



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA VIVAX EM CRIANÇAS**

JOSÉ ALBERTO GOMES DOS SANTOS

BELÉM - PA

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA VIVAX EM CRIANÇAS**

Nome: José Alberto Gomes dos Santos

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Marcieni Ataíde Andrade

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Fármacos e medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM - PA  
2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFPA

---

Santos, José Alberto Gomes dos, 19-  
Adesão ao tratamento da malária vivax em crianças /  
José Alberto Gomes dos Santos. - 2016.

Orientadora: Marcieni Ataíde Andrade;  
Coorientador: José Luis Fernandes Vieira.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade  
Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas, Belém, 2016.

1. Malária. 2. Adesão à medicação. 3.  
Primaquina. 4. Plasmodium vivax. I. Título.

CDD 22. ed. 614.532

*Dedico este trabalho*

*A Minha Mãe Edna Damiana Gomes da Silva pelo exemplo de força e perseverança e pelos ensinamentos da vida.*

*A minha companheira e esposa Maria Augusta Alves de Sousa, por estar ao meu lado todos os dias há aproximadamente 17 anos e acima de tudo pela família linda que construímos.*

*Aos Meus filhos Igor Alberto Sousa dos Santos, Ítalo Augusto Sousa dos Santos, Sandra Leticia Sousa dos Santos, por serem minha alegria de viver.*

*Dedico-lhes esse feito com muita gratidão.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus a quem devo minha existência.

A minha filha enviada por Deus Jeane Mendes dos Santos pelos momentos intensos de alegrias e sorrisos largos.

Aos irmãos, sobrinhos, pelo carinho e incentivo, tão valioso para que eu pudesse prosseguir sempre.

A minha orientadora pelos ensinamentos, pela paciência, por ter segurado em minha mão desde o primeiro dia.

Ao meu co-orientador, pela capacidade técnica, pelos conhecimentos que me passou e acima de tudo pela amizade.

A professora Dr.<sup>a</sup> Eliete, pelas correções e contribuições grandiosas neste trabalho, nunca vi alguém tão surpreendentemente detalhista.

Ao professor Dr. Eduardo, pelos cálculos e orientações valiosas.

Ao professor Dr. Marcos Valério, pelas valiosas considerações.

A Universidade Federal do Pará, pela oportunidade de me inserir no universo da pesquisa científica.

A Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas, pelo financiamento do projeto.

Ao Instituto Evandro Chagas pelo apoio técnico e científico.

A todos os professores, alunos, estagiários deste projeto de pesquisa, sempre dispostos em contribuir para a realização dos melhores resultados.

A equipe de trabalho do LATOX, Amanda, Olavo e estagiárias pela extração das amostras.

A Secretaria Municipal de Saúde De Anajás pelo apoio ao projeto.

Ao Departamento de Endemias de Anajás pelo apoio, carinho, suporte técnico que dedicaram a todos envolvidos no projeto.

Ao Wilson, pela amizade, ajuda e companheirismo ao longo deste curso.

E finalmente, aos cuidadores das crianças que com toda disposição aceitaram em participar deste projeto de pesquisa, sem os quais esta pesquisa não seria realizada.

*Você não sabe o quanto caminhei, pra chegar até aqui.*

Toni Garrido, Lazão, Bino Farias, Da Gama.

## RESUMO

A malária é uma doença infecciosa endêmica em 104 países sendo o *Plasmodium vivax* responsável por 25 a 40% da carga global da doença no mundo. O continente americano apresenta altos índices de transmissão, demonstrado através da Incidência parasitária anual (IPA) superior a 1% dos habitantes. Nos últimos anos se observou no Brasil o predomínio da infecção pelo *P. vivax*. O protocolo de tratamento é baseado na associação de CQ e PQ, entretanto, falhas terapêuticas têm sido reportadas em todo mundo inclusive no Brasil tendo a adesão a terapia uma das causas da falência terapêutica. Vários fatores podem interferir na adesão entre eles: escolaridade, sexo, ausência de sinais e sintomas e perfil sócio econômico. Neste estudo foi avaliada a adesão ao tratamento da malária a partir da determinação do perfil sócio demográfico de crianças com malária *vivax* em Anajás e da medida das concentrações plasmáticas de CQ e PQ dos pacientes do estudo. Para obter o perfil dos participantes foi usado questionário que foi a fonte total de informação. Para mensurar a adesão ao tratamento foi utilizado o teste indireto de Morisky-Green que avalia a atitude do paciente frente ao tratamento e a concentração plasmática de Primaquina e seu metabólito foi medida através da coleta em papel de filtro do sangue venoso nos dia D1 e D7 e determinadas em HPLC. O perfil dos pacientes mostrou que a maioria das crianças eram do sexo masculino, tendo como cuidador principal a mãe, a escolaridade e renda dos responsáveis foram consideradas baixas, o uso de mosquiteiro é irregular, 92,4% das famílias não possuem rede de esgoto e 33,3% utilizam a água do igarapé para consumo. O teste indireto de Morisky-Green classificou 42 crianças como aderente e 08 como não aderentes. A concentração plasmática de PQ em D7 de aderentes e não aderentes foram relacionadas e não apresentou diferença significativa, já as concentrações de CPQ em D7 de aderentes mostrou resultado estatístico significativo, com maiores valores nos pacientes aderentes.

Palavra-chave: Malária, Adesão, Primaquina e Carboxiprimaquina

## ABSTRACT

Malaria is an infectious disease endemic in 104 countries and vivax malaria accept responsibility for 25 to 40% of the global burden of disease worldwide. The South America has high transmission rates shown by the annual parasite incidence (API) greater than 1% of the population. In recent years it has been observed in Brazil the prevalence of infection with *P. vivax*. The treatment protocol is based on the combination of chloroquine and primaquine, however, treatment failures have been reported worldwide including in Brazil with adherence as one of the causes. Several factors can interfere in the adherence between them: education, sex, absence of signs and symptoms and socioeconomic profile. This study evaluated the adherence to malaria treatment from determining the profile demographic partner of children with vivax malaria in Anajás and determined the plasma concentrations of chloroquine and primaquine of the study patients. For the profile of the participants was used questionnaire was complete source of information. To measure adherence to treatment was used indirect test Morisky-Green assessing the patient's attitude towards treatment. The plasma concentration of primaquine and its metabolite was made by collecting paper filter venous blood on day D1 and D7 and determined HPLC. The profile of patients showed that most of the children were male, with the primary caregiver mother, education and income were considered low, despite the distribution the use of mosquito nets it is irregular, 92.4% of households have no sewage system, and 33.3% use water from the river for consumption. The indirect test Morisky- Green classified 42 children as adherent and 08 as no adherent. The plasma concentration of PQ in D7 adherent and no adherent were related and showed no significant difference, since the CPQ concentrations in D7 Adherent showed statistically significant result, with higher values in adherent patients.

Keyword: Malaria, Adherence, Primaquine and Carboxiprimaquina.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura1-</b> Proporção de Casos de malária, por espécies na região amazônica. | 15 |
| <b>Figura 2-</b> Ciclo de vida do plasmódio no homem e no mosquito               | 18 |
| <b>Figura 3-</b> Formula estrutural da cloroquina                                | 22 |
| <b>Figura 4-</b> Formula estrutural da desetilcloroquina                         | 23 |
| <b>Figura 5-</b> Formula estrutural da primaquina                                | 24 |
| <b>Figura 6-</b> Formula estrutural da carboxiprimaquina                         | 26 |
| <b>Figura 7-</b> Formula do cálculo da densidade parasitária                     | 35 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1-</b> Número de casos de malária por área especial e unidade federativa (UF) na região amazônica   | 16 |
| <b>Tabela 2-</b> Esquema de tratamento da malária <i>P. vivax</i> ( <i>esquema curto</i> )  | 27 |
| <b>Tabela 3-</b> Distribuição dos dados sócio-econômicos das crianças com malária vivax e seus cuidadores em Anajás-PA no período de Agosto a Dezembro de 2014  | 40 |
| <b>Tabela 4-</b> Ocupações principais dos cuidadores das crianças com malária vivax em Anajás-PA no período de Agosto a Dezembro de 2014  | 41 |
| <b>Tabela 5-</b> Medidas de prevenção nas casas das crianças com malária vivax em Anajás-PA no período de Agosto a Dezembro de 2014   | 42 |
| <b>Tabela 6-</b> Condições de saneamento básico das crianças com malária vivax e seus cuidadores em Anajás-PA no período de Agosto a Dezembro de 2014   | 42 |
| <b>Tabela 7-</b> Tempo decorrido do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da malária até o início do tratamento nas crianças com malária vivax em Anajás-PA no período de Agosto a Dezembro de 2014        | 43 |
| <b>Tabela 8-</b> Parasitemia das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014  | 43 |
| <b>Tabela 9-</b> Episódios anteriores de malária das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014  | 44 |
| <b>Tabela 10-</b> Análise descritiva da distribuição das medidas das respostas na escala de Likert das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014                          | 45 |
| <b>Tabela 11-</b> Distribuição das respostas do teste de Morisky-Green das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014  | 45 |
| <b>Tabela12-</b> Concentrações médias de primaquina (PQ) e Carboxiprimaquina (CPQ) e suas relações no D1 e D7 das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014               | 46 |
| <b>Tabela 13-</b> Concentrações medianas de Primaquina (PQ) de aderentes e suas relações em D1 e D7 das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014                         | 47 |
| <b>Tabela 14-</b> Concentrações medianas de carboxiprimaquina (CPQ) de aderentes e não aderentes e suas relações em D1 e D7 das crianças diagnosticadas com malária vivax no período de Agosto a Dezembro de 2014 | 47 |

## ABREVIATURAS E SIGLAS

|              |   |
|--------------|---|
| <b>CPQ</b>   | Carboxiprimaquina                         |
| <b>CQ</b>    | Cloroquina                                |
| <b>DA</b>    | Detecção Ativa                            |
| <b>DP</b>    | Detecção Passiva                          |
| <b>D0</b>    | Dia Zero                                  |
| <b>D1</b>    | Dia Um                                    |
| <b>D3</b>    | Dia Tres                                  |
| <b>D7</b>    | Dia Sete                                  |
| <b>EDTA</b>  | Ácido Etileno Diamino Tetracético         |
| <b>FMTAM</b> | Fundação de Medicina Tropical da Amazônia |
| <b>G6PD</b>  | Glicose-6-fosfato desidrogenase           |
| <b>HCL</b>   | Ácido Clorídrico                          |
| <b>HPLC</b>  | Cromatografia liquida de Alta Eficiência  |
| <b>MS</b>    | Ministério da Saúde                       |
| <b>NaOH</b>  | Hidróxido de Sódio                        |
| <b>OMS</b>   | Organização Mundial de Saúde              |
| <b>PQ</b>    | Primaquina                                |
| <b>SUS</b>   | Sistema Único de Saúde                    |
| <b>UFPA</b>  | Universidade Federal do Pará              |

