



**cism**  
centro de  
investigação  
em saúde de  
**manhiça**

# Avaliação da segurança e eficácia da dihidroartemisinina-piperaquina como tratamento preventivo intermitente da malária em mulheres grávidas vivendo com HIV no Gabão e Moçambique

**Tacilta Nhampossa (Pediatra, MPH, PhD)**

**Investigadora Estagiária**

Maputo, 17 Julho 2023



[www.cismmanhica.org](http://www.cismmanhica.org)

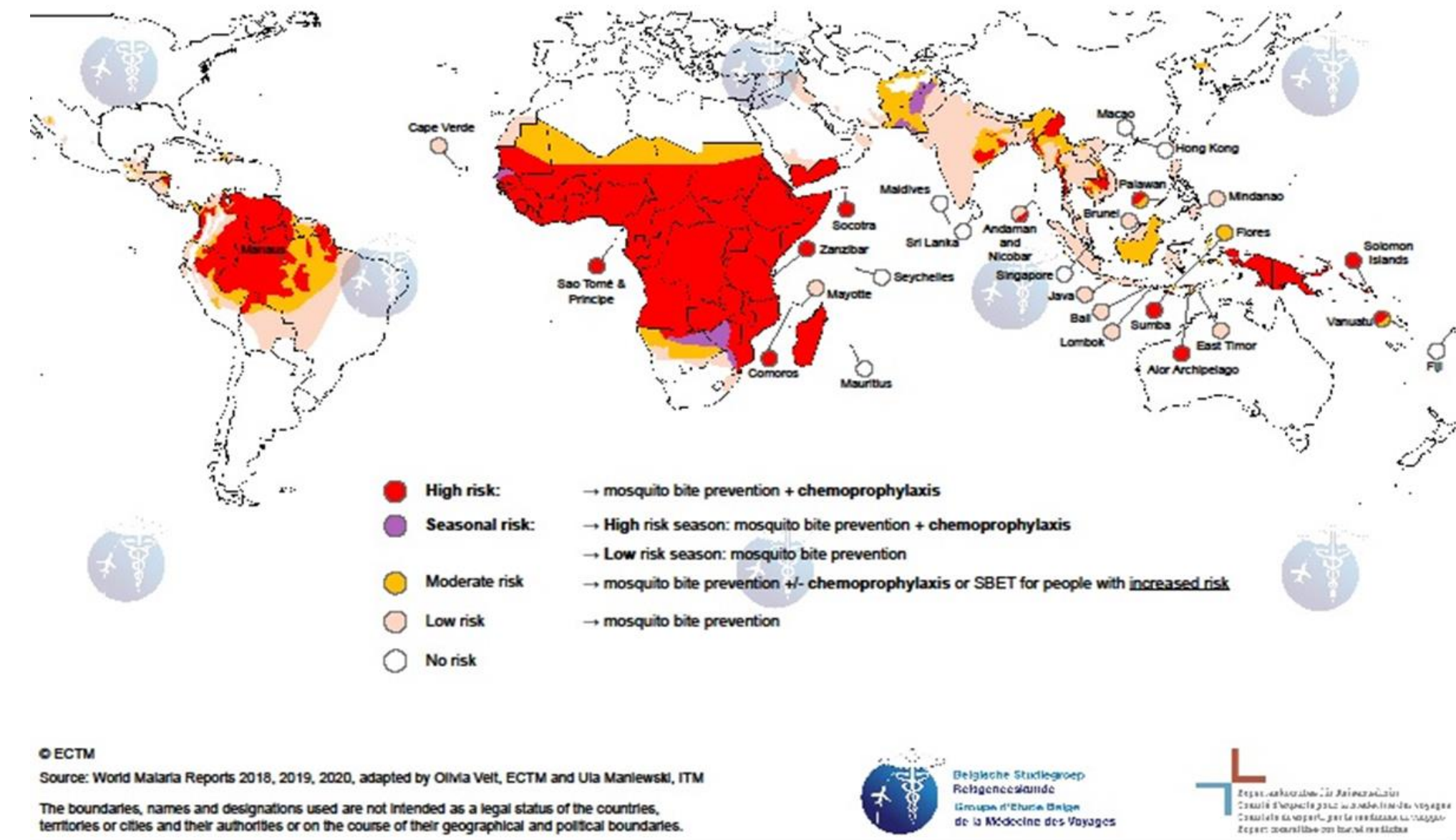


# INTRODUÇÃO

HIV 2022



Malaria risk 2022

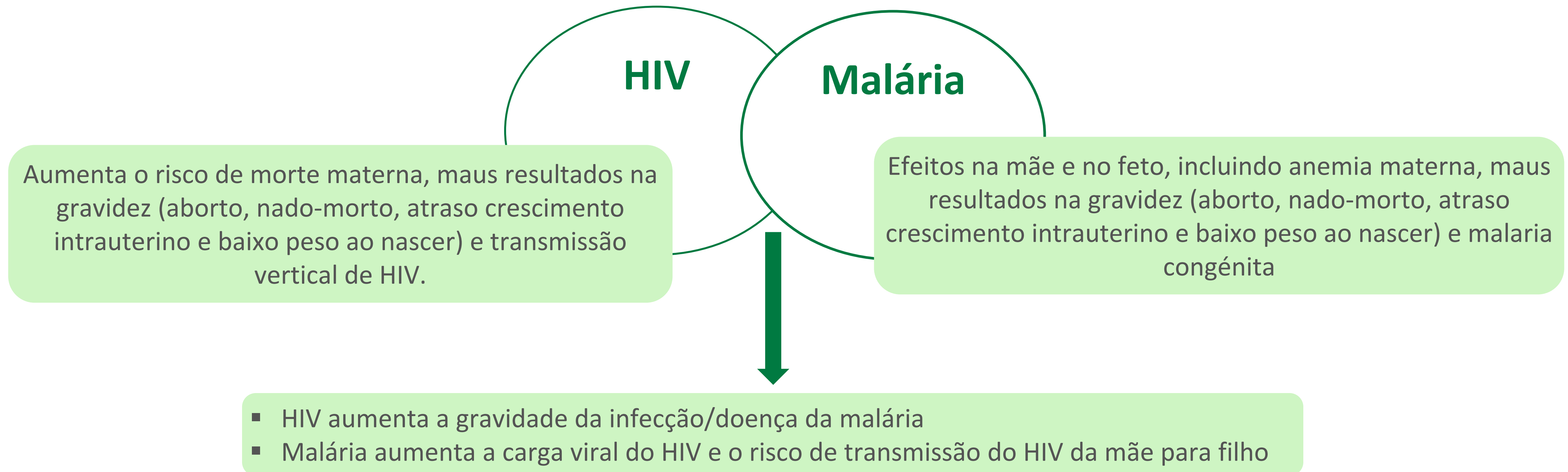


Na África Subsaariana aproximadamente 30 milhões de gravidezes ocorrem anualmente em áreas de intensa transmissão de *Plasmodium falciparum*, e as mulheres infectadas pelo HIV são as mais vulneráveis à infecção por malária.



# INTRODUÇÃO

## Interação malária e HIV na gravidez



▪ Cerca de um milhão de gravidezes por ano são complicadas pela co-infecção malária e HIV

# INTRODUÇÃO

## Estratégias de Controlo da Malária

- Tratamento preventivo intermitente com sulfadoxina-pirimetamina (TIP-SP)
- Redes mosquiteiras tratadas com inseticida
- Manejo adequado (diagnóstico imediato e tratamento eficaz da malária)

