

# Atovaquona-Proguanil para o tratamento da malária não complicada por *Plasmodium falciparum*

Andrew Blanshard, Paul Hine

Authors' declarations of interest

Version published: 18 January 2021 Version history

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004529.pub3>

## INTRODUÇÃO

Em 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o atovaquona-proguanil pode ser usado em viajantes, e é uma opção em áreas endêmicas da malária em combinação com artesunato, como um tratamento alternativo nos casos em que não se tem um tratamento combinado com artemisinina (TCA) de primeira linha ou este não é eficaz. Esta revisão é uma atualização de uma Revisão Cochrane realizada em 2005.

## OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e segurança do atovaquona-proguanil (sozinho e em combinação com medicamentos com artemisinina) versus outros medicamentos anti-maláricos para o tratamento da malária não complicada causada pelo *Plasmodium falciparum* em adultos e crianças.

## MÉTODOS DE BUSCA

A data da última da busca por estudos foi em 30 de janeiro de 2020. Foram feitas pesquisas por estudos publicados no Registro Especializado de ensaios controlados do Grupo Cochrane de Enfermidades Infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group), CENTRAL, MEDLINE, Embase e LILACS. Para incluir estudos recentemente publicados e inéditos, também pesquisamos no ClinicalTrials.gov, o *meta-Register of Controlled Trials* e o Portal de Pesquisa da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS.

## CRITÉRIO DE SELEÇÃO

Ensaio controlado aleatório (ECA) relatando dados de eficácia e segurança para o atovaquona-proguanil ou atovaquona-proguanil combinado com medicamentos com pelo menos um outro medicamento antimalárico para tratar a infecção não complicada causada pelo *Plasmodium falciparum*

## COLETA DOS DADOS E ANÁLISES

Para esta atualização, dois autores de revisão extraíram novamente os dados e avaliaram a certeza das provas. Realizamos metanálises dos dados para calcular os riscos relativos (RRs) com intervalos de confiança (IC) de 95% para falhas de tratamento entre as comparações e para desfechos e segurança entre as comparações. As medidas de desfechos incluem falhas de tratamento não ajustadas e as falhas ajustadas por reação em cadeia da polimerase (PCR). O ajuste por PCR diferencia a nova infecção da infecção recrudescente.

## PRINCIPAIS RESULTADOS

Dezessete ECAs preencheram nossos critérios de elegibilidade incluindo 4763 adultos e crianças da África, América do Sul e Sudeste Asiático. Oito ensaios relataram dados ajustados por PCR para distinguir entre infecção nova e recrudescente durante o período de acompanhamento. Neste resumo, relatamos apenas as comparações com os três anti-maláricos recomendados pela OMS que foram incluídos nestes ensaios.

Houve duas comparações com o artemeter-lumefantrina, um ensaio de 2008 na Etiópia com 60

participantes teve duas falhas com o atovaquona-proguanil comparado a nenhum com o artemeter-lumefantrina (falhas no tratamento ajustado por PCR em 28 dias). Um segundo ensaio a partir de 2012 na Colômbia com 208 participantes teve uma falha em cada braço (falhas de tratamento ajustadas por PCR em 42 dias).

Houve apenas uma comparação com o artesunato-amodiaquina de um ensaio de 2014 realizado em Camarões. Houve seis falhas com atovaquona-proguanil em 28 dias e duas com artesunato-amodiaquina (falhas de tratamento ajustadas por PCR em 28 dias: 9,4% com atovaquona-proguanil comparado a 2,9% com artesunato-amodiaquina; RR 3,19, IC 95% 0,67 a 15,22; 1 RCT, 132 participantes; baixa certeza da evidência), embora tenha um número similar de falhas de tratamento não ajustado por PCR (9 (14,1%) com atovaquona-proguanil e 8 (11,8%) com artesunato-amodiaquina; RR 1,20, IC 95% 0,49 a 2,91; 1 RCT, 132 participantes; baixa certeza da evidência).

Houve duas comparações com artesunato-mefloquina de um ensaio de 2012 na Colômbia e um ensaio de 2002 na Tailândia, onde há altos níveis de malária multi-resistente. Houve números similares de falhas no tratamento ajustado por PCR entre grupos em 42 dias (2,7% com atovaquona-proguanil comparado a 2,4% com artesunato-mefloquina; RR 1,15, 95% IC 0,57 a 2,34; 2 RCTs, 1168 participantes; alta certeza da evidência). Houve também falhas similares de tratamento não ajustado por PCR entre grupos (5,3% com atovaquona-proguanil comparado a 6,6% com artesunato-mefloquina; RR 0,8, 95% IC 0,5 a 1,3; 1 RCT, 1063 participantes; baixa certeza da evidência).

Quando o atovaquona-proguanil foi combinado com o artesunato, houve menos falhas de tratamento com e sem ajuste de PCR em 28 dias (falhas de tratamento ajustadas por PCR em 28 dias: 2,16% com atovaquona-proguanil comparado a nenhuma falha com artesunato-atovaquona-proguanil; RR 5,14, 95% IC 0,61 a 43,52; 2 RCTs, 375 participantes, evidência de baixa certeza) e em 42 dias (falhas de tratamento ajustadas por PCR no em 42 dias: 3,82% com atovaquona-proguanil comparado a 2,05% com artesunato-atovaquona-proguanil (RR 1,84, 95% IC 0,95 a 3,56; 2 RCTs, 1258 participantes, moderada certeza da evidência). No ensaio de 2002 na Tailândia, houve menos falhas de tratamento no grupo artesunato-atovaquona-proguanil em comparação com o grupo atovaquona-proguanil em 42 dias com o ajuste de PCR.

Embora houvesse algumas pequenas diferenças nas quais os eventos adversos eram mais frequentes nos grupos atovaquona-proguanil em comparação com os medicamentos comparadores, não havia associações recorrentes para sugerir que o atovaquona-proguanil está fortemente associado a qualquer evento adverso específico.

## CONCLUSÃO DOS AUTORES

O Atovaquona-proguanil foi eficaz contra a malária *P falciparum* não complicada, embora em alguns casos as taxas de insucesso do tratamento estivessem entre 5% e 10%. A adição de artesunato ao atovaquona-proguanil pode reduzir as taxas de falhas de tratamento. Artesunato-atovaquona-proguanil e o desenvolvimento da resistência aos parasitas podem representar uma área para pesquisas adicionais.