## SUMÁRIO

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO</b>   | <b>12</b> |
| <b>2</b>     | <b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>  | <b>14</b> |
| 2.1          | MALARIA NO MUNDO  | 14        |
| 2.2          | MALARIA NA AMERICA DO SUL E NO BRASIL   | 14        |
| 2.3          | CICLO EVOLUTIVO DO PLASMODIUM NO HOSPEDEIRO VERTEBRADO                        | 16        |
| 2.4          | MALARIA POR PLASMODIUM VIVAX  | 18        |
| 2.5          | TRATAMENTO DA MALÁRIA   | 19        |
| <b>2.5.1</b> | <b>Terapêutica da malária</b>   | <b>20</b> |
| <b>2.5.2</b> | <b>Mecanismo de ação da cloroquina</b>  | <b>22</b> |
| <b>2.5.3</b> | <b>Propriedades farmacocinéticas da cloroquina</b>                            | <b>22</b> |
| <b>2.5.4</b> | <b>Desetilcloroquina</b>  | <b>23</b> |
| <b>2.5.5</b> | <b>Mecanismo de ação da primaquina</b>  | <b>24</b> |
| <b>2.5.6</b> | <b>Propriedades farmacocinéticas da primaquina</b>                            | <b>25</b> |
| <b>2.5.7</b> | <b>Carboxiprimaquina</b>  | <b>26</b> |
| 2.6          | ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA   | 27        |
| <b>3</b>     | <b>OBJETIVOS</b>  | <b>31</b> |
| 3.1          | GERAL   | 31        |
| 3.2          | ESPECÍFICO  | 31        |
| <b>4</b>     | <b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>   | <b>32</b> |
| 4.1          | TIPO DE ESTUDO  | 32        |
| 4.2          | LOCAL DA PESQUISA   | 32        |
| 4.3          | AMOSTRA   | 32        |
| <b>4.2.1</b> | <b>Critérios de inclusão</b>  | <b>33</b> |
| <b>4.2.2</b> | <b>Critérios de exclusão</b>  | <b>33</b> |
| 4.3          | PROCEDIMENTOS   | 33        |
| <b>4.3.1</b> | <b>Relativos a adesão ao tratamento</b>                                       | <b>33</b> |
| <b>4.3.2</b> | <b>Relativos as variáveis socioeconômicas, demográficas e epidemiológicas</b> | <b>34</b> |
| <b>4.3.3</b> | <b>Coleta de sangue da gota espessa</b>                                       | <b>34</b> |
| <b>4.3.4</b> | <b>Coleta de sangue venoso</b>  | <b>34</b> |
| 4.4          | AVALIAÇÃO LABORATORIAL  | 35        |
| <b>4.4.1</b> | <b>Diagnóstico específico da gota espessa e determinação da parasitemia</b>   | <b>35</b> |
| <b>4.4.2</b> | <b>Dosagem plasmática de primaquina e carboxiprimaquina</b>                   | <b>36</b> |
| 4.5          | ANALISE ESTATISTICA   | 38        |
| 4.6          | ASPECTOS ÉTICOS   | 39        |
| <b>5</b>     | <b>RESULTADOS</b>   | <b>40</b> |
| 5.1          | PERFIL SÓCIO DEMOGRAFICO DOS PACIENTES  | 40        |
| 5.2          | AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO   | 44        |
| 5.3          | AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE PRIMAQUINA E CARBOXIPRIMAQUINA     | 46        |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| 5.3.1       | Tamanho da amostra                         | 46 |
| 6           | DISCUSSÃO                                  | 48 |
| 7           | CONCLUSÃO                                  | 52 |
| 8           | REFERÊNCIAS                                | 53 |
|             | ANEXOS                                     | 61 |
| APENDICE I  | TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 61 |
| APENDICE II | QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS            | 62 |
| ANEXO III   | PARECER DO COMITE DE ETICA                 | 67 |
| ANEXO IV    | ESCALA DE LIKERT                           | 71 |
| ANEXO V     | CROMATOGRAMA                               | 72 |

## 1- INTRODUÇÃO

A malária humana é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por cinco espécies de protozoários unicelulares do gênero *Plasmodium*, pertencentes ao filo Apicomplexa, classe Sporozoea, ordem Eucocciida e família Plasmodiidae *P. malariae* (LAVERAN, 1881), *P. vivax* (GRASSI E FELETTI, 1890), *P. falciparum* (WELCH, 1897), *P. ovale* (STEPHENS, 1922) e *P. knowlesi* (KNOWLES E DAS GUPTA, 1932). A transmissão ao homem ocorre durante o repasto sanguíneo de insetos fêmeas do gênero *Anopheles*, infectadas, constituindo-se esta, a principal via de transmissão (GARHAM, 1988; GILLES, 1998). No Brasil, várias espécies são vetores em potencial da doença, predominando o *Anopheles (N) darlingi* como principal transmissor na região Amazônica, sendo esta mais antropofílica e eficaz na transmissão (TADEI; THATCHER, 2000).

No Brasil, a situação epidemiológica da malária é preocupante embora tenha ocorrido declínio no número absoluto de casos, no ano de 2011, ainda foi superior a 200.000 casos em todo o País. Destes, 99,7% ocorreram nos estados da Amazônia Legal, sendo o *P. vivax* causador de quase 90% dos casos apesar do *P. falciparum*, ser responsável pela forma grave e letal da doença (BRASIL/MS/SVS, 2013).

O tratamento padrão da malária por *P. vivax* recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é baseado na associação de CQ e PQ, entretanto, a falha terapêutica a esta associação tem sido reportada em todo o mundo, inclusive na Bacia amazônica brasileira, onde é estimada entre 10 a 15%. Diversos fatores tem sido responsabilizados pela falha terapêutica no decorrer do tratamento da doença, dentre estes, a adesão ao regime terapêutico proposto, que assegura a completa recuperação do paciente, assim como, previne a emergência de resistência do parasito. (ALMEIDA et al, 2014). A resistência aos antimaláricos tem se espalhado por diferentes áreas endêmicas, e constitui um desafio para o controle e eliminação da doença. Como exemplo, a resistência do *P. falciparum* é um problema sério no sudeste da Ásia, onde são comuns cepas resistentes para a cloroquina, antifolatos, quinina e mefloquina e aos derivados da artemisinina (PICKARD et al, 2003).

Vários fatores podem interferir na adesão ao tratamento da malária, os quais estão relacionados ao paciente como: escolaridade, sexo, idade, etnia, estado civil e nível sócio econômico; à doença como a ausência de sintomas; às crenças de saúde, hábitos culturais e de vida como: percepção da seriedade da doença, desconhecimento, autoestima, experiência com a doença; fatores relacionados ao tratamento como custo aos governos e efeitos adversos; as políticas de saúde, como o acesso aos serviços de saúde e o relacionamento com a equipe de saúde (LIMA et al, 2010).

Neste contexto, este trabalho se propõe a contribuir para o melhor conhecimento das falhas de adesão ao tratamento, em nossa região, de forma a possibilitar a aplicação de medidas eficazes e conseqüentemente o êxito da terapêutica.

## 2-REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1-Malária no mundo

A malária é endêmica em 104 países, destes, em 79 a doença se encontra na fase de controle, 10 em pré-eliminação e 10 em fase de eliminação(OMS, 2012). Em 2010 estimou-se 219 milhões de casos (154-289 milhões) destes, 80% concentrados em 17 países; com cerca de 660.000 óbitos (610 000–971 000) , dos quais 80% ocorreram no continente africano, com destaque para a República Democrática do Congo e a Nigéria que concentraram mais de 40% dos óbitos, segundo a Organização mundial da Saúde (WHO, 2012).

A malária vivax é responsável por 25% a 40% da carga global da doença no mundo com cerca de 130 a 391 milhões de casos por ano. O sul e o sudeste da Ásia congregam cerca de 50% dos casos; A maior proporção de formas clínicas ocorre na América Central e América do Sul alcançando entre 71 a 80% dos casos. Já a parte oriental e sul da África apresenta somente 5% dos casos de infecção por *P. vivax* ( PRINCE et al,2007).

### 2.2 - Malária na América do Sul e no Brasil

Em relação ao risco de transmissão da malária, percebe-se que a América do Sul apresenta áreas de alto risco, demonstrado através da incidência parasitária anual (IPA) a qual é superior a 1% dos habitantes, as áreas de médio risco tem IPA entre 0.1 a 1% e de baixo risco apresenta percentual inferior a 0.1% (CRUZ et al.,2013).

A doença não ocorre no Chile e Uruguai enquanto na Argentina e Paraguai se encontra na fase avançada de eliminação. Nos demais países os casos se distribuem de maneira heterogênea. Na Colômbia e no Suriname cerca de 15% da população vive em áreas de alta transmissão. Na Guiana Francesa e na Guiana os IPAs reportados foram de 35% (CRUZ et al.,2013).

O IPA geral do Brasil é 0.16% alcançando 0.6 a 0.7% no Amazonas e no Acre, respectivamente. Em 2011, cerca de 99,7% da transmissão da doença concentrou-se na Região Amazônica, composta pelos estados do Acre, Amazonas,



Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, compreendendo 807 municípios (BRASIL/MS/SVS/2013).

Na Amazônia, são realizadas tanto a detecção ativa (DA) quando se faz busca de casos nos domicílios em áreas de risco, quanto detecção passiva (DP), por meio dos atendimentos dos pacientes que procuram os postos de diagnóstico de maneira espontânea. (MS/SVS/2010).

No Brasil, as principais espécies de *Plasmodium* são *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium malariae*. Nos últimos anos se observou predomínio da infecção pelo *P. vivax* (Figura 1)(MS/SVS/2013).

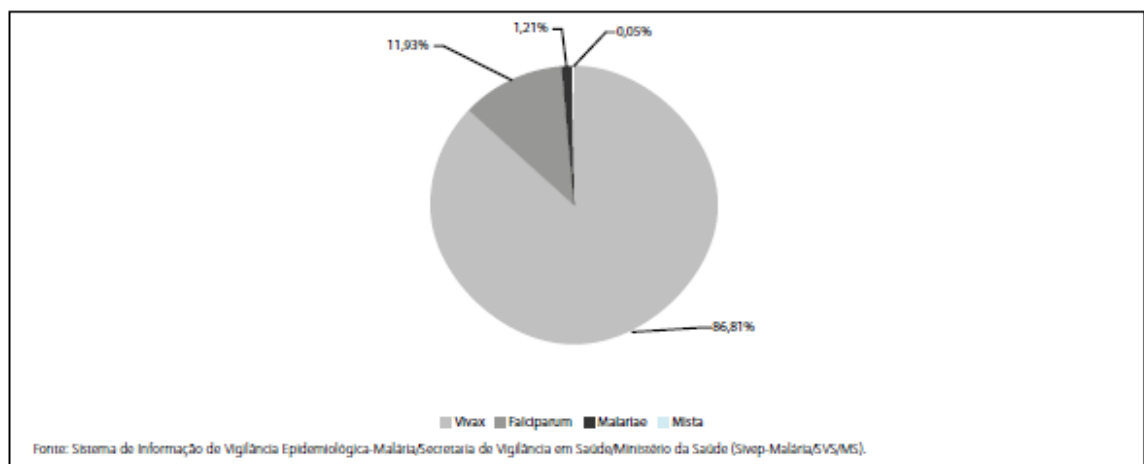


Figura 1 - Proporção de Casos de Malária notificados, por espécies, na Região amazônica.