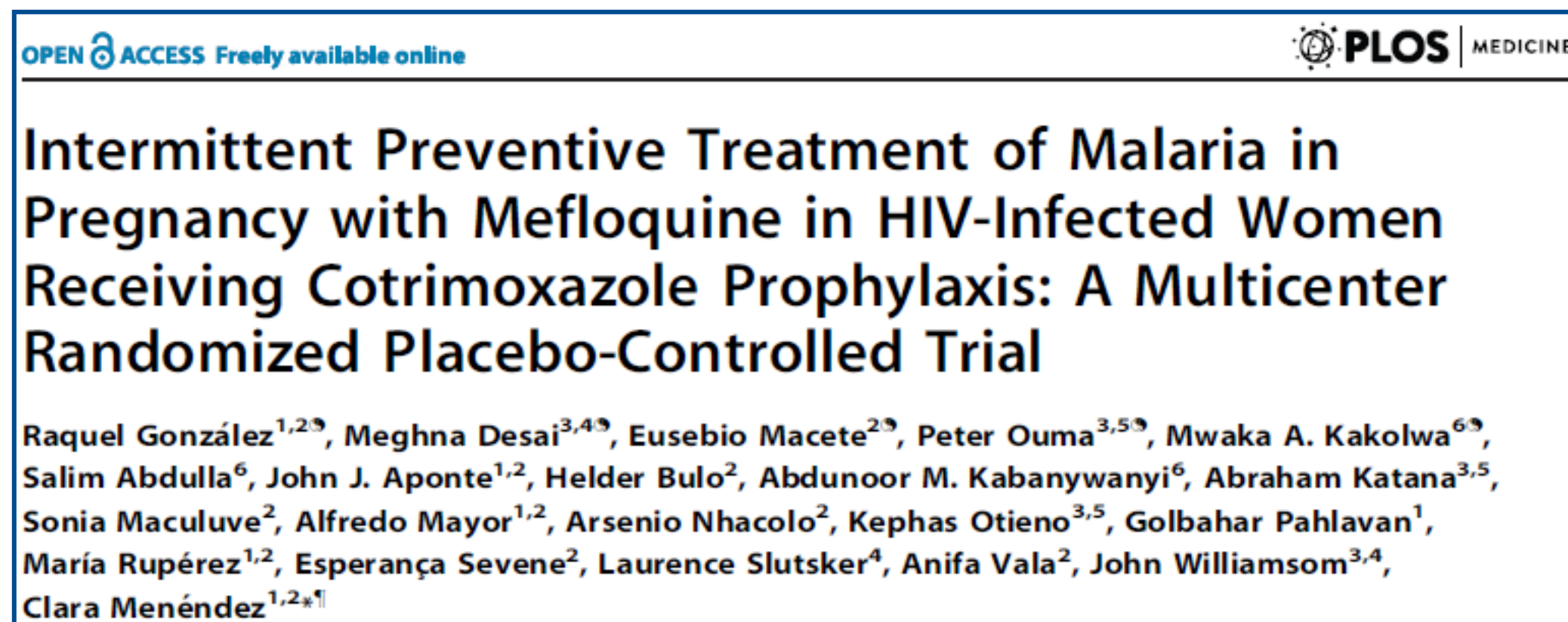
## Manejo do HIV

- Tratamento antirretroviral (TARV)
- Profilaxia com cotrimoxazol (CTZp)
- Profilaxia com isoniazida

No entanto, o TIP-SP é contraindicado nas mulheres infectadas pelo HIV, para evitar as interações medicamentosas potencialmente graves com profilaxia concomitante com cotrimoxazol

# STUDY RATIONAL

- Devido ao efeito anti malárico comprovado do cotrimoxazol, assumiu-se que a CTZp forneceria prevenção eficaz da malária em mulheres grávidas infectadas pelo HIV
  - A eficácia programática do CTZp pode ser abaixo do ideal devido aos desafios da adesão a um regime diário de duração indefinida



- TIP-mefloquina reduziu: parasitémia materna no parto, infecção placentária e hospitalizações.
  - TIP-mefloquina aumentou: carga viral do HIV no parto e taxas de transmissão vertical do HIV

---

# OBJECTIVOS

---

## Principal

- Avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da dihidroartemisinina-piperaquina (DHA-PPQ) como TIP da malária em mulheres grávidas infectadas pelo HIV que recebem diariamente CTXp e antirretrovirais (ARV).

## Específicos

- 1) Avaliar o efeito da DHA-PPQ na transmissão vertical do HIV
- 2) Estudar os efeitos do DHA-PPQ na farmacocinética de doses clinicamente relevantes do TARV usados na prevenção da transmissão vertical
- 3) Avaliar a eficácia do CTZp na eliminação de parasitas da malária nas mulheres grávidas infectadas pelo HIV



# METODOLOGIA

## LOCAIS DE ESTUDO



Site País	Transmissão Malária	Época alta	<i>P.Falciparum</i> Prevalência no parto	HIV Prevalência mulheres gravidas	HIV Taxa de transmissão vertical
Manhiça Moçambique (n=444)	Hipo- endêmica	Set-Mar	6%	29%	6%
Lambaréné Gabão (n=220)	Meso- endêmica	Out-Mai	11%	6%	12%

### População do estudo

- Mulheres grávidas vivendo com HIV
- Crianças expostas ao HIV (filhos)

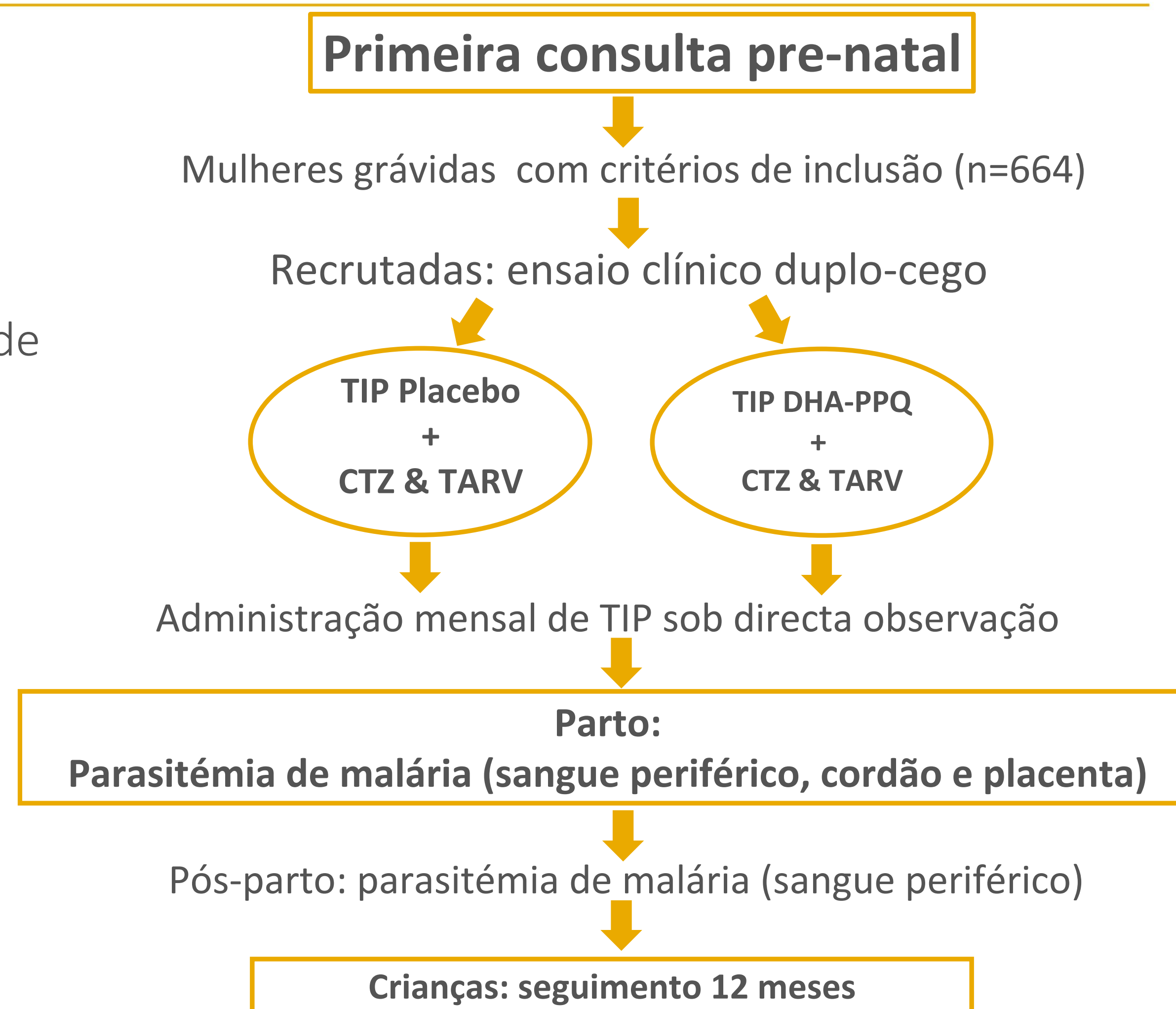
# METODOLOGIA

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) Residente da área de estudo
- 2) Idade gestacional  $\leq 28$  semanas
- 3) HIV positivo
- 4) Compromisso para parto na maternidade da área de estudo

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Residente fora da área de estudo ou plano de mudança de residência
- 2) Idade gestacional  $> 28$  semanas
- 3) História conhecida de alergia ao CTX
- 4) História conhecida de alergia ou contra-indicações de DHA-PPQ
- 5) Participar de outros estudos de intervenção





---

# METODOLOGIA

---

## *Endpoint primário*

- Parasitemia de malária (sangue periférico materno) no parto

## *Endpoint secundário*

- Malária materna e infantil (placenta, cordão umbilical) incluindo incidência de malária clínica durante a gravidez e pós-parto;
- Anemia materna (<11 g/dL) e anemia neonatal no parto;
- Desfechos da gravidez (idade gestacional média ao nascer, prematuridade, nados mortos, abortos espontâneos e malformações congênitas);
- Eventos adversos (EA) a medicamentos e eventos adversos graves (EAG).

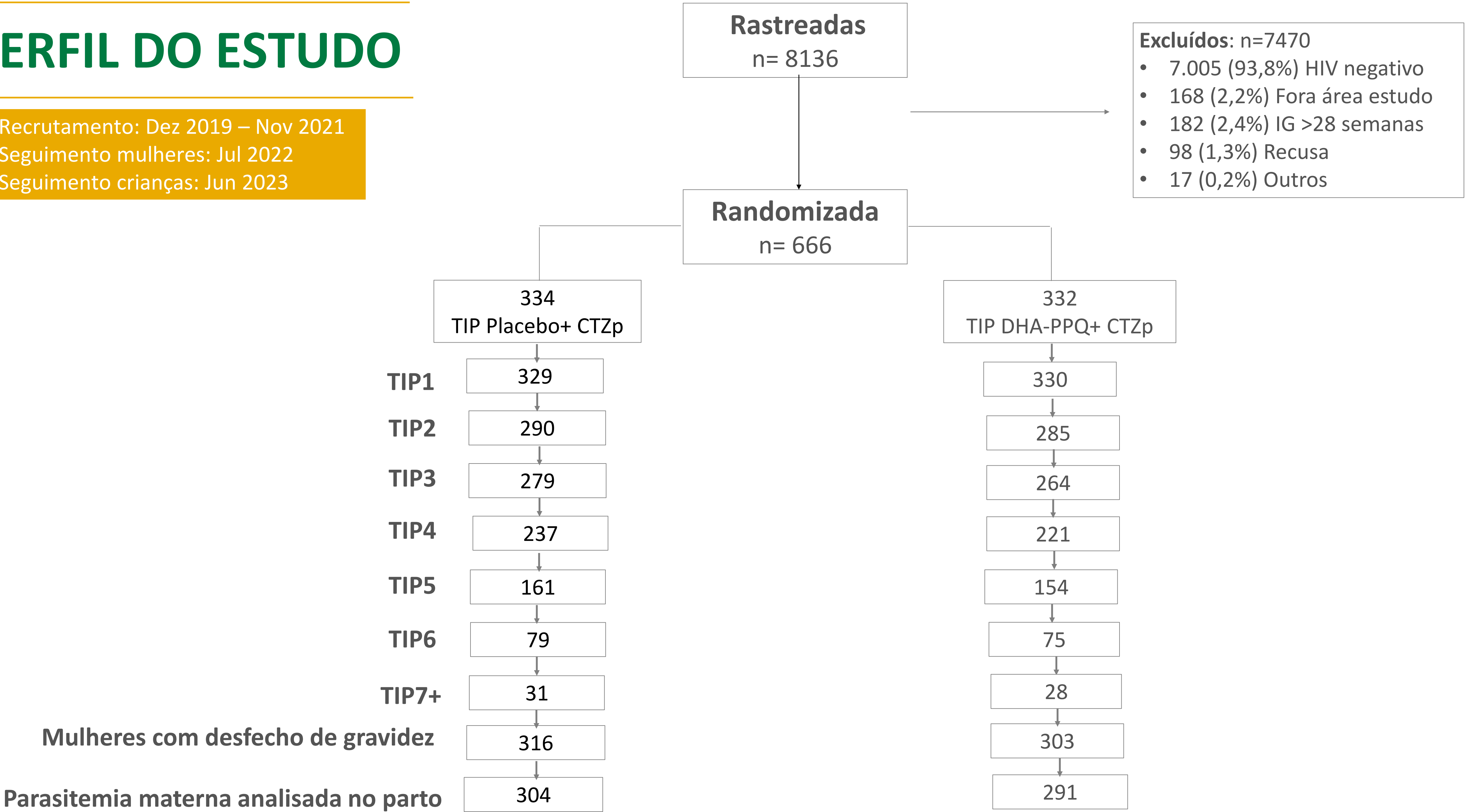
## RESULTADOS & DISCUSSÃO

---



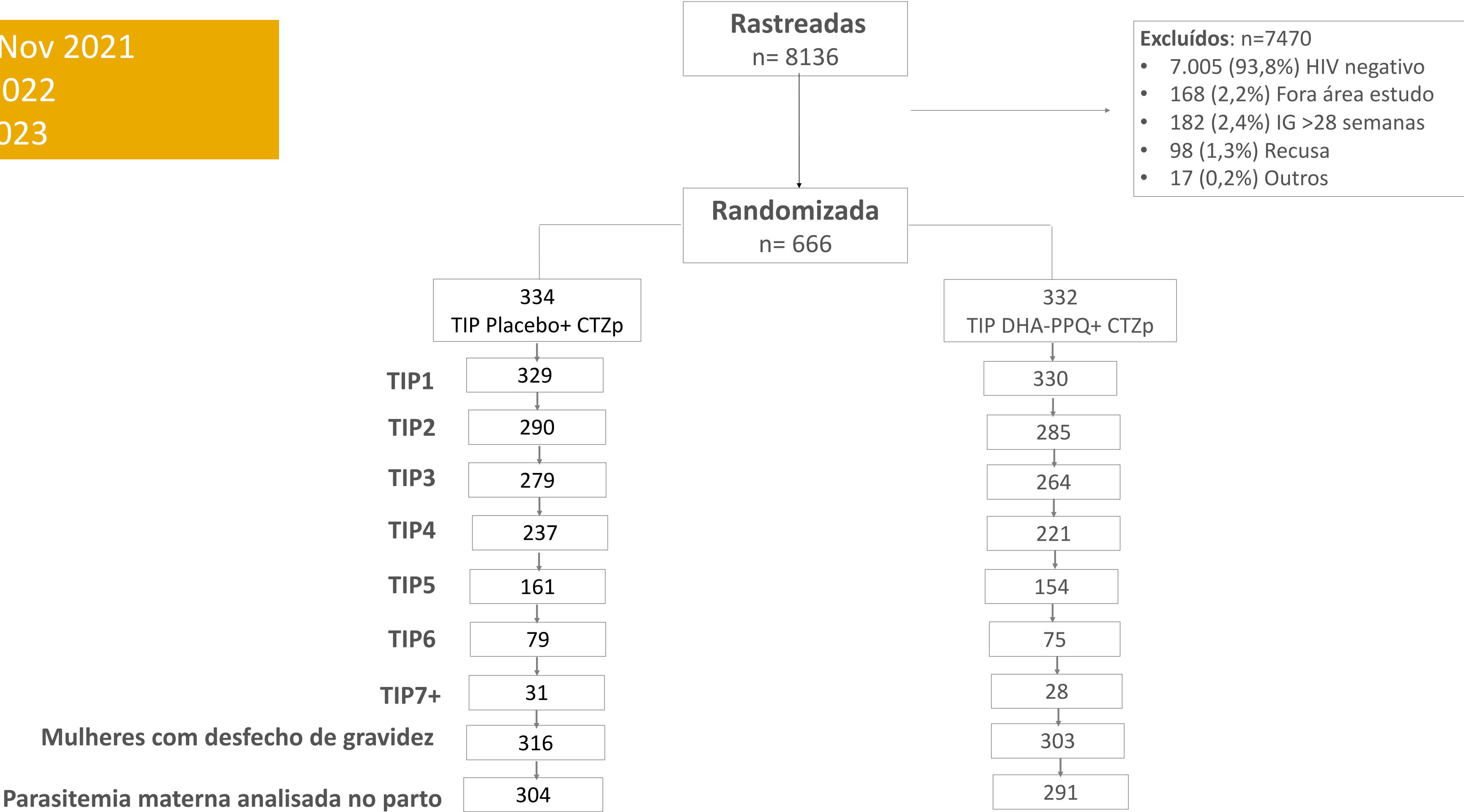
# PERFIL DO ESTUDO

- Recrutamento: Dez 2019 – Nov 2021
- Seguimento mulheres: Jul 2022
- Seguimento crianças: Jun 2023



# PERFIL DE ESTUDO

- Recrutamento: Dez 2019 – Nov 2021
- Seguimento mulheres: Jul 2022
- Seguimento crianças: Jun 2023





# CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DAS PARTICIPANTES NO RECRUTAMENTO (I)

Variáveis		TIP Placebo N = 334/n (%)	TIP DHA-PPQ N = 332/n (%)	P-value
País	Gabão	68 (20)	67 (20)	0.954
	Moçambique	266 (80)	265 (80)	
Idade em anos: media (SD)		28.7 (6.6)	28.4 (6.2)	0.541
Gravidezes anteriores	0	38 (11)	31 (9)	0.249
	1-3	193 (58)	213 (64)	
	>4	103 (31)	88 (27)	
Peso (kg): media (SD)		62.5 (11.9)	62.8 (12.1)	0.745
Altura (cm): media (SD)		159.3 (5.8)	158.9 (6.0)	0.369
MUAC (cm): media (SD)		27.4 (3.6)	27.4 (3.5)	0.815
Idade gestacional (semanas): media (SD)		18.5 (4.9)	18.4 (4.7)	0.635
Idade gestacional	Primeiro trimestre	62 (19)	51 (16)	0.205
	Segundo trimestre	258 (79)	249 (80)	
	Terceiro trimestre	5 (2)	11 (4)	
Alfabetizado (sabe ler e/ou escrever)		273 (82)	282 (85)	0.267
Sífilis		5 (2)	12 (4)	0.832
Hemoglobina (g/dL): media (SD)		10.7 (1.8)	10.8 (1.6)	0.455
Anemia (Hb < 11g/dL)		178 (54)	172 (52)	0.670

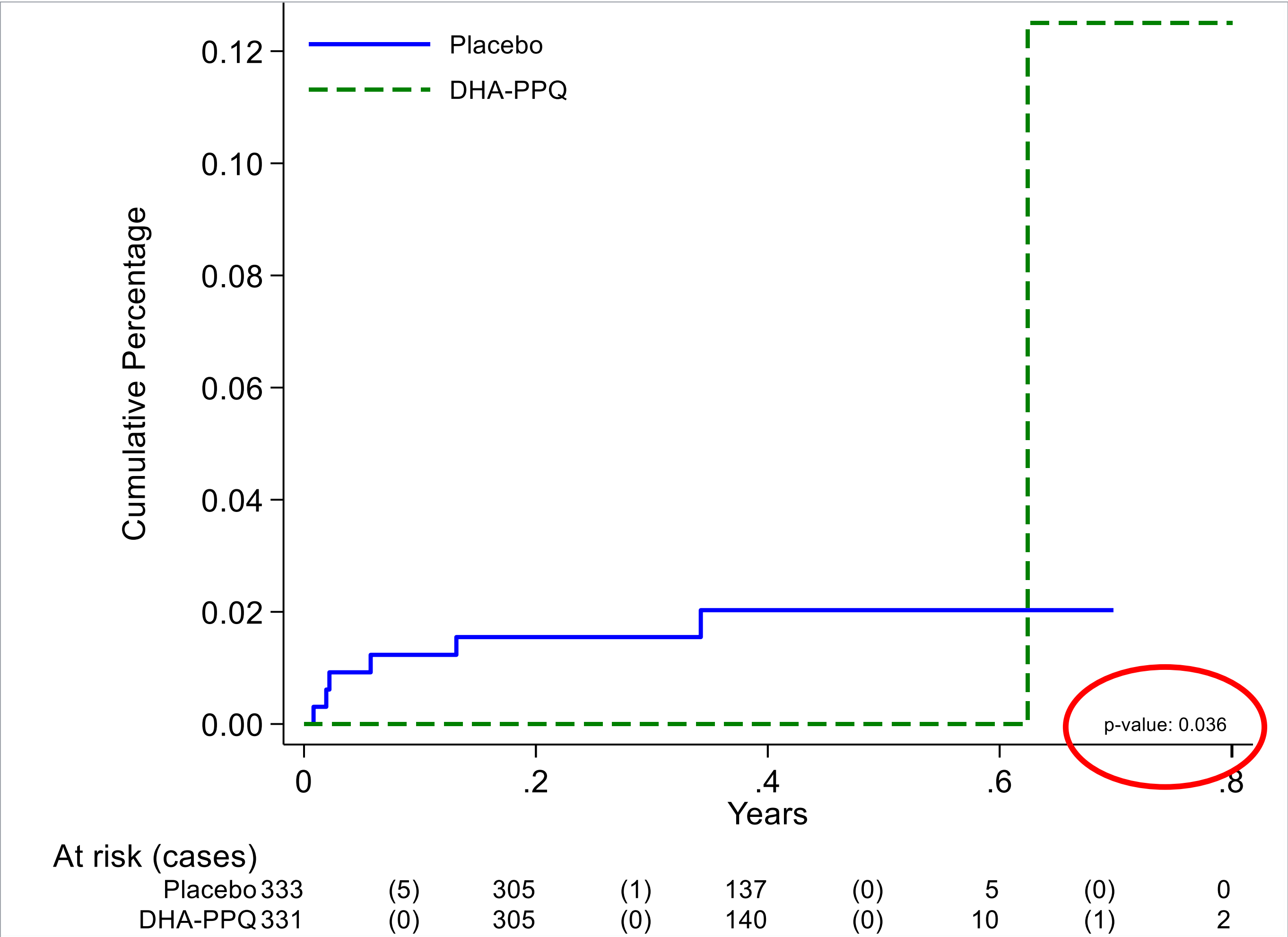
# CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DAS PARTICIPANTES NO RECRUTAMENTO (II)



Variáveis		TIP Placebo N = 334/n (%)	TIP DHA-PPQ N = 332/n (%)	P-value
Carga Viral (copies/mL)	Indetectável	199 (60)	197 (60)	0.288
	50-399	18 (5)	26 (8)	
	400-999	11 (3)	7 (2)	
	1000-9999	33 (10)	43 (13)	
	>9999	68 (20)	52 (16)	
	Sem informação	4 (1)	6 (2)	
CD4 (c/μL) <sup>1</sup>	≤350	67 (20)	48 (15)	0.185
	>350	178 (54)	184 (57)	
	Sem informação	86 (26)	93 (29)	
TARV	Sim	238 (71)	241 (73)	0.656
Regime TARV	TDF + 3TC + EFV	46 (19)	53 (22)	0.4807
	TDF + 3TC + DTG	182 (77)	177 (74)	
	TDF + 3TC + NVP	1 (0)	0 (0)	
	TDF + FTC + EFV	5 (2)	7 (3)	
	TDF + FTC + NVP	0 (0)	0 (0)	
	TDF + 3TC + LPV/r	1 (0)	0 (0)	
	AZT + 3TC + EFV	0 (0)	1 (0)	
	AZT + 3TC + NVP	2 (1)	0 (0)	



# EFICÁCIA DO TIP NA INCIDÊNCIA DE MALÁRIA CLÍNICA NA GRAVIDEZ



# EFICÁCIA DO TIP NA PREVENÇÃO DA MALÁRIA E ANEMIA

	TIP Placebo		TIP DHI-PPQ		Risk Ratio or difference	IC 95%	p-value
	n/N	%	n/N	%			
Parasitemia materna (PCR)	5/306	1.6	3/291	1.0	0.66	(0.16; 2.67)	0.555
Malaria na Placenta (histology)	19/304	6.2	10/297	3.4	0.58	(0.29; 1.15)	0.118
Malaria na Placenta (PCR)	4/287	1.4	2/273	0.7	0.58	(0.11; 3.06)	0.520
Parasitemia cordão umbilical (esfregaço)	0/297	0	0/295	0	-	-	
Hemoglobina materna: media (IQR)	10.8 (10.0; 12.0)		10.7 (10.1; 11.7)		0.995	(0.97; 1.00)	0.701
Anemia materna (Hb<11 g/dl)	162/312	51.9	136/300	45.3	0.87	(0.74; 1.03)	0.106
Anemia materna severa (Hb <7g/dl)	3/312	1.0	6/300	2.0	2.12	(0.54; 8.31)	0.280
Anemia cordão umbilical (Hb <12.5 g/dl)	40/298	13.4	36/299	12.7	0.91	(0.60; 1.39)	0.661



# EFICÁCIA DO TIP NA PREVENÇÃO DA MALÁRIA E ANEMIA (ASSOCIAÇÕES)

	TIP Placebo		TIP DHA-PPQ			Risk Ratio	95% CI	p-value
	n/N	%	n/N	%				
Malaria maternal*	31/320	9.7	14/311	4.5		0.48	(0.27; 0.84)	<b>0.0104</b>
Malaria e / ou anemia materna	176/313	56.2	144/300	48.0		0.86	(0.73; 1.00)	<b>0.0456</b>
Malaria na placenta (esfregaço, PCR, histologia)	23/305	7.5	12/297	4.0		0.57	(0.31; 1.06)	0.0761
Maternal anemia	162/312	51.9	136/300	45.3		0.87	(0.74; 1.03)	0.1057

0-0.511.52

Fvs DHA-PPQ+CTXpFvs Placebo+CTXp

\* P falciparum detectado por esfregaço/PCR no sangue, por esfregaço/PCR/histologia da placenta ou malaria clinica

# EFEITO DO TIP NOS RESULTADOS RELACIONADOS AO HIV NO PARTO

Variáveis	TIP Placebo		TIP DHA-PPQ		Risk Ratio or difference	95% CI	p-value
	n	%	n	%			
CD4 >350 c/μl	154	65.5	143	65.6	1.00 <sup>1</sup>	(0.88; 1.14)	0.986
Indetectável	253	80	238	78	1.10 <sup>2</sup>	(0.65; 1.91)	0.973
50-399	14	4	12	4			
400-999	3	1	7	2			
1000- 9999	15	5	13	4			
>9999	15	5	17	6			
No data	15	5	18	6			
Aderência ao CTZp (pelo menos 80%)	274	90.1	263	89.8	0.99	(0.95; 1.04)	0.709
Aderência ao TARV (pelo menos 80%)	281	92.4	293	91.8	0.99	(0.95; 1.03)	0.648
Transmissão de HIV da mãe para o filho	1	0.3	2	0.7	2.01	(0.18;22.05)	0.568



# RESULTADOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ E EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Variáveis	TIP Placebo			TIP DHA-PPQ			p-value
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	
Resultados adversos da gravidez							
Abortos	4	1.25	(0.34; 3.16)	5	1.60	(0.52; 3.70)	0.749
Nados-morto	12	3.74	(1.95; 6.44)	8	2.56	(1.11; 4.99)	0.497
Prematuridade (Ballard)	11	3.43	(1.72; 6.05)	5	1.60	(0.52; 3.70)	0.205
Prematuridade (idade gestacional pela ecografia)	48	14.95	(11.24; 19.33)	45	14.42	(10.72;18.82)	0.911
Eventos adversos graves (SAEs)							
SAE	42	12.57	(9.22; 16.62)	36	10.84	(7.71; 14.69)	0.547
SAEs relacionados com a medicação	10	2.99	(1.44; 5.44)	7	2.11	(0.85; 4.30)	0.625
Morte materna	0	0.0	-	0	0.0	-	.
Morte neonatal	1	3.57	(0.09;18.35)	1	2.56	(0.06;13.48)	1.00

---

# CONCLUSÕES

---

Em um contexto de baixa e media transmissão da malária, a adição mensal de TIP DHA-PPQ ao CTZp em mulheres grávidas vivendo com HIV e em TARV:

- ✓ É seguro, sem risco aumentado de resultados adversos da gravidez e eventos adversos graves
- ✓ Está associado a um risco reduzido de malária na gravidez e período pós-parto
- ✓ Pode diminuir a prevalência de anemia materna no parto e infecção placentária pelo *Plasmodium falciparum*



# AGRADECIMENTOS

Raquel Gonzalez  
Ghyslain Mombo-Ngoma  
Johannes Mischlinger  
Meral Esen  
André-Marie Tchouatieu  
Anete Mendes  
Lia Betty Dimessa  
Bertrand Lell  
Heimo Lagler  
Laura Garcia-Otero  
Rella Zoleko-Manego  
Myriam El Gaaloul  
Antía Figueroa-Romero  
Saskia Davi  
Sergi Sanz  
Mireia Piqueras  
Esperança Sevene  
Michael Ramharter  
Francisco Saúde  
Clara Menendez

## MAMAH DSMB

Valérie Briand  
Kassoum Kayentao  
Antonella Bacchieri  
Markus Zeitlinger

Aos participantes do estudo, profissionais de saúde / estudo que auxiliaram na coleta de dados e às autoridades de saúde pela colaboração.



<https://www.mamahproject.net/>



This project is funded by  
the European Union





[www.cismmanhica.org](http://www.cismmanhica.org)



Ministério da Saúde



cooperación  
española



**ISGlobal**