transmissão vertical do HIV.

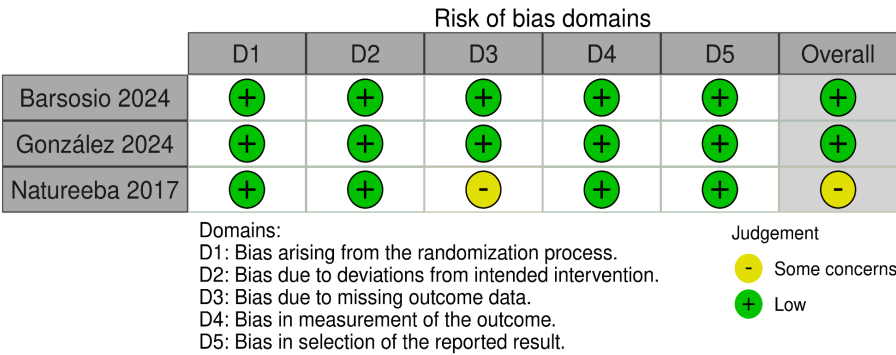


Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

5.3 RISCO DE VIESES

Dois dos estudos foram classificados como de baixo risco de viés (BARSOSIO *et al.*, 2024; GONZÁLEZ *et al.*, 2024), enquanto o terceiro (NATUREEBA *et al.*, 2017), foi classificado como risco moderado de viés. Esse risco moderado foi atribuído à descrição pouco clara no domínio de relato de desfechos. A avaliação detalhada de cada domínio para cada estudo individual é sumarizada na Figura 18.

Figura 18 – Risco de vieses nos estudos incluídos.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

6 DISCUSSÃO

Nesta meta-análise, foram incluídos três estudos randomizados, com um total de 1.770 gestantes HIV-positivas, comparando os desfechos entre aquelas que receberam IPTp mensal com dihidroartemisinina–piperaquina associada a sulfametoxazol-trimetoprima diário e as que recebem apenas sulfametoxazol-trimetoprima diário. Os principais achados indicaram uma redução significativa em: (1) casos de malária clínica durante a gestação, e (2) risco de infecção por malária diagnosticada por qualquer método. No entanto, não foram observadas reduções significativas em: (1) infecção por malária no parto detectada por microscopia do sangue periférico, (2) infecção placentária detectada por análise histológica; (3) infecção placentária detectada por qualquer método, (4) infecção por malária no parto detectada por PCR do sangue periférico; (5) anemia materna no parto com hemoglobina < 7 g/dL; (6) desfechos adversos gestacionais ou (7) desfechos neonatais.

A coinfeção com *P. falciparum* e HIV aumenta o risco de desfechos adversos tanto maternos quanto fetais em gestantes HIV-positivas. Em áreas endêmicas de malária, a OMS recomenda a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima para prevenir a malária em gestantes HIV-positivas (WHO, 2023; TER KUILE *et al.*, 2004). No entanto, as evidências que sustentam essa hipótese ainda são limitadas. Além disso, em áreas com alta resistência a antifolatos, questiona-se a eficácia do sulfametoxazol-trimetoprima na prevenção da malária, o que ressalta a necessidade de estratégias alternativas (GARNER; GÜLMEZOGLU, 2006; MANYANDO *et al.*, 2013; KLEMENT *et al.*, 2014).

Neste contexto, a uso da terapia combinada de dihidroartemisinina-piperaquina tem surgido como uma alternativa promissora para IPTp, mostrando-se eficaz na redução significativa dos casos de malária clínica, na infecção materna periférica por malária no momento do parto e em infecções placentárias ativas, conforme ensaios realizados em gestantes HIV-negativas (DESAI *et al.*, 2015; KAKURU *et al.*, 2016; KAJUBI *et al.*, 2019; MLUGU *et al.*, 2021). Entretanto, apesar dos resultados promissores observados em estudos anteriores, os achados descritos nesta pesquisa não demarcaram uma redução esperada do risco de infecção por malária em gestantes HIV-positivas.

Alguns fatores podem explicar esses resultados. Dois dos estudos incluídos relataram uma baixa prevalência de malária durante o período de estudo. Essa baixa prevalência pode ser atribuída à proteção antimalárica eficaz proporcionada no contexto dos ensaios, devido à adesão elevada ao uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprima, ao uso de redes tratadas com inseticidas de longa duração, e à implementação de programas nacionais de pulverização

residual de inseticidas em áreas internas (GONZÁLEZ *et al.*, 2024; NATUREEBA *et al.*, 2017). Ademais, é possível que o uso diário de sulfametoxazol-trimetoprima, mesmo em áreas com alta resistência aos antifolatos, ainda exerça algum benefício antimalárico, prevenindo algumas infecções ou suprimindo a densidade parasitária em infecções já existentes, o que suprime os efeitos adversos da malária durante a gestação (MANYANDO *et al.*, 2013; KLEMENT *et al.*, 2014).

Ainda assim, observou-se que o risco geral de infecção por malária e a incidência de episódios clínicos de malária durante a gestação foram significativamente reduzidos em mulheres que receberam dihidroartemisinina-piperaquina, em comparação às do grupo placebo (GONZÁLEZ *et al.*, 2016). Essa estratégia deve, portanto, ser considerada para otimizar o controle da malária em gestantes HIV-positivas, que representam uma população especialmente vulnerável e com poucas opções preventivas.

Estudos adicionais sobre o uso de IPTp com dihidroartemisinina-piperaquina em gestantes HIV-positivas são fortemente encorajados, especialmente em contextos de diferentes níveis de resistência a antifolatos. Além disso, é recomendado que esses estudos acompanhem os impactos a longo prazo nas crianças nascidas e nas mães tratadas com esquemas alternativos, para fortalecer as diretrizes sobre sua segurança e eficácia.

Como perspectivas futuras às lacunas ainda existentes nesta meta-análise, recomenda-se que novos estudos sejam suplantados de modo a fortalecer algumas fraquezas ora listadas: o número reduzido de estudos incluídos limita o poder estatístico para detectar diferenças em alguns desfechos, especialmente os menos frequentes; a baixa prevalência de malária relatada em dois dos estudos pode ter reduzido a visibilidade de benefícios da intervenção, podendo ter influenciado os resultados gerais desta análise; e devido ao pequeno número de estudos e à falta de dados específicos, não foi possível avaliar o impacto de variáveis geográficas e da resistência a antifolatos, limitando a generalização dos achados para diferentes contextos epidemiológicos. No entanto, os achados descritos nesta pesquisa são promissores e encorajam discussões sobre uma temática tão relevante.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta meta-análise proporciona uma avaliação significativa do uso da associação de dihidroartemisinina-piperaquina com sulfametoxazol-trimetoprima diário como estratégia de prevenção da malária em gestantes HIV-positivas. Os resultados demonstram que essa combinação terapêutica pode reduzir significativamente a incidência de casos de malária clínica durante a gestação, além de diminuir o risco de infecção por malária, independentemente do método de diagnóstico utilizado.

Embora a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima seja recomendada pela OMS como uma medida preventiva de malária em gestantes HIV-positivas, sua eficácia isolada pode ser limitada em regiões onde há alta resistência a antifolatos. Nesse contexto, a associação com dihidroartemisinina-piperaquina desponta como uma alternativa promissora, sobretudo em áreas de elevada endemicidade, onde a carga de malária continua a impactar negativamente a saúde materna e fetal.

É, portanto, imperativo promover novos estudos que examinem a eficácia e a segurança dessa combinação em contextos mais amplos e variados. A otimização das estratégias de prevenção para esta população vulnerável pode resultar em melhorias substantivas nos desfechos materno-infantis e contribuir para uma abordagem de saúde pública mais robusta nas regiões endêmicas.

REFERÊNCIAS

- BARSOSIO, H. C. *et al.* Chemoprevention for malaria with monthly intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin–piperaquine in pregnant women living with HIV on daily co-trimoxazole in Kenya and Malawi: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 403, n. 10424, p. 365–378, 2024.
- CHUA, C. L. L. *et al.* Poor birth outcomes in malaria in pregnancy: Recent insights into mechanisms and prevention approaches. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. e621382, 2021.
- CROMPTON, P. D. *et al.* Malaria immunity in man and mosquito: insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. **Annual Review of Immunology**, v. 32, p. 157–187, 2014.
- DENOEUD-NDAM, L. *et al.* Cotrimoxazole prophylaxis versus mefloquine intermittent preventive treatment to prevent malaria in HIV-infected pregnant women: two randomized controlled trials: Two randomized controlled trials. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes** (1999), v. 65, n. 2, p. 198–206, 2014.
- DESAI, M. *et al.* Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 93–104, 2007.
- DESAI, M. *et al.* Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. **Lancet**, v. 386, n. 10012, p. 2507–2519, 2015.
- DESAI, M. *et al.* Prevention of malaria in pregnancy. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. e119–e132, 2018.
- DUNDAS, K. *et al.* Important extracellular interactions between *Plasmodium sporozoites* and host cells required for infection. **Trends in Parasitology**, v. 35, n. 2, p. 129–139, 2019.
- GARNER, P.; GÜLMEZOĞLU, A. M. Drugs for preventing malaria in pregnant women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD000169, 2006.
- GONZÁLEZ, R. *et al.* A public health paradox: The women most vulnerable to malaria are the least protected. **PLoS Medicine**, v. 13, n. 5, p. e1002014, 2016.
- GONZÁLEZ, R. *et al.* HIV and malaria interactions: where do we stand? **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 10, n. 2, p. 153–165, 2012.
- GONZÁLEZ, R. *et al.* Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 9, p. e1001735, 2014.
- GONZÁLEZ, R. *et al.* Safety and efficacy of dihydroartemisinin–piperaquine for intermittent preventive treatment of malaria in pregnant women with HIV from Gabon and Mozambique: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 5, p. 476–487, 2024.

- HOPP, C. S. *et al.* Comparative intravital imaging of human and rodent malaria sporozoites reveals the skin is not a species-specific barrier. **EMBO Molecular Medicine**, v. 13, n. 4, p. e11796, 2021.
- HOPP, C. S.; SINNIS, P. The innate and adaptive response to mosquito saliva and *Plasmodium sporozoites* in the skin: Dermal response to mosquito saliva and sporozoites. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1342, n. 1, p. 37–43, 2015.
- KAJUBI, R. *et al.* Monthly sulfadoxine-pyrimethamine versus dihydroartemisinin-piperaquine for intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a double-blind, randomised, controlled, superiority trial. **Lancet**, v. 393, n. 10179, p. 1428–1439, 2019.
- KAKURU, A. *et al.* Dihydroartemisinin-piperaquine for the prevention of malaria in pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 928–939, 2016.
- KLEMENT, E. *et al.* Effectiveness of co-trimoxazole to prevent *Plasmodium falciparum* malaria in HIV-positive pregnant women in sub-Saharan Africa: an open-label, randomized controlled trial. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 58, n. 5, p. 651–659, 2014.
- LONG, B. *et al.* Malaria: A focused review for the emergency medicine clinician. **The American journal of emergency medicine**, v. 77, p. 7–16, 2024.
- LUO, D. *et al.* Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 27, n. 6, p. 1785–1805, 2018.
- MANYANDO, C. *et al.* Safety and efficacy of co-trimoxazole for treatment and prevention of *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review. **PloS One**, v. 8, n. 2, p. e56916, 2013.
- MLUGU, E. M. *et al.* Effectiveness of intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine against malaria in pregnancy in Tanzania: A randomized controlled trial. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 110, n. 6, p. 1478–1489, 2021.
- MOORE, B. R.; SALMAN, S.; DAVIS, T. M. E. Treatment regimens for pregnant women with *falciparum* malaria. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 14, n. 8, p. 691–704, 2016.
- MOUNT, A. M. *et al.* Impairment of humoral immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy by HIV infection. **Lancet**, v. 363, n. 9424, p. 1860–1867, 2004.
- NATUREEBA, P. *et al.* Intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine for the prevention of malaria among HIV-infected pregnant women. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 1, p. 29–35, 2017.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, p. n. 71, p. 1–9, 2021.
- RILEY, R. D. *et al.* A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. **BMJ (Clinical research ed.)**, n. 364, p. k4597, 2019.

ROGERSON, S. J. *et al.* Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. e107–e118, 2018.

ROGERSON, S. J. *et al.* Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 105–117, 2007.

ROGERSON, S. J.; UNGER, H. W. Prevention and control of malaria in pregnancy – new threats, new opportunities? **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 15, n. 4, p. 361–375, 2017.

SHAHBODAGHI, S. D.; RATHJEN, N. A. Malaria: Prevention, diagnosis, and treatment. **American family physician**, v. 106, n. 3, p. 270–278, 2022.

TER KUILE, F. O. *et al.* The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, n. 2_suppl, p. 41–54, 2004.

WHITE, N. J. Intermittent presumptive treatment for malaria. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 1, p. e3, 2005.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd Ed.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment in malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP)**,. WHO Reference Number: WHO/HTM/GMP/2014.4. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2023**. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. World malaria report, 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA APLICADA EM CADA BASE DE DADOS

Base de dados	Estratégia de busca
Embase	(“pregnant” OR “pregnancy” OR “gravid” OR “gestating” OR “gestation”) AND (“HIV” OR “human immunodeficiency virus” OR “immune deficiency syndrome”) AND (“dihydroartemisinin-piperaquine” OR “dihydroartemisinin” OR “piperaquine” OR “DHA-PPQ”) AND (“co-trimoxazole” OR “cotrimoxazole” OR “trimethoprim” OR “sulfamethoxazole” OR “trimethoprim-sulfamethoxazole” OR “TMP-SMX” OR “bactrim”)
PubMed e Cochrane	(“pregnant” OR “pregnancy” OR “gravid” OR “gestating” OR “gestation”) AND (“HIV” OR “human immunodeficiency virus” OR “immune deficiency syndrome”) AND (“co-trimoxazole” OR “cotrimoxazole” OR “trimethoprim” OR “sulfamethoxazole” OR “trimethoprim-sulfamethoxazole” OR “TMP-SMX” OR “bactrim”)

**APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DE VERIFICAÇÃO DE VÉRNACULO E
ADEQUAÇÃO ÀS NORMAS DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS
TÉCNICAS**

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que eu, GIULIAN CÉSAR DA SILVA SÁ, Professor Doutor, revisei o trabalho intitulado **“EFICÁCIA DA DIHIDROARTEMISININA-PIPERAQUINA EM ASSOCIAÇÃO COM SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA NA PREVENÇÃO DA MALÁRIA EM GESTANTES HIV-POSITIVAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”** de autoria de MILENA RAMOS TOMÉ, orientado pelo Professor Mestre JOSÉ OLIVANDRO DUARTE DE OLIVEIRA. A referida revisão contemplou a conferência e adequação do mencionado trabalho às normas da ABNT (2023) e à norma padrão da língua portuguesa, satisfazendo os requisitos necessários para o depósito de seu Trabalho de Conclusão de Curso junto à Coordenação de Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, sob essa ótica.

Marabá-PA, Brasil, 20 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
 GIULIAN CESAR DA SILVA SA
Data: 20/11/2024 11:35:22-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Giulian César da Silva Sá

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular

Instituto de Medicina Tropical do Rio Grande do Norte, UFRN

Instituto de Estudos de Saúde e Biológicas, Unifesspa