Fonte: BRASIL,2013.

A distribuição dos casos da doença é variável, por exemplo até 2009 ocorriam principalmente em assentamentos rurais, a partir daquele ano observou-se aumento do número de casos em áreas indígenas, nas quais a transmissão aumentou cerca de 142,8% em 2011, quando comparado a 2003. O estado do Pará foi responsável pelo maior percentual de casos nos assentamentos rurais e garimpos, com 37,2% e 82,1%, respectivamente. Já o estado do Amazonas apresentou maior número de casos em área indígena (Tabela 1) (MS/SVS/2013).

Tabela1 - Número de casos de Malária por área especial e unidade Federada (UF), na Região Amazônica.

| UF           | Assentamento  |            | Indígena      |            | Garimpo       |            |
|--------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|
|              | Casos         | %          | Casos         | %          | Casos         | %          |
| AC           | 2.335         | 11,4       | 322           | 1,2        | 0             | 0,0        |
| AM           | 3.668         | 17,9       | 13.329        | 49,0       | 412           | 2,6        |
| AP           | 430           | 2,1        | 2.419         | 8,9        | 1.351         | 8,6        |
| MA           | 230           | 1,1        | 28            | 0,1        | 0             | 0,0        |
| MT           | 1             | 0,005      | 140           | 0,5        | 532           | 3,4        |
| PA           | 7.635         | 37,2       | 6.679         | 24,6       | 12.870        | 82,1       |
| RO           | 4.002         | 19,5       | 171           | 0,6        | 501           | 3,2        |
| RR           | 2.210         | 10,8       | 4.110         | 15,1       | 7             | 0,04       |
| TO           | 1             | 0,005      | 0             | 0,0        | 0             | 0,0        |
| <b>TOTAL</b> | <b>20.512</b> | <b>100</b> | <b>27.198</b> | <b>100</b> | <b>15.673</b> | <b>100</b> |

Fonte: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica-Malária/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (Sivep-Malária/SVS/MS).

Fonte: BRASIL, 2013.

### 2.3- Ciclo Evolutivo do *Plasmodium* no hospedeiro vertebrado.

O ciclo no hospedeiro intermediário (Figura 2) se inicia após repasto sanguíneo da fêmea infectada do anofelino, que inocula esporozoítos da saliva (que atua como anticoagulante) nos capilares subcutâneos, os quais ganham a corrente sanguínea e se aderem à superfície dos hepatócitos (GILLES, 1998; GARNHAM, 1988).

O ciclo pré-eritrocítico dura de 6 a 16 dias, nas células hepáticas os protozoários sofrem diferenciação e passam a forma arredondada de criptozoítos, em seguida se multiplicam e se diferenciam em cerca de 10.000 merozoítos ou hipnozoítos, forma latente do *P. vivax* responsável pela recaída da malária, as quais podem permanecer por longo período no organismo humano (BERNAN, 2004; VALE et al, 2005; GILLES, 1998; GARNHAM, 1988).

A célula hepática se rompe liberando os merozoítos que migram para corrente sanguínea, onde iniciam ciclo eritrocitário, degradam a hemoglobina para a obtenção de aminoácido e síntese proteica, pelas enzimas produzidas no vacúolo digestivo. Em seguida, passam à forma amebóide intracelular de trofozoítos, os quais evoluem até merozoítos, que irão infectar novos eritrócitos. Neste momento, ocorre a diferenciação dos gametócitos feminino e masculino, os quais migram para periferia do organismo humano. (SHARMA et al,2005; VALE et al,2005).

Após repasto sanguíneo, o mosquito fêmea ingere os gametócitos juntamente com o sangue humano, que ao alcançarem o estômago, realizam o ciclo sexuado (esporogônia), no qual o microgameta se une ao macrogameta formando o zigoto, que se torna móvel de forma alongada (ocineto), invade o epitélio gástrico, originando o oocisto, que sofre ruptura e libera numerosos esporozoítos, os quais migram para as glândulas salivares do inseto e que durante novo repasto serão inoculados no homem, dando início a um novo ciclo do plasmódio (BERNAN, 2004; VALE et al,2005).

O ciclo de diferenciação e multiplicação do plasmódio nos hepatócitos possui algumas peculiaridades para *P. vivax* e *P. ovale*. Algumas formas desses parasitos, os chamados hipnozoítas, não sofrem esquizogonia tissular (esquizontes pré-eritrocíticos) e interrompem o ciclo replicativo assexuado no interior do hepatócito (hipnozoítos), que pode ser continuado posteriormente, promovendo assim, recaída da malária (KROTOSKI, 1985; LOPEZ-ANTUNAMO 1990)

Vários estudos relativos aos hipnozoítos do *P. vivax* postularam a existência de populações de esporozoítos geneticamente distintos que se desenvolvem em merozoítos no interior dos hepatócitos, enquanto outros permanecem dormentes nestas células por um período maior, em estado de latência. Proporções variáveis dos esporozoítos podem produzir hipnozoítos com diferentes períodos de quiescência e variações médias que vão de 15 dias (zonas tropicais) a 20 meses (zonas temperadas), podendo se estender por anos (KROTOSKI, 1985; WARRELL 1998).

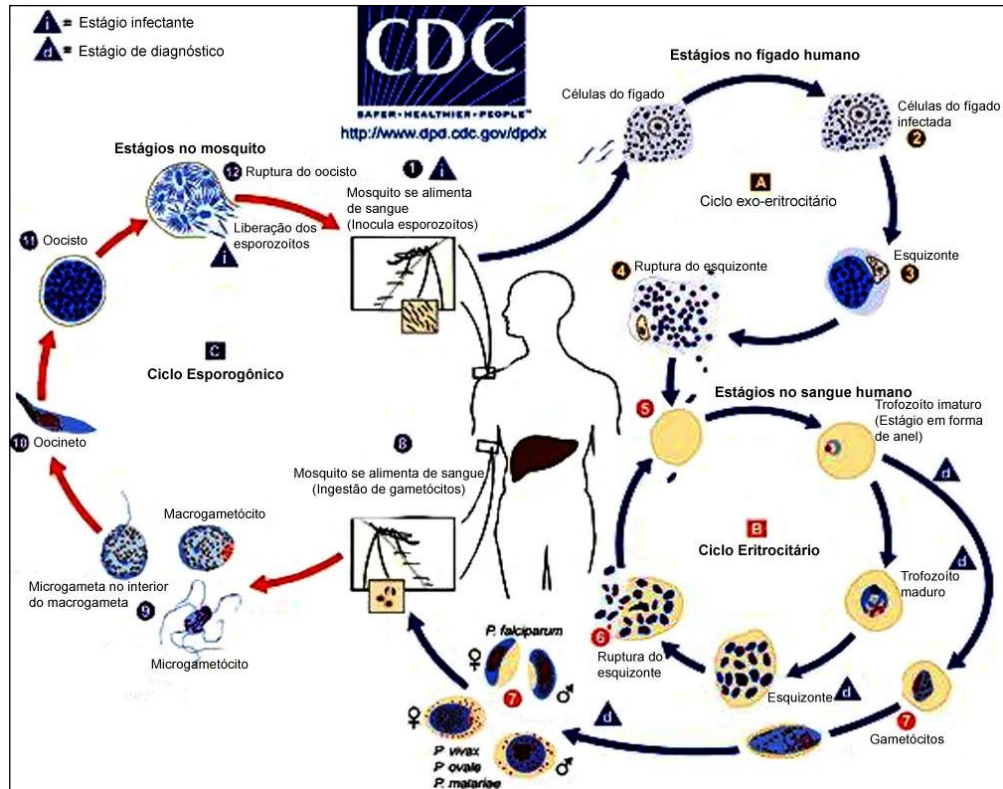


Figura 2 – Ciclo de vida do plasmódio no homem e no mosquito.

Fonte: CDC, 2015.

#### 2.4 - Malária por *P. vivax*.

O *P. vivax* é menos virulento, quando comparado ao *P. falciparum*, habitualmente não alcança alta densidade parasitária e seqüestro nos capilares e vênulas (PUKRITTAYAKAMAE et al,2000), embora o roseteamento das hemácias parasitadas já tenha sido relatado (CHOTIVANICH et al, 1998). A infecção por *P. vivax* causa a forma clínica de malária, denominada febre terçã benigna, cuja evolução clínica apresenta predomínio de formas menos graves e baixa letalidade. A infecção por esta espécie apresenta maior importância pela elevada morbidade e pelas perdas socioeconômicas (MENDIS et al,2001).

Apesar de a forma clínica benigna ser mais frequente, com apresentações de menor gravidade e baixa letalidade, não significa que a infecção por *P. vivax* não possa apresentar evolução desfavorável. Diversos relatos de evolução da doença com complicações, às vezes fatais, com diagnóstico, tratamento e controle mas

difícil que a malária por *P. falciparum*, relatos tem sido descritos na literatura médica, alertando para a necessidade de melhor conhecimento da fisiopatogenia e do manejo clínico adequado dos pacientes (RAY et al, 2016; ROGERSON; CARTER, 2008; TJITRA et al, 2008).

Nas Américas, os aspectos clínicos da malária *vivax* são similares aos de outros continentes. Febre ou história recente de febre (temperatura superior a 38°C) está quase sempre presente. O padrão da febre nem sempre é regular. Outros sintomas inespecíficos são: calafrios, astenia, dor de cabeça, mialgia, tosse e sintomas gastrintestinais (VENTURA, 1999). De maneira geral, a febre, icterícia e hepatosplenomegalia são os achados mais frequentes ao exame físico (ALECRIM, 2000; BLAIR et al, 2003).

## 2.5- Tratamento da Malária

O tratamento adequado e oportuno tanto previne a ocorrência de casos graves e, conseqüentemente o óbito, quanto elimina as fontes de infecção para os anofelinos, contribuindo para redução da transmissão da doença (BRASIL/MS/FUNASA/CENEPI, 2001). Uma vez que o diagnóstico tenha sido confirmado, a terapêutica apropriada deve ser iniciada imediatamente. Esta deve ser guiada por três fatores principais: a espécie infectante do Plasmodio, o estado clínico do paciente e a susceptibilidade da droga aos parasitos infectantes, que é determinada pela área geográfica onde a infecção foi adquirida (CDC, 2015).

A quimioterapia da malária tem como objetivos interromper a esquizogonia sanguínea responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção; proporcionar a erradicação das formas latentes (hipnozoítas) do *P. vivax* e do *P. ovale* no ciclo tecidual, evitando as recaídas; e reduzir as fontes de infecção para os mosquitos, eliminando as formas sexuadas dos parasitos (BRASIL/SVS/, 2005).

Dentre os antimaláricos utilizados contra as formas eritrocíticas assexuadas dos parasitos, se destacam a CQ, quinina, quinidina, mefloquina e halofantrina. A pirimetamina, sulfonamidas, sulfonas e tetraciclina compartilham esta propriedade, mas são de ação mais lenta, menos eficazes e devem ser combinadas com outros

antimaláricos. Já a PQ é usada para erradicar formas tissulares latentes, responsáveis pelas recaídas por *P. vivax* e *P. ovale* (TRACY; WEBSTER, 2002).

O tratamento da malária é complexo. São empregados dois ou três fármacos com diferentes alvos de ação no complexo ciclo biológico do parasita (BRASIL/SVS/GVE, 2005). A cloroquina é o fármaco de primeira escolha para malária vivax e ovale, de ação esquizonticida sanguínea, o tratamento deve incluir também a primaquina cujo alvo são os hipnozoítas. (BRASIL/MS/SVS, 2010).

Na malária falciparum o tratamento deve incluir combinações fixas de fármacos de primeira escolha, que incluem artemeter e lumefantrina ou artesunato e mefloquina, acompanhados de dose única de primaquina de acordo com o esquema terapêutico utilizado. O esquema de segunda escolha recomenda o uso de quinina, doxicilina e primaquina. (BRASIL/MS/SVS, 2010).

Para pacientes com infecção mista por *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. falciparum* deve-se incluir no tratamento esquizonticidas sanguíneos eficazes para a malária falciparum, associados a primaquina. (BRASIL/MS/SVS, 2010).

Há uma busca contínua por novos antimaláricos, assim como, alternativas que aumentem a adesão aos esquemas atualmente utilizados. Muitos autores têm investigado se a redução da dose, duração ou frequência do tratamento, poderiam ser tão eficazes quanto aqueles usados nos esquemas padrões (FERRARONI, 1983; ANDRADE et al, 1992 ; PINTO et al, 2003).

### 2.5.1 Terapêutica da malária

O esquema de primeira escolha recomendado para tratamento da infecção por *P. vivax*, consiste na administração de CQ em 3 dias e PQ em 7 dias (curto) ou 14 dias (longo) As doses dos fármacos em função da idade e peso dos pacientes estão apresentadas no quadro 1. (BRASIL/MS/SVS, 2010).

A CQ é utilizada sob a forma de comprimidos contendo 250 mg de sal, na forma de difosfato ou sulfato, equivalentes a 150 mg de base livre. Existem apresentações injetáveis, porém o uso não tem sido recomendado, pelo alto risco de efeitos cardiotóxicos agudos e graves, não estando disponível no Brasil, (BRASIL, 2001).

Tanto crianças, quanto adultos devem receber dose total de cloroquina de 25 mg de base/kg via oral no transcorrer de três dias. Um regime adequado, sob o aspecto farmacocinético, consiste em administrar uma dose inicial de 10 mg de base/kg, seguida de 5 mg/kg, seis a oito horas após e 5 mg/kg em cada um dos dois dias seguintes. Outro esquema terapêutico mais prático, utilizado em diversas regiões, consiste em 10 mg/kg no primeiro dia, seguida de 7,5 mg/kg no segundo e terceiro dias. Ambos correspondem a uma dose total de 25 mg/kg (1.500 mg de base para um adulto com 60 kg) (BRASIL, 2001).

A CQ foi uma das 4-aminoquinolinas investigadas como parte de um extenso programa cooperativo de pesquisa de novos agentes antimaláricos durante a segunda guerra mundial. A partir de 1943, milhares destes compostos foram sintetizados e testados quanto a sua atividade antimalárica. A cloroquina provou ser a mais promissora e foi liberada em 1944 com o nome comercial de Aralen. Porém, logo após foi descoberto que o composto havia sido sintetizado e estudado sob o nome de Resochin pelos alemães em 1934 (TRACY; WEBSTER, 2002).

Quimicamente é a 7cloro-4-[4-(dietilamino-1-metilbutil)amino]] quinolina, com peso molecular de 319,88 (g/mol) e fórmula molecular  $C_{18}H_{26}ClN_3$ . (figura 3) É um pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro e de sabor amargo. É pouco solúvel em água, porém solúvel em ácidos diluídos, clorofórmio e éter. Como base livre, apresenta-se como pó cristalino amarelo ou branco, inodoro. Também é encontrada como fosfato ou cloridrato (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1977).

As formas d, l e dl da cloroquina têm potência similar para o tratamento da malária em aves, mas o isômero d é menos tóxico do que o isômero l nos mamíferos. Nas infecções em roedores (*P. vinckei* e *P. berghei*), (+)-cloroquina é 2 a 4 vezes mais ativa e menos tóxica do que seu antípoda, mas ambos isômeros são equipotentes em diferentes cepas de *P. falciparum*. Já nas cepas resistentes o isômero (-)-cloroquina tem baixa atividade quando comparado a (+)-cloroquina (KRISHNA; WHITE 1996). Ressalta-se que a presença de um átomo de cloro na posição 7 do anel quinolínico, confere maior atividade antimalárica tanto na malária aviária quanto na humana (TRACY; WEBSTER, 2002).

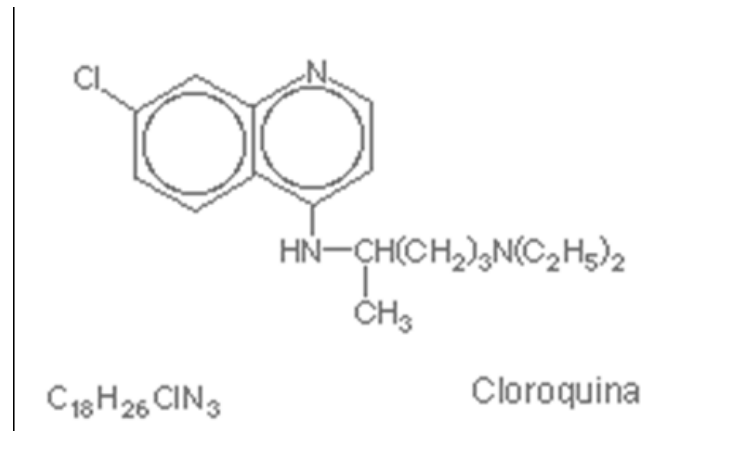


Figura 3- Formula estrutural da cloroquina  
 Fonte: Brasil/MS/FUNASA 2004

### 2.5.2.. Mecanismo de ação da CQ

A CQ é uma 4-aminoquinolina com rápida atividade esquizotocida para todas as espécies de plasmódios que infectam o homem e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem ação contra as formas hepáticas. Além de seu efeito antimalárico, tem também ação antipirética e anti-inflamatória. Destaca-se que poucas cepas de *P. falciparum* ainda são sensíveis a este antimalárico (BRASIL/MS/FUNASA/CENEPI, 2001).

Diversas enzimas foram propostas como alvos possíveis de ação da droga, mas evidências recentes, apontam a detoxificação do heme como local de ação mais provável. A degradação da hemoglobina produz um subproduto do heme livre (ferriprotoporfirina IX), que é tóxico ao parasita, que o polimeriza em hemozoína (pigmento malárico). Foi demonstrado *in vitro* que a CQ impede a polimerização do heme expondo os parasitas a este subproduto tóxico (FOLLEY; TILLEY, 1997).

### 2.5.3. Propriedades farmacocinéticas da CQ

A CQ é bem absorvida após administração via oral, alcançando concentrações plasmáticas máximas em cerca de 3 horas (variando entre 2 a 12 h). A biodisponibilidade via oral é de 70 a 80%. Por via intramuscular ou intravenosa a concentração sanguínea assemelha-se a via oral, porém o pico é atingido entre 5 a 20 minutos. Liga-se às proteínas plasmáticas em torno de 50 a 60%. Sua meia-vida plasmática em níveis terapêuticos é de 6 a 10 dias. Tem elevada capacidade de



ligação tecidual, inclusive no sistema nervoso central, mas sua biodisponibilidade no líquido cefalorraquidiano é baixa. Concentra-se nos tecidos dérmicos e oculares contendo melanina. Acumula-se nos eritrócitos, sobretudo os infectados (BRASIL/MS/FUNASA/CENEPI, 2001), onde alcança concentrações três vezes superiores aquelas do plasma. Também se concentra nos leucócitos e nas plaquetas. Atravessa a barreira placentária e nos tratamentos prolongados pode causar lesão ao feto. É excretada, principalmente, pela via renal, 20% inalterada e o restante como produto de biotransformação, com meia vida de eliminação de 1 a 2 meses (WHO, 2005).

É liberada lentamente dos locais de depósito, sofrendo intensa biotransformação hepática, originando metabólitos que apresentam atividade antimalárica como a desetilcloroquina (KRISHNA; WHITE, 1996).

#### 2.5.4.. Desetilcloroquina

É um produto de biotransformação que apresenta atividade antimalárica similar ao fármaco original (figura 4) (WHO, 2014).

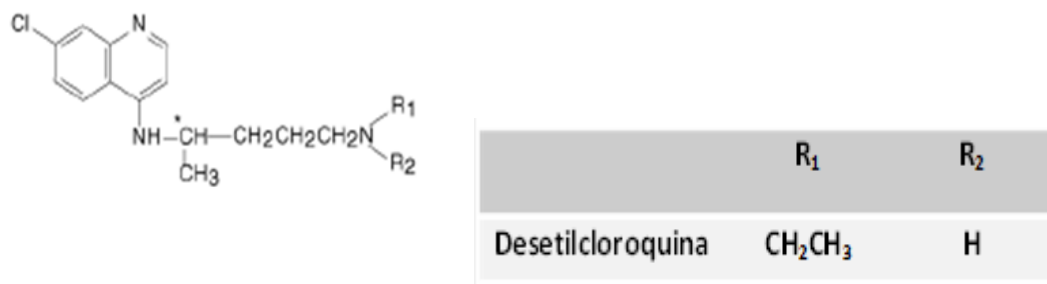


Figura 4- Formula estrutural da desetilcloroquina.

Em um estudo de disposição cinética Holmberg *et. al.* (1983) demonstraram que a meia vida da desetilcloroquina corresponde apenas a 25% do fármaco original, porém pode ser prolongada de maneira dose dependente. A maior parte da biotransformação da cloroquina em desetilcloroquina ocorre no fígado com a participação do complexo enzimático P-450 (CYP-450). Várias enzimas deste complexo participam do metabolismo dos antimaláricos no organismo humano (GUZMAN; CARMONA-FONSECA, 2006).

Nas Américas, o antimalárico vem mantendo sua eficácia no tratamento da malária vivax, embora já existam relatos recentes de *P. vivax* cloroquina-resistente no Brasil, Colômbia, Guatemala, Guiana e Peru (OPAS, 2004). Alecrim *et al.* (2000), em Manaus (Amazonas) avaliando a sensibilidade do *P. vivax* à cloroquina em estudo conduzido na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM), acompanhou 331 pacientes, dos quais 158 finalizaram os 28 dias de seguimento clínico. Todos foram tratados inicialmente com cloroquina (25mg/kg) associada à primaquina após o 5º dia de seguimento. Em 151 pacientes (95,5%) não houve recorrência parasitária e em sete (4,4%) a parasitemia recrudescceu após o 14º dia. No mesmo município, recentemente, o percentual de resistência do *P. vivax* foi estimado em 10%, desta vez com comprovação do achado de forma assexuada do parasito na presença de concentrações do fármaco no plasma superior a 100 ng/ml (SIMÕES *et al.*, 2007).

#### 2.5.5- Mecanismo de ação da primaquina

A primaquina é uma 8-aminoquinolona, denominada 8-(3-amino-1-metilpropilamino)6-metoxiquinolona, com efeito contra todas as formas intra-hepáticas de todos os tipos de parasitas da malária. É usada para cura radical da malária por *P. vivax* e *P. ovale* é usada também como gametocida contra *P. falciparum*, seu mecanismo de ação ainda é desconhecido (figura 5) (WHO, 2010).

Os comprimidos apresentam-se sob a forma de 5.0 mg, 7,5 mg ou 15.0 mg de difosfato de primaquina (WHO, 2010).

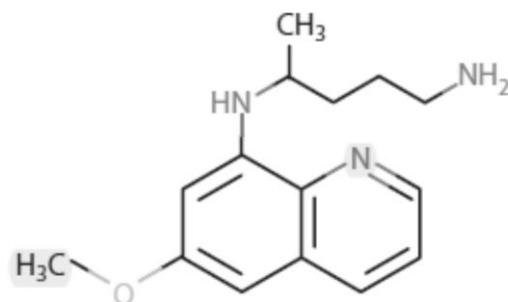


Figura 5- Formula estrutural da Primaquina  
Fonte: OMS, 2010.

Apesar de estar licenciada desde a década de 50 seu mecanismo de ação e toxicidade ainda não foram totalmente elucidados, porém, pensa-se estar relacionado na interferência na respiração celular do parasito por meio da geração de radicais livres de oxigênio e desregulação do transporte de elétrons. A PQ pode destruir todas as formas intra-hepáticas do parasito (hipnozoítas e esquizontes). A ação hipinozoitocida é alcançada após 3,0 a 3,5mg/kg. As indicações terapêuticas da PQ na malária por *plamodium vivax* são: profilaxia primária, profilaxia terminal e cura radical. Na primária é recomendado 0,5 mg/kg/dia deve ser iniciada um dia antes da exposição nas áreas endêmicas e continuado até sete dias após o fim da exposição para prevenir a infecção para os eritrócitos. Na profilaxia terminal a dose recomendada é a mesma, por um período de 14 dias para os expostos e serve para limpar o reservatório hepático e evitar recaídas. Na cura radical, a dose de PQ recomendada é de 0,5 mg/kg/dia (máximo de 30mg/dia) por 14 dias administrado em conjunto com um esquizontocida sanguíneo (FERNANDO; RODRIGO; RAJAPAKSE, 2011).

O uso de PQ envolve riscos principalmente em pacientes com deficiência hereditária de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), envolvida na defesa dos eritrócitos, apresentam aumento da susceptibilidade á hemólise intravascular aguda quando tratados com drogas oxidantes como a PQ (BURGOINE et al, 2010)

#### 2.5.6- Propriedades farmacocinéticas da PQ

É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal o pico da concentração plasmática ocorre entre 1 ou 2 horas após a administração, então começa o declínio, com uma meia vida de 3 a 6 horas. É largamente distribuída nos tecidos sanguíneos e rapidamente metabolizada no fígado. Seu maior metabolito é a carboxiprimaquina (CPQ) que pode se acumular no plasma em repetidas administrações. O efeito adverso mais importante é a anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD, pacientes podem apresentar náuseas, vômitos, dor de cabeça, febre alta, urina escura e insuficiência renal Em doses terapêuticas pode também ocorrer dor abdominal, se tomada com estomago vazio (WHO, 2010; BURGOINE et al, 2010).

A primaquina é geralmente bem absorvida e tem eliminação relativamente rápida, meia vida de 3.7 a 9.6h, é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP 1A2, CYP 2D6.. A via de biotransformação é importante para os efeitos tóxicos e terapêuticos, mas evidências recentes sugerem que o CYP2D6 desempenha um papel crucial dos metabolitos intermediários que proporcionam sua atividade antimalárica (JITTAMALA et al, 2015).

#### 2.5.7-. Carboxiprimaquina

É o principal metabólito formado no fígado, logo após a administração oral de PQ, possui atividade plasmodial, mas sua atividade antimalarial é considerada menor do que o fármaco de origem, se concentra no organismo alcançando picos de concentração plasmática após 04 horas de administração de PQ (KIM, 2004). Tem atividade hemolítica menor que o composto progenitor tem relativamente baixa eliminação, significa que se acumula durante dose diária, entretanto não tem consequências clínicas até em regimes curtos de altas doses (MOORE et al, 2014).

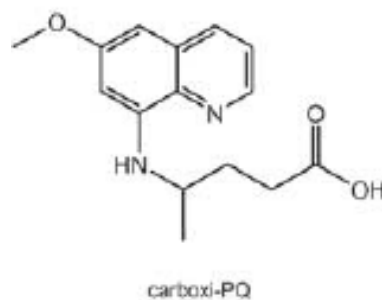


Figura 6- Formula da carboxiprimaquina  
Fonte: OMS, 2010

Tabela 2- Esquema de tratamento da malária *P. vivax* (esquema curto)

| Grupos Etários           | Drogas e Doses        |                       |          |                       |                       |          |                       |          |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                          | 1º dia                |                       |          | 2º e 3º dias          |                       |          | 4º e 7º dias          |          |
|                          | Cloroquina Comprimido | Primaquina comprimido |          | Cloroquina comprimido | Primaquina comprimido |          | Primaquina comprimido |          |
|                          |                       | Adulto                | Infantil |                       | Adulto                | Infantil | Adulto                | Infantil |
| Menor de 6 meses         | ¼                     | -                     | -        | ¼                     | -                     | -        | -                     | -        |
| 6 a 11 meses<br>5-9 kg   | ½                     | -                     | 1        | 1/4                   | -                     | 1        | -                     | 1/2      |
| 1 a 3 anos<br>10-14 kg   | 1                     | -                     | 2        | ½                     | -                     | 1        | -                     | 1        |
| 4 a 8 anos<br>15-24 kg   | 1                     | -                     | 2        | 1                     | -                     | 2        | -                     | 2        |
| 9 a 11 anos<br>25-34 kg  | 2                     | 1                     | -        | 2                     | 1                     | -        | 1                     | -        |
| 12 a 14 anos<br>35-49 kg | 3                     | 2                     | -        | 2                     | 2                     | -        | 1                     | -        |
| >=15 anos<br>>= 50 kg    | 4                     | 2                     | -        | 3                     | 2                     | -        | 2                     | -        |

FONTE:(BRASIL/MS/SVS, 2010).

## 2.6 Adesão ao Tratamento da Malária

O resultado de um tratamento farmacológico depende de diversos eventos, atores e condições de forma complexa e muitas vezes não previsível. A farmacoterapia é adequada na presença dos seguintes fatores: I- Quando o usuário obtém acesso aos medicamentos de acordo com suas necessidades de saúde e devidamente identificados; II- Quando compreende e tem capacidade de cumprir o regime terapêutico proposto, concorda e adere ao tratamento, assumindo uma postura ativa; III- Quando o medicamento é efetivo para alcançar os objetivos terapêuticos propostos; IV- Quando os problemas de saúde não se agravam com o uso de medicamento (CARRER et al, 2011).

A não adesão as terapias de drogas em caso de doenças crônicas como hipertensão arterial usualmente verificada pelo teste de Morisky-Gren-Levine é considerado um evento complexo multideterminado, associado com: baixo nível socioeconômico, regimes complexos de tratamento, insatisfação com os serviços de saúde. A relação entre o abandono ao tratamento, o conhecimento do paciente sobre a doença e o regime terapêutico tem sido reportado, afim de que os profissionais de saúde possam agir de forma mais eficiente pois o conhecimento é racional, e os pacientes não agem de acordo com esta premissa e a adesão envolve um processo multifatorial afetado pelo emocional, fatores sociais, biológicos e culturais. Para isso devem ser propostas e implantadas ações que atendam as reais necessidades dessa população, identificando os pacientes que não aderem, suas características e as razões que para que isso ocorra (DA SILVA BARRETO et al, 2014).

Atualmente as questões relevantes e prevalentes relacionadas ao uso inadequado do medicamento incluem: a polifarmácia, os erros de medicação, o não cumprimento de protocolos clínicos, a baixa efetividade de tratamentos, ocorrência de eventos adversos, automedicação, as discrepâncias terapêuticas nos diversos níveis assistenciais que o usuário transita e a baixa adesão ao tratamento. As principais causas de devolução de medicamentos são o vencimento do prazo de validade e a melhora espontânea do problema de saúde para qual a prescrição foi realizada, com conseqüente interrupção do tratamento (CARRER et al, 2011).

O tratamento rápido e eficaz da malária continua a ser um desafio para os programas de controle, a gestão dos casos é um dos pilares para o controle da doença com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade por meio de um rápido diagnóstico e a gestão eficaz dos episódios clínicos com os medicamentos antimaláricos (KHANTIKUL et al, 2009).

A adesão aos antimaláricos continua a ser um componente importante de controle da malária. A gestão dos casos e a capacidade das pessoas para seguir um determinado regime de tratamento tem sido estudada há algum tempo. o conhecimento da malária pode estar associado com a adesão a droga. São poucos os estudos sistemáticos sobre adesão dos pacientes aos antimaláricos, embora a resistência aos antimaláricos ainda não ter sido reportadas na Tailândia uma

avaliação precisa do comportamento da adesão foi necessária para que o tratamento fosse efetivo com resultados na promoção da saúde e melhora na adesão ao antimaláricos (KHANTIKUL et al, 2009).

Embora a eficácia dos antimaláricos seja comprovada ainda assim são frequentes as falhas de tratamento, resultantes principalmente da baixa adesão ao regime terapêutico proposto. As consequências da não adesão ao tratamento da malária incluem o desenvolvimento de resistência às drogas antimaláricas, a permanência das pessoas como fonte de transmissão, o controle inadequado da enfermidade e o aumento dos gastos com saúde (REINERS et al, 2013).

A adesão dos pacientes ao tratamento pode ser estimada por diversos métodos como o auto relato, contagem de medicamentos, monitorização eletrônica, medição das concentrações das drogas no sangue e urina e dados obtidos dos registros dos pacientes. Constata-se que a maioria dos autores utiliza mais de um procedimento para estimar a adesão dos pacientes ao tratamento da malária, estando o auto relato presente em todos os estudos. As boas orientações dos profissionais de saúde em relação ao uso dos medicamentos e seus efeitos também são considerados colaboradores para adesão (REINERS et al, 2013).

O propósito da medida de adesão não é apenas certificar se existe ou não adesão, mas também, verificar o cumprimento do regime terapêutico no combate e controle da doença, e na ocorrência de efeitos adversos (REINERS et al, 2013).

A inexistência, até o momento, de um único tratamento igualmente efetivo contra ambas as espécies de plasmódio mais prevalentes no Brasil (*P. vivax* e *P. falciparum*) e a dificuldade para, na maioria das vezes, diferenciar clinicamente a infecção por uma espécie ou por ambas simultaneamente, levaram à necessidade do estabelecimento do diagnóstico laboratorial específico para o tratamento adequado dos pacientes (BRASIL/MS/FUNASA/CENEPI, 2001).

A primaquina é o único hipnozoitocida disponível para malária por *P. vivax* e *P. malariae*, e altas doses de primaquina podem ser mais efetivas do que as doses padrão, contudo podem aumentar o risco de efeitos adversos, como desconforto gastrointestinal, principalmente quando tomada em jejum e causar hemólises em pessoas com deficiência de G6PD (PUKRITTAYAKAMEE et al, 2010).

Além de náuseas, vômitos, diarreias e dores abdominais outros sinais e sintomas podem ocorrer no decorrer do tratamento. As taxas de hematócrito devem ser medidas diariamente, durante e após tratamento com primaquina. Avaliação hematimétrica e testes bioquímicos devem ser realizados antes e no decorrer do tratamento (PUKRITTAYAKAMEE et al, 2010). Ressalte-se que os efeitos colaterais dos antimaláricos são os que mais contribuem para não adesão ao tratamento, a falta de orientações ou orientações incorretas sobre os medicamentos feitas pelos profissionais de saúde é um fator que se destaca como colaborador da não adesão dos pacientes a terapêutica da malária (REINERS et al,2013).



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1- GERAL

Avaliar o perfil de adesão ao tratamento de crianças com malária correlacionando com as concentrações plasmáticas de Primaquina e Carboxiprimaquina.

#### 3.2 – ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil sócio-econômico de crianças com malária vivax através dos seus cuidadores;
- Classificar os pacientes em uso de antimaláricos em aderentes e não aderentes.
- Determinar as concentrações plasmáticas de primaquina e seu principal metabólito carboxiprimaquina em crianças diagnosticadas com malária vivax após 07 dias.
- Comparar as concentrações de primaquina e seu metabólito entre os grupos de pacientes aderentes e não aderentes.

## 4 - CASUÍSTICA E MÉTODO

### 4.1-TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, descritivo, observacional e analítico, em crianças com malária vivax.

Como parte do projeto: Estudo da situação nutricional, estado cognitivo e da adesão ao tratamento medicamentoso em crianças e adultos com malária vivax no estado do Pará.

Período do estudo: dezembro a agosto de 2014.

### 4.2- LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada no Município de Anajás, localizado no Estado do Pará, situado em uma microrregião denominada Furos de Breves, Mesorregião Marajó (latitude -0,9832; longitude -49,9500 altitudes da sede do município, 10m). Com uma área de 6.921,71 Km<sup>2</sup>, distante da capital – Belém 167 km, uma população estimada em 27.385 habitantes em 2010 segundo o IBGE, com acesso principal pela via fluvial (SILVA, 2011).

Na Unidade de Referência em Endemias, onde os pacientes foram atendidos é uma instituição que oferece assistência diagnóstica e tratamento aos portadores de malária e treinamento aos profissionais de saúde para o controle da doença no município.

### 4.3- AMOSTRA

A amostra foi constituída por demanda espontânea de crianças de 1 a 16 anos, diagnosticadas com malária vivax, atendidas na Unidade de Referência em Endemias, no período de agosto a dezembro de 2014, no município de Anajás-Pa.

#### **4.2.1 – Critérios de inclusão:**

- Crianças de 1 a 16 anos, de ambos os gêneros, procedentes de área urbana, com diagnóstico de malária *vivax*, que ainda não tivessem iniciado o tratamento.
- Aceite e assinatura pelo cuidador do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, observando os aspectos éticos e legais da Resolução nº 466 /2012.

#### **4.2.2 – Critérios de exclusão:**

- Criança com sinais e/ou sintomas de malária grave ou que apresentem agravamento do caso no decorrer do estudo requerendo hospitalização;
- Crianças com alergia documentada aos antimaláricas em uso;
- Crianças com problemas cognitivos que impossibilitem os objetivos do projeto;
- Crianças em uso de antimaláricos nas três semanas anteriores a inclusão no estudo;
- Crianças procedentes de área rural.
- Crianças menores de 01 ano e maiores de 16 anos.

### **4.3- PROCEDIMENTOS**

#### **4.3.1 Relativos a Adesão ao tratamento**

Para estimar a adesão dos pacientes ao esquema proposto foi usado o instrumento de avaliação indireta desenvolvido por Morisky-Green adaptado para malária, respondidos pelos cuidadores das crianças (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

O Teste de Morisky-Green avalia as atitudes do paciente em relação ao tratamento, classificando-se como aderente o paciente que respondeu corretamente às quatro perguntas que compõem o instrumento. As perguntas realizadas neste teste foram: “Você já esqueceu de tomar seus remédios?”, “Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?”, “Quando se sente bem, você, às vezes, para de tomar seus remédios?”. Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o

remédio, você para de tomar?”. As respostas foram adaptadas através da escala de Likert; e foram atribuídas os seguintes valores: 1- Sempre, 2- Com frequência, 3- Às vezes, 4- Raramente, 5- Nunca. Classificando como Aderente os pacientes que responderam Raramente e Nunca e não Aderentes os que responderam: Sempre, Com Frequência e Às vezes (ALMEIDA, 2014).

A classificação dos indivíduos em aderente ou não aderente foi definida por meio de um ponto de corte na amostra, determinado pela seguinte equação:

$$Ponto\ de\ Corte = \frac{\sum_{el} TR}{n} - dp. (0,5)$$

Onde:

$\frac{\sum_{el} TR}{n}$  é a média aritmética do Total das Respostas da Escala de Likert;  $dp$  é o desvio padrão da média e (0,5) é a probabilidade de classificação em aderente ou não aderente. Indivíduos que atingiram valores maiores que o ponto de corte foram então classificados como aderentes ao tratamento (ALMEIDA, 2014).

#### **4.3.2 Relativos às variáveis socioeconômicas, demográficas e epidemiológicas.**

O formulário específico de coleta de dados foi elaborado com perguntas contendo a identificação completa dos pacientes, os dados socioeconômicos e demográficos, para se obter todas as informações necessárias das crianças incluídos no estudo (Apendice II).

#### **4.3.3- Coleta de sangue da gota espessa.**

Foi coletado mediante punção da polpa digital do dedo indicador previamente higienizado com álcool iodado, com lanceta estéril para confecção das lâminas de diagnóstico.

#### **4.3.4- Coleta de sangue venoso.**

Foi coletado 5ml de sangue venoso de vaso periférico em tubo a vácuo (Vacutainer<sup>®</sup>), com ácido etileno diamino tetracético EDTA para a realização dos exames de dosagem de primaquina e carboxiprimaquina.

#### 4.4- AVALIAÇÃO LABORATORIAL

##### 4.4.1- Diagnóstico específico da gota espessa e determinação da parasitemia.

As lâminas para diagnóstico da malária foram identificadas e a sua preparação para a coloração realizada segundo os procedimentos descritos no Basic Malaria Microscopy (OMS, 1991), usando-se coloração por Giemsa (pH de 7,2). As leituras das mesmas foram realizadas pelos técnicos em microscopia da Unidade de Epidemiologia de Anajás. As amostras coletadas, no momento da inclusão dos pacientes (D0) e nos dias de seguimento (D1 e D7) tiveram uma padronização de tamanho para aumentar a precisão da contagem, seguindo um manual atualizado como referência (WHO, 2010).

A parasitemia foi determinada pela contagem dos parasitos assexuados por 200 leucócitos e, no caso de menos de 10 parasitos identificados na leitura, a contagem dos mesmos prosseguia até 500 leucócitos. A determinação da fórmula parasitária levou em conta a quantificação de leucócitos de cada paciente (leucograma). Para o cálculo da parasitemia foi utilizada a seguinte fórmula (OPAS, 2004):

$$\text{Densidade parasitária / ml.} = \frac{\text{Número de parasitas contados} \times \text{contagem de leucócitos (5000)}}{\text{Número de leucócitos 200}}$$

Figura 7- Formula do cálculo da densidade parasitária

O exame da gota espessa de sangue será negativo quando, ao se examinar, no mínimo 300 campos da lamina, não se encontrar formas assexuadas de plasmódios.

Todas os exames de gota espessa foram examinadas por dois revisores. A densidade parasitária final foi a média das duas contagens. Caso os exames apresentassem resultados divergentes (diferença em densidade parasitária > 50%), as mesmas eram reexaminadas por um terceiro microscopista e a densidade

parasitária calculada, extraindo-se a média das contagens dos dois microscopistas concordantes.

#### **4.4.2 - Dosagem plasmática de primaquina e carboxiprimaquina.**

Parte do sangue venoso coletado em tubo com ácido EDTA foi impregnado em papel de filtro em círculos concêntricos contendo 100 $\mu$ L de sangue total para a determinação do nível plasmático da fração primaquina e carboxiprimaquina nos dias D0, D1, D7. A determinação de primaquina e carboxiprimaquina foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) após prévia separação e extração do analito, seguindo metodologia de Patchen et al (1983), com modificações. De maneira sucinta, o papel de filtro foi cortado em pequenas peças e transferidos para tubos de centrifuga de polipropileno de capacidade de 15 mL adicionado a 1,5 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1N. Os tubos de centrifuga foram levados para um agitador mecânico e submetidos a agitação por 20 minutos. A seguir, os tubos foram transferidos para banho de ultrassom, por uma hora. O papel de filtro retirado com auxílio de um palito de madeira e adicionou-se 0,5 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 2M, 100 $\mu$ l do padrão interno (quinidina 20ng/mL) e 6mL de metil terc butil eter. Novamente os tubos foram agitados por 15 minutos e centrifugados 2000 rpm por 15 minutos. A camada orgânica foi separada e evaporada em banho de água sob corrente de nitrogênio a 60°C. O resíduo foi ressuscitado com 100 $\mu$ l da fase móvel e colocado no frasco do injetor automático. O volume de injeção foi de 20  $\mu$ L.

A análise cromatográfica foi realizada em cromatógrafo líquido VARIAN<sup>®</sup> composto de módulo de bombeamento isocrático ProStart 300, injetor manual reodine com loop de 20 $\mu$ l, detector duplo canal Ultravioleta e Visível ProStar 220. A aquisição dos dados foi realizada em software Star Chromatography Workstation<sup>®</sup>. Foi empregada coluna X-terra<sup>®</sup>, RP18 com 5  $\mu$ m e 4.6 x 250 mm, pré-coluna VARIAM C18. A fase móvel foi composta por uma mistura isocrática de acetonitrila e solução aquosa de trietilamina 0,01 M (40:60, v/v) pH 11, ajustado com ácido ortofosfórico a 50%. A solução preparada foi submetida à filtração e degaseificação em ultrassom por 10 minutos antes do uso. O fluxo utilizado foi de 1,0 mL/min e comprimento de onda de 333 nm.

Para a elaboração da curva de calibração foi utilizado sangue de referência, obtidos a partir de diversas amostras oriundas do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará, coletadas de pacientes que relataram não estar fazendo uso de qualquer medicamento. A curva foi construída utilizando o sangue em papel de filtro previamente enriquecido com primaquina e carboxiprimaquina nas concentrações de 0,18 ng/mL a 2,25 µg/mL cada e submetidas ao procedimento de extração descrito acima (BRASIL/MS/FUNASA/CENEPI, 2001)

#### 4.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

As concentrações de PQ e CPQ foram expressas como mediana e desvio padrão ou como mediana e amplitude. Os dados categóricos foram comparados pelo Qui-quadrado. O teste “*t*” de *Student*, foi empregado para comparar as concentrações de PQ e CPQ de todos os pacientes entre os dias de estudo. A seguir os pacientes foram classificados em função da adesão ou não ao tratamento, e as concentrações de primaquina e carboxiprimaquina foram comparadas entre os grupos de aderentes e não aderentes em cada dia de estudo pelo teste U de *Mann-Whitney*.

Para realização das análises estatísticas foi utilizado o software Biostat 5.3. O nível de significância aceito foi de 5%.



#### 4.6 - ASPECTOS ÉTICOS

O estudo obedeceu à Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. do Conselho Nacional de Saúde, que normatiza as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Aos participantes do estudo foi solicitado a assinatura do Termo Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apendice I). A partir do TCLE assinado pelos participantes e após o resultado do exame positivo para malária *vivax*, iniciou-se a entrevista. Este projeto foi submetido a apreciação do Comitê de Ética da Universidade Federal do Pará, através da Plataforma Brasil, recebendo parecer favorável (Anexo III).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Perfil sócio demográficos dos pacientes.

Foram incluídas no período de agosto a dezembro de 2014, um total de 66 crianças com diagnóstico de malária por *P. vivax* residentes na cidade de Anajás. As características dos participantes estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição dos dados sócio demográficos das crianças com malária vivax e seus cuidadores\* em Anajás-PA no período de agosto a dez. de 2014.

| Descrição                 | Frequência | Percentual |
|---------------------------|------------|------------|
| Crianças                  | 66         | 100 %      |
| Sexo                      |            |            |
| Masculino                 | 45         | 68,2       |
| Feminino                  | 21         | 31,8       |
| Idade (anos)              | 66         | 100%       |
| 1-≤5 anos                 | 28         | 42,4       |
| 6≥-≤10 anos               | 17         | 25,8       |
| 11≥-≤16 anos              | 19         | 28,8       |
| Não informado             | 02         | 3,0        |
| Cuidador*                 | 66         | 100%       |
| Mãe                       | 58         | 87,9       |
| Pai                       | 03         | 4,5        |
| Avó                       | 05         | 7,6        |
| Escolaridade do cuidador  | 66         | 100%       |
| Ensino Fundamental Inc**  | 40         | 60,6       |
| Ensino médio Inc.         | 06         | 9,1        |
| Analfabeto.               | 12         | 18,2       |
| Não informado             | 08         | 12,1       |
| Renda da Família (SM) *** | 66         | 100%       |
| 1- -≤½ SM                 | 44         | 66,7       |
| 2- ≥½ SM -≤ 1 SM          | 15         | 22,7       |
| 3- ≥ 1 SM- ≤1½SM          | 01         | 1,5        |
| 4-≥1½- ≤2SM               | 0          | 0,0        |
| 5-≥2SM-≤ 2½SM             | 0          | 0,0        |
| 6-≥-2½SM -≤ 3 SM          | 02         | 3,0        |
| 7- Não informado          | 04         | 6,1        |

\*Pais ou responsáveis \*Incompleto \*\*\*SM= Salário mín.

As ocupações principais dos cuidadores informadas a maior foi dona de casa com 74,3%, porem atividades diversas foram citadas como: trabalhador rural, carpinteiro e agente de saúde pública, como mostra a tabela 4.

Tabela 4– Ocupações principais dos cuidadores das crianças com malária vivax e seus em Anajás no período de agosto a dez. de 2014.

| Ocupação                  | Frequência=66 | Percentual % |
|---------------------------|---------------|--------------|
| Dona de casa              | 49            | 74,3         |
| Empregada domestica       | 04            | 6,1          |
| Trabalhador Rural         | 04            | 6,1          |
| Vendedora                 | 02            | 3,0          |
| Carpinteiro               | 02            | 3,0          |
| Pintor                    | 01            | 1,5          |
| Carteiro                  | 01            | 1,5          |
| Garçom                    | 01            | 1,5          |
| Agente de Saúde           | 01            | 1,5          |
| Ajudante de Serviço Geral | 01            | 1,5          |

Considerando as medidas de prevenção da malária, grande parte dos entrevistados, 87,9% (n=58), não possuíam proteção de tela em suas residências. Outra medida de prevenção demonstradas na tabela 5, é o uso de mosquiteiro, esta proteção foi relatada como sendo utilizada por 69,7% (n= 46) dos cuidadores. O mosquiteiro com inseticida foi distribuído pela prefeitura e das famílias que usam mosquiteiro 78,3% (n= 36) usam o impregnado com inseticida, já 21,7% (n= 10) utilizam o mosquiteiro comum.

Tabela 5 – Medidas de prevenção nas casas das crianças com malária vivax, em Anajás-PA no período de Agosto a Dez. de 2014.

| Medida de prevenção       | Frequência=66 | Percentual=100% |
|---------------------------|---------------|-----------------|
| <b>Uso de Telas</b>       |               |                 |
| Casas sem tela            | 58            | 87,9            |
| Casas com tela            | 07            | 10,6            |
| Não informou              | 01            | 1,5             |
| <b>Uso de Mosquiteiro</b> |               |                 |
| Usa mosquiteiro           | 46            | 69,7            |
| Não usa mosquiteiro       | 17            | 25,7            |
| Usa inseticida            | 01            | 1,5             |
| Não respondeu             | 02            | 3,0%            |

As condições de saneamento básico envolveram a não existência de rede de esgoto em 92,4% dos domicílios. A origem da água para consumo humano foi citada por 33,3% dos cuidadores, ser proveniente de igarapé; o destino do lixo era realizado em sacos plásticos sem as práticas de reciclagem relatado pelos entrevistados o que pode ser visto na tabela 6.

Tabela 6– Condições de saneamento básico das crianças com malária vivax e seus cuidadores em Anajás-PA no período de Agosto a Dez. de 2014.

| Descrição                   | Percentual=100%   |
|-----------------------------|---|
| Possui rede de esgoto       | Sim 6,1 %<br>Não 92,4 %<br>Não declarou 1,5%  |
| Origem da água para consumo | Igarapé 39,4 %<br>Poço comum 33,3%<br>Poço artesiano 15,2 %<br>Rede geral 9,1 %<br>Outras fontes 1,5 %<br>Não declarou 1,5% |
| Acondicionamento do lixo    | Saco plástico 74,2 %<br>Recipientes sem tampa 9,1 %<br>Não acondicionam 10,6 %<br>Não declarou 6,1%                         |

O tempo decorrido entre os primeiros sinais e sintomas da malária vivax nas crianças até a busca de diagnóstico pelos cuidadores e início do tratamento na unidade de endemias do município estão disposta em dias na tabela 7 abaixo.

Tabela 7– Tempo decorrido do aparecimento dos primeiros sintomas da malária até o início do tratamento nas crianças com malária vivax em Anajás no período de Agosto a Dez. de 2014.

| Aparecimento dos sintomas e início de tratamento em dias. | Frequência=66 | Percentual |
|---|---------------|------------|
| 01 dia  | 09            | 13,6       |
| 02 dias   | 19            | 28,7       |
| 03 dias   | 15            | 22,7       |
| 04 dias   | 11            | 16,7       |
| 05 dias   | 02            | 3,1        |
| 06 dias   | 02            | 3,1        |
| 07 dias   | 01            | 1,5        |
| 15 dias   | 01            | 1,5        |
| 26 dias   | 01            | 1,5        |
| Não relataram   | 05            | 7,6        |

O diagnóstico foi feito pelo método da gota espessa, colhida das crianças após o preenchimento de ficha de notificação e controle, foram realizadas duas lâminas de cada paciente, ambas para diagnóstico sendo que uma se destinava ao envio para o Departamento de Controle de Qualidade no Laboratório Central de Saúde Pública do Pará (LACEN), em Belém. Na tabela 8 encontra-se a quantificação da parasitemia,

Tabela 8– Parasitemia das crianças com malária vivax em Anajás no período de agosto a dez. de 2014

| Parasitemia          | Crianças | Percentual |
|----------------------|----------|------------|
| +/2 (200-300)        | 04       | 6,1%       |
| + (301-500)          | 06       | 9,1%       |
| ++ (501-10.000)      | 33       | 50%        |
| +++ (10.001-100.000) | 18       | 27,2%      |
| ++++ (> 100.000)     | 0        | 0          |
| Não informado        | 05       | 7,6%       |
| TOTAL                | 66       | 100        |

Foi frequente o relato de episódios anteriores de malária o que pode ser observado na tabela 9, o principal agente causador foi o P, vivax 83,3% (n=55), o P,

*falciparum* acometeu 3,1% (n=02), nove cuidadores 13,6% não souberam responder qual o agente causador da malária.

A Febre, dor de cabeça e calafrios foram os principais sinais e sintomas relatados pelos cuidadores e os quais relacionaram a doença. Os medicamentos indicados para tratamento foram cloroquina e primaquina em dosagens padronizadas para crianças pelo Ministério da Saúde.

Tabela 9– Episódios anteriores da doença nas crianças com malária vivax em Anajás no período de agosto a dez. de 2014.

| Número de Episódios  | Crianças n=66 |
|----------------------|---------------|
| Nenhum episodio      | 05            |
| 01 Episódio          | 07            |
| 02 Episódios         | 11            |
| 03 Episódios         | 04            |
| 04 ou mais Episódios | 37            |
| Não relatou          | 02            |
| Total                | 66            |

A maioria dos pacientes incluídos no estudo fez relato que em algum momento já realizou tratamento completo para malária, mostrando conhecimento do protocolo, conforme demonstrado na tabela 7.

#### 5.2- Avaliação da adesão ao tratamento.

O teste de Morisky-Green que mede a avaliação indireta da adesão foi aplicado em escala de Likert em um total de 50 crianças, com a finalidade de classificar os pacientes. O valor máximo para cada pergunta foi de 20 pontos e o mínimo de 08, utilizando a fórmula  $[\bar{x} - (dpx0,5)]$ , obteve-se um intervalo a partir do qual se fez a classificação: a) pacientes aderentes, os que alcançaram resultados maior ou igual a ( $\geq 16$ ) nas quatro perguntas os quais foram 42 crianças e b) não aderentes para aqueles com resultados menores ou igual a ( $\leq 15$ ) sendo 08 crianças. A classificação (1,00) foi dada aos pacientes aderentes e (0,00) aos não aderentes que realizaram o teste de adesão (ALMEIDA, 2014). Em 16 crianças não foi possível aplicar o instrumento de avaliação para adesão por não terem retornado no D7.

A análise descritiva da distribuição das medidas das respostas (itens respondidos) na Escala de Likert estão apresentados na Tabela 10.

Tabela10- Análise descritiva da distribuição das medidas das respostas na Escala de Likert.

| Medidas          | n  | Min <sup>1</sup> | Max <sup>2</sup> | M <sup>3</sup> | dp <sup>4</sup> | Me <sup>5</sup> |
|------------------|----|------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Escala de Likert | 50 | 8,0              | 20,0             | 17,2           | 4,38            | 17,00           |

<sup>1</sup>Valor Mínimo; <sup>2</sup> Valor Máximo; <sup>3</sup>M: Média aritmética; <sup>4</sup>dp; Desvio padrão; <sup>5</sup>Me: Mediana. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2016.

Na tabela 11 estão descritas as frequências das respostas ao teste de indireto de adesão.

Tabela 11– Distribuição das respostas ao Teste de Morisky-Green das crianças com malária vivax em Anajás no período de agosto a dez. de 2014

| Perguntas   | Frequência n=66  |
|---|--|
| 1 <sup>a</sup> - Você já esqueceu de tomar seus remédios?   | 62,1% Nunca<br>10,6 % Raramente<br>3,1 % Às vezes<br>24,2 % Não relataram  |
| 2 <sup>a</sup> - Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?   | 48,5% Nunca<br>18,2 % Raramente<br>6,1 % Às vezes<br>1,5% Com frequência<br>1,5 % Sempre<br>24,2 % Não relataram |
| 3 <sup>a</sup> - Quando se sente bem, você às vezes para de tomar seus remédios?                              | 48,5 % Nunca<br>4,5 % Raramente<br>7,6% Às vezes<br>7,6 % Com frequência<br>7,6% Sempre<br>24,2% Não relataram   |
| 4 <sup>a</sup> -Pergunta. Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o remédio, você para de tomar?" | 46,9% Nunca<br>3,1 % Raramente<br>10,6% Às vezes<br>3,1 %Com frequência<br>12,1% Sempre<br>24,2 % Não relataram  |

### 5.3- Avaliação das concentrações de Primaquina e Carboxiprimaquina.

#### 5.3.1- Tamanho da amostra.

As concentrações plasmáticas que foram possíveis se determinar no equipamento HPLC de amostras coletadas das crianças classificadas como aderentes e não aderentes foram no total de 47 de PQ, incluindo D1 e D7 e 20 para a carboxiprimaquina, também incluindo D1 e D7 muitas amostras não puderam ser detectadas pelo equipamento, o que comprometeu o tamanho amostral.

A tabela 12 evidencia as concentrações médias de PQ e de seu metabólito CPQ das crianças classificadas no teste de Morisky. A análise pelo teste t (student) nos dias D1 e D7 entre as concentrações de PQ, mostra que não apresentou diferença significativa ( $t=0,753$ ;  $p=0,04551$ ), resultados semelhantes foram obtidos comparando-se as concentrações de carboxiprimaquina também entre D1 e D7 ( $t=-1.309$ ;  $p=0,196$ ).

Tabela 12– Concentrações médias de Primaquina (PQ) e Carboxiprimaquina (CPQ), e suas relações no D1 e D7 das crianças com malária vivax em Anajás no período de agosto a dez. de 2014.

| PQ (ng/ml) $\bar{x} \pm dp$             |                    | CPQ(ng/ml) $\bar{x} \pm dp$                    |                   |
|---|--------------------|--|-------------------|
| D1 (n=17)                               | D7 (n=30)          | D1 (n=21)                                      | D7 (n=28)         |
| 125 ( $\pm 47.14$ )                     | 136 ( $\pm 48.3$ ) | 326 ( $\pm 251$ )                              | 430 ( $\pm 293$ ) |
| Primaquina ( $t= 0.753$ ; $p=0.4551$ ); |                    | Carboxiprimaquina ( $t= -1.309$ ; $p=0.196$ ). |                   |

As análises estatísticas das concentrações do fármaco PQ dos pacientes estão demonstradas na tabela 13. Observando as relações entre as concentrações, percebe-se que não houve diferença significativa nas concentrações entre pacientes aderentes e não aderentes em D7 ( $U= 41,50$ ;  $p= 0,1427$ ). Quando comparadas as concentrações de Primaquina (PQD7AD e PQD1AD) os resultados mostram igualmente que não houve diferença significativa nas concentrações de Primaquina em pacientes aderentes nos D1 e D7 ( $U=120,5$ ;  $p=0,858$ ).



Tabela 13– Concentrações médias de primaquina (PQ) de aderentes e não aderentes e suas relações em D1 e D7 das crianças com malária vivax em Anajás no período de agosto a dez. de 2014.

| Pacientes     | Primaquina |                 |                   |    |                 |                   |         |
|---------------|------------|-----------------|-------------------|----|-----------------|-------------------|---------|
|               | N          | D1              |                   | n  | D7              |                   | p-valor |
|               |            | Mediana (ng/ml) | Amplitude (ng/ml) |    | Mediana (ng/ml) | Amplitude (ng/ml) |         |
| Aderentes     | 15         | 102             | 91-277            | 24 | 115             | 96-319            | 0,858   |
| Não Aderentes | 02         | 153             | 122-185           | 05 | 145             | 99-197            |         |
| p-valor       |            |                 |                   |    | 0,1427          |                   |         |

O teste de Mann-Whitney demonstrou quando se comparou as concentrações de (CPQD7AD e CPQD7NA) não se observou diferença significativa ( $U= 44$ ;  $p=0.1090$ ). Porém, resultado diferente foi demonstrado na comparação das concentrações de carboxiprimaquina no (CPQD7AD e CPQD1AD) desta vez foi observou diferença significativa ( $U=138$ ;  $p= 0,0317$ ), tabela 14.

Tabela 14– Concentrações médias de carboxiprimaquina (CPQ) em aderentes e não aderentes e suas relações em D1 e D7 das crianças com malária vivax em Anajás no período de agosto a dez. de 2014.

| Pacientes     | Carboxiprimaquina |                 |                   |    |                 |                   |         |
|---------------|-------------------|-----------------|-------------------|----|-----------------|-------------------|---------|
|               | N                 | D1              |                   | n  | D7              |                   | p-valor |
|               |                   | Mediana (ng/ml) | Amplitude (ng/ml) |    | Mediana (ng/ml) | Amplitude (ng/ml) |         |
| Aderentes     | 19                | 271             | 38-980            | 22 | 470             | 43-1201           | 0,0317  |
| Não Aderentes | 02                | 485             | 197-773           | 06 | 187             | 74-973            |         |
| p-valor       |                   |                 |                   |    | 0.1090          |                   |         |

## 6- DISCUSSÃO

A malária representa um enorme desafio econômico e social dado o número elevado de casos. A doença é constantemente associada a pobreza, pois a condição econômica das populações em risco tem provado ser um grande desafio aos programas de controle e erradicação em diversos países (FORERO *et al*, 2014). A barreira para o controle da malária vivax em países onde é endêmica se dá pela habilidade do parasita as recaídas decorrentes dos hipnozoítas adormecidos. Repetidas infecções contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade (MOORE, 2014).

A cura radical tem sido dificultada por diversos fatores como a indução de hemólise pela primaquina, em pacientes com deficiência de G6PD e efeitos gastrintestinais relacionados as doses de PQ, bem como tratamentos de longa duração, os quais estão associados a baixa adesão, uma vez que a dose total em vez da exposição ao fármaco é o que determina a eficácia da cura radical da malária vivax. Os achados dos estudos em adultos sugerem que o regime de 07 dias de 1.0 mg/kg diariamente pode ser bem tolerado e efetivo inclusive em crianças (MOORE, 2014).

Foi evidenciado que o cuidador principal das crianças era a mãe (87,9%), a maioria das crianças era do sexo masculino cerca de (68,2%), a faixa etária mais atingida (42,4%), ficou no intervalo um a cinco anos, a baixa escolaridade do cuidador foi demonstrada com (60,6%) do total no ensino fundamental, já a renda mensal familiar (66,72%) ficou abaixo de meio salário mínimo. A ocupação principal dos responsáveis foi dona de casa (74,3%) outras estratégias de subsistência incluíram trabalho assalariado e agricultura, dados semelhantes foram evidenciados nos estudos de Grietens (2010), benefícios sociais fizeram parte dos relatos de composição de renda das famílias.

Sabe-se que alta percentagem da população residente em áreas de médio risco de transmissão tem ensino fundamental (FORERO *et al*,2014). Corroborando com os dados do estudo, Yadav e colaboradores (2014) relataram que na Índia a maior incidência de casos, foi reportada em populações que recebiam menos de 2.000INR (32,14\$).

A maioria das famílias do estudo (87,9%), não usava tela em seus domicílios como medida de prevenção e apesar do relato do uso de mosquiteiro pelas crianças com malária ter atingido o índice de (69,7%) a frequência diária do seu uso é importante. Os dados obtidos são reforçados pelo estudo de Yadav et al (2014), onde mostra que em áreas como em Laos (Índia) o uso de mosquiteiro, foi associado com a alta incidência de malária, em áreas onde pessoas que não usavam regularmente a proteção, foram comparados com aqueles que usavam mosquiteiro diariamente.

A presença de lago ou água parada ao redor da casa constituem reservatórios dos anofelinos, e tem sido significativamente associada a malária *P. vivax* (FORERO et al, 2014). O nível de saneamento básico na região foi baixo, envolveu a não existência de rede de esgoto em 92,4% dos domicílio, a coleta de lixo em sacos plásticos (74,2%) sem medidas de reciclagem. Da mesma forma os entrevistados relataram que usavam a água do rio (39,4%), para suas necessidades sem tratamento adequado, condições estas semelhantes ao estudo de Grietens (2010).

A febre foi relatada como o principal sintoma da malária nas crianças, corroborando com o estudo de Khantikul, (2009), onde, relata que os sintomas relacionados a malária são febre, dor de cabeça e calafrio e populações que vivem em áreas propensas á malária, geralmente são bem informadas sobre os sinais e sintomas da doença. Neste estudo os pacientes (50%) apresentaram a parasitemia considerada média.

O tempo entre os primeiros sintomas e a busca ao tratamento foi de dois dias, atingindo o percentual de (28,7%). Das sessenta e seis crianças do estudo a maioria, ou seja, trinta e sete apresentaram de quatro ou mais episódios de malária. Neste estudo (82,2%) fizeram tratamentos anteