



## Revisão rápida sobre a eficácia e a segurança do esquema Di-hidroartemisinina mais piperaquina no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* - Protocolo

João Gabriel Sanchez Tavares da Silva<sup>1</sup>  
Alanis Amorim Angotti<sup>1</sup>  
Tatiana Yonekura<sup>1</sup>  
Mabel Figueiró<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ensino, Hospital do Coração (IE/Hcor)

Correspondente: João Gabriel Sanchez  
E-mail: [jgabriel@hcor.com.br](mailto:jgabriel@hcor.com.br)  
Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 390 – Paraíso – São Paulo/SP  
CEP 04004-030  
Tel + 55(11) 3053-6611 - Ramal 3313

**Financiamento:** essa revisão faz parte do projeto “Desenvolvimento, Implementação e Disseminação de Políticas Informadas por Evidências” (portaria N.º 3.823, 29 de dezembro de 2020), realizado pelo Hospital do Coração dentro do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

**Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde  
(PROADI-SUS)**

**Projeto**

Desenvolvimento, Implementação e Disseminação de Políticas Informadas por Evidências (DIDPIE)

**Ministério da Saúde**

Coordenação-Geral de Evidências em Saúde (CGEvi)  
Departamento de Ciência e Tecnologia - DECIT  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos – SCTIE  
Camille Togo – Consultora técnica (CGEvi/ DECIT)  
Cynthia Meireles – Consultora técnica (CGEvi/ DECIT)  
Izabela Fulone – Consultora técnica (CGEvi/DECIT)  
Keitty Regina Cordeiro de Andrade – Consultora técnica (CGEvi/ DECIT)  
Marina Melo Arruda Marinho – Coordenadora substituta do CGEvi

**Hospital do Coração (Hcor)**

Superintendência de Educação e Responsabilidade Social  
Instituto de Ensino – IE

**Coordenação Executiva**

Alexandre Biasi Cavalcanti - Superintendente de Ensino e Pesquisa  
Gizelda Monteiro da Silva – Gerente do IE/Hcor  
Enilda Maria de Sousa Lara – Coordenadora de Projetos do IE/Hcor

**Equipe executora da revisão**

Alanis Amorim Angotti – IE/Hcor  
João Gabriel Sanchez Tavares da Silva - IE/Hcor  
Mabel Figueiró - IE/Hcor  
Tatiana Yonekura - IE/Hcor

# Sumário

<b>RESUMO .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>QUESTÃO DA REVISÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>6</b>
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	7
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	7
<b>ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>8</b>
<b>SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....</b>	<b>8</b>
<b>EXTRAÇÃO DOS DADOS .....</b>	<b>8</b>
<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS .....</b>	<b>9</b>
<b>ANÁLISE DOS RESULTADOS.....</b>	<b>9</b>
<b>CONFLITOS DE INTERESSES .....</b>	<b>9</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>9</b>
<b>APÊNDICE 1 – CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DA REVISÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>APÊNDICE 2 - ESTRATÉGIA DE BUSCA POR BASE DE DADOS .....</b>	<b>12</b>

## Resumo

**Objetivo:** Identificar estudos que avaliaram a eficácia e segurança do uso do esquema terapêutico com Di-hidroartemisinina (DHA) mais piperquina (PPQ) para o tratamento da malária ocasionada por *P. falciparum* e/ou *Plasmodium vivax* e *mista*. **Metodologia:** será realizada uma revisão rápida seguindo as recomendações do *Cochrane Rapid Reviews Methods Group*. A busca dos estudos será realizada nas seguintes fontes de informações: PubMed, Embase, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Epistemonikos. As etapas de triagem pelo título e resumo e leitura do texto integral dos estudos serão realizadas por dupla de revisores de forma independente e cega. No caso de divergências na seleção dos estudos, estas serão resolvidas por um terceiro revisor. Espera-se encontrar evidências com resultados que mostrem a eficácia e segurança do uso da terapêutica da Di-hidroartemisinina (DHA) mais piperquina (PPQ), sendo este um esquema terapêutico para substituir o artesunato+mefloquina.

**Palavras-chave:** Malária Vivax, Di-hidroartemisinina-Piperquina, Malária Falciparum, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, Revisão rápida

## Introdução

A presente revisão é uma das entregas do projeto “Desenvolvimento, Implementação e Disseminação de Políticas Informadas por Evidências”, desenvolvido pelo Instituto de Ensino – IE/Hcor, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

A malária representa um importante problema de saúde pública global e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), atinge milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, cerca de 99% da transmissão da malária concentra-se na região da Amazônia Legal, composta por 9 estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) e 808 municípios (Brasil, 2020).

O Ministério da Saúde orienta, em todo o território nacional, a terapêutica para a malária e disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos preconizados em todo o País nas unidades de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2020).

O tratamento adequado e oportuno previne a ocorrência de casos graves e, conseqüentemente, o óbito por malária, além de eliminar fontes de infecção para os mosquitos, contribuindo para a redução da transmissão da doença (Brasil, 2020). Para o tratamento da malária por *P. falciparum* mista e para a recorrência de *P. vivax* dois esquemas de derivados de artemisinina (ACT na sigla em inglês) o artesunato+mefloquina e o artemeter+lumefantrina são utilizados. Ambos têm eficácia semelhante e no Brasil podem ser usados conforme a disponibilidade ou indicação específica. No entanto, a produção do artesunato+mefloquina será descontinuada por um a dois anos e o subcomitê de terapêutica que assessora o Grupo de Trabalho sobre malária da Coordenação-Geral de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, considerou necessário ter uma outra opção de ACT como esquema terapêutico disponível. Assim, a Di-hidroartemisinina (DHA)/piperaquina (PPQ) foi considerada uma das possibilidades para substituir o artesunato+mefloquina. Desta maneira, considera-se essencial a revisão dos estudos que utilizam os medicamentos

Di-hidroartemisinina (DHA)/piperquina (PPQ) no tratamento de malária das espécies de *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*.

## Objetivo

Identificar estudos que avaliaram a eficácia e segurança do esquema terapêutico com Di-hidroartemisinina (DHA) mais piperquina (PPQ), para o tratamento da malária ocasionada por *P. falciparum* e *Plasmodium vivax*.

## Questão da revisão

Qual a eficácia e segurança do esquema DHA + piperquina no tratamento da malária por *P. vivax* e por *P. falciparum*?

P – Pacientes (crianças e adultos) com malária causada por *Plasmodium vivax* e/ou *Plasmodium falciparum* e mista.

I – Intervenção terapêutica com DHA + piperquina no tratamento de malária por *P. vivax* e/ou *P. falciparum*.

C – Qualquer esquema de tratamento utilizado para tratamento da malária por *P. vivax* e/ou *P. falciparum* ou nenhum comparador.

O - Cura, eficácia, efetividade, recorrência, resistência do parasito e efeitos adversos.

## Metodologia

Será realizada uma revisão rápida, seguindo as etapas de acordo com a *Cochrane Rapid Reviews Methods Group* (RRMG) (Garrity, 2020). Para guiar o relato será utilizado o PRISMA 2020 Checklist - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Page, 2021).

A revisão rápida se caracteriza por ser um tipo de revisão sistemática realizada em um espaço de tempo menor por meio da simplificação, omissão ou realização de componentes de uma revisão sistemática de maneira mais eficaz, permitindo maior agilidade no levantamento e síntese de evidências científicas para responder a uma demanda de saúde. A adoção destas estratégias visa maior agilidade na condução da

revisão, mas gerando o menor impacto possível na qualidade e viés do estudo (Haby, 2016).

Os atalhos adotados para presente revisão serão:

- Limitar o idioma de publicação para português, inglês e espanhol.
- Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos será realizada por um revisor, com checagem de um segundo revisor.

Este protocolo será registrado na plataforma Zenodo ([zenodo.org/record](https://zenodo.org/record)) para que os dados aqui informados sejam seguidos conforme declarados.

### Critérios de Inclusão

Serão incluídos estudos que apresentem como população adultos ou crianças com malária causada por *Plasmodium vivax* e/ou *Plasmodium falciparum* e mista e que reportem como intervenção o esquema terapêutico com Di-hidroartemisinina (DHA) mais piperquina (PPQ) comparados com qualquer esquema de tratamento utilizado ou nenhum comparador. Estudos que apresentem os resultados para pelo menos um dos desfechos de interesse como cura, eficácia, efetividade, recorrência, resistência do parasito e efeitos adversos serão incluídos.

Priorizaremos inicialmente a inclusão de revisões sistemáticas com ou sem metanálise e, na ausência destes, ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos.

### Critérios de exclusão

Serão excluídos estudos *in vitro* e os que não apresentem a população de interesse bem como a intervenção Di-hidroartemisinina (DHA) mais piperquina (PPQ).

Serão excluídas revisões narrativas, revisões de escopo, revisões integrativas, revisões de revisões (*overviews*), *umbrella reviews* e outras similares. Também serão excluídos resumos de congressos.

## **Estratégia de busca**

A busca por estudos publicados será realizada, sem limite quanto a data de publicação, nas seguintes fontes de informações: PubMed, Embase, Cochrane Library, BVS e Epistemonikos.

As estratégias de busca serão elaboradas por bibliotecária especialista em desenvolver estratégias de busca para revisões sistemáticas e sínteses de evidências (conforme cronograma apresentado no apêndice 1). Os descritores de assunto definidos para a doença são: "Malaria, Vivax"[Mesh] e "Malaria, Falciparum"[Mesh], e para a intervenção: "Artemisinins"[Mesh] e Piperazine" [Supplementary Concept], bem como seus sinônimos e palavras-chave irão compor os conjuntos das estratégias de busca nas bases de dados definidas.

O apêndice 2 descreve a estratégia de busca previamente elaborada no PubMed com os descritores, sinônimos e palavras-chave.

## **Seleção dos estudos**

Os resultados das buscas nas bases de dados, após a exclusão de estudos duplicados, serão inseridos na ferramenta *web* Rayyan, a qual será utilizada para condução da seleção dos estudos (Mourad, 2016).

Inicialmente será realizada triagem dos estudos a partir da leitura de títulos e resumos. Posteriormente, os estudos incluídos na etapa de triagem passarão pela etapa de confirmação da elegibilidade a partir da leitura dos estudos na íntegra.

Ambas as etapas serão realizadas por uma dupla de revisores de forma independente e cega. No caso de divergências na seleção dos estudos, estas serão resolvidas por um terceiro revisor. As duas etapas terão exercício piloto para calibrar os critérios de elegibilidade.

## **Extração dos dados**

A extração dos dados será realizada por dois revisores de forma cega e independente. Eventuais divergências serão resolvidas por um terceiro revisor. A categorização será definida com os seguintes tópicos: autor, ano, delineamento



metodológico (caso não se identifique revisão sistemática descrever o tipo de estudo primário), descrição da intervenção e do público-alvo; resultados e avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos incluídos.

## **Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés**

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas será avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR2 (Shea, 2017) e, caso não se encontre revisões que tenham a intervenção de interesse, serão adotadas ferramentas de avaliação do risco de viés de estudos primários, como os recomendados pela Colaboração Cochrane - RoB 2, ROBINS-I e ROBINS-E (*Risk of bias*, 2022) e de avaliação da qualidade metodológica de estudos primários, como as recomendados pelo Instituto Joanna Briggs - Critical Appraise Tools (Institute Joanna Briggs, 2020).

A avaliação será realizada por um revisor e confirmada por outro revisor.

## **Análise dos resultados**

Os resultados desta revisão serão analisados e sintetizados de maneira descritiva de acordo com as características do esquema de intervenção, sua eficácia e segurança e qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos incluídos. Tabelas, gráficos e/ou quadros serão elaborados para melhor sistematização e visualização dos achados.

## **Conflitos de interesses**

Os autores da revisão declaram que não há conflito de interesse declarado entre os envolvidos.

## **Referências bibliográficas**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 76 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_tratamento\\_malaria\\_brasil.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf)

Garritty C, Gartlehner G, Kamel C, King VJ, Nussbaumer-Streit B, Stevens A, Hamel C, Affengruber L. Cochrane Rapid Reviews. Interim Guidance from the Cochrane Rapid Reviews Methods Group. March 2020. Available from: [http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.rapidreviews/files/uploads/cochrane\\_rr\\_-\\_guidance-23mar2020-v1.pdf](http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.rapidreviews/files/uploads/cochrane_rr_-_guidance-23mar2020-v1.pdf)

Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and practice: a rapid review. *Health Res Policy Syst.* 2016;14(1):83. doi: 10.1186/s12961-016-0155-7.

Institute Joanna Briggs. Critical appraise tools. 2020. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

Mourad O, Hossam H, Zbys F, Ahmed E. Rayyan a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Risk of Bias Info. 2022. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/>

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ.** 2017 Sep 21;358:j4008

Siqueira A M *et al.* Plasmodium vivax landscape in Brazil: Scenario and challenges. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2016, 95:87-96. Suppl. 6.

## Apêndice 1 – Cronograma de execução da revisão

<b>Etapas</b>	<b>Período</b>	<b>Responsável</b>
Elaboração do protocolo	15.08 a 26.08.2022	Alanis, João Gabriel e Mabel
Validação do protocolo pela CGEvi	30.08 a 09.09.2022	CGEvi
Ajustes após revisão pelo MS do protocolo	13.09 a 14.09.2022	Mabel
Validação após ajustes do protocolo	15.09 a 19.09.2022	CGEvi
Ajustes após 2ª revisão do MS	23.09 a 26.09.2022	Hcor
Validação do MS após ajustes da 2ª revisão	27.09 a 11.10.2022	CGEvi
Registro do protocolo	11.10 a 14.10.2022	Alanis
Definição e elaboração das estratégias de busca	14.10 a 19.10.2022	Mabel
Busca nas bases de dados	20.10 a 22.10.2022	Mabel
Calibração da Triagem	23.10 a 27.10.2022	Alanis, João, Mabel e Tatiana
Triagem de títulos de resumos	28.10 a 05.11.2022	Alanis, João, Mabel e Tatiana
Elegibilidade texto completo	06.11 a 15.11.2022	Alanis, João, Mabel e Tatiana
Calibração da extração	15.11 a 19.11.2022	Alanis, João, Mabel e Tatiana
Extração de dados	20.11 a 01.12.2022	Alanis, João, Mabel e Tatiana
Análise dos resultados	02.12 a 06.12.2022	Alanis, João, Mabel e Tatiana
Elaboração e revisão do relatório final	07.12 a 15.12.2022	Alanis, João Gabriel, Mabel e Tatiana
Entrega do relatório final	16.12.2022	Mabel e Tatiana
Validação do relatório final	A definir	CGEvi
Elaboração e submissão do artigo	A definir	Alanis, João Gabriel, Mabel e Tatiana

## Apêndice 2 - Estratégia de busca por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PubMed	((("Malaria, Vivax"[Mesh] OR "Vivax Malaria" OR "Plasmodium vivax Malaria" OR "Malaria Plasmodium vivax") OR ("Malaria, Falciparum"[Mesh] OR "Plasmodium falciparum Malaria" OR "Malaria Plasmodium falciparum")) AND (((("piperaquine" [Supplementary Concept] OR piperaquine) AND ("Artemisinins"[Mesh] OR Dihydroartemisinin)) OR ("Dihydroartemisinin-Piperaquine"))	493
Embase	#1'plasmodium vivax malaria'/exp AND [embase]/lim #2'malaria falciparum'/mj AND [embase]/lim #3('malaria vivax':ab,ti OR 'vivax malaria':ab,ti OR 'malaria falciparum':ab,ti) AND [embase]/lim #4 ('dihydroartemisinin plus piperaquine'/exp OR 'dihydroartemisinin plus piperaquine') AND [embase]/lim #5 #1 OR #2 OR #3 #7 #5 AND #4	516
Cochrane Library	#1MeSH descriptor: [Malaria, Vivax] explode all tree #2MeSH descriptor: [Malaria, Falciparum] explode all trees  #3("Vivax Malaria" OR "Plasmodium vivax Malaria" OR "Malaria Plasmodium vivax" OR "Plasmodium falciparum Malaria" OR "Malaria Plasmodium falciparum"):ti,ab,kw #4("Dihydroartemisinin-Piperaquine"):ti,ab,kw #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #5 AND #4	210
BVS	("Malária Vivax" OR "Malaria Vivax" OR "Malária Falciparum" OR "Malaria Falciparum") AND ("Dihydroartemisinin-Piperaquine" OR "Di-hidroartemisinina-Piperaquina" OR piperaquina OR piperaquine OR artemisinins OR artemisinina) AND ( db:("LILACS" OR "WHOLIS" OR "LIS" OR "IBECs" OR "LIPECS"))	28
Epistemonikos	(title:("Malaria Vivax" OR "Malaria Falciparum" OR "Malaria Plasmodium vivax" OR "Plasmodium falciparum Malaria" OR "Malaria Plasmodium falciparum") OR abstract:("Malaria Vivax" OR "Malaria Falciparum" OR "Malaria Plasmodium vivax" OR "Plasmodium falciparum Malaria" OR "Malaria Plasmodium falciparum")) AND (title:("Dihydroartemisinin-Piperaquine") OR abstract:("Dihydroartemisinin-Piperaquine"))	63
<b>Total</b>		<b>1.310</b>
<b>Total sem duplicatas</b>		<b>865</b>

Data de acesso: 11.10.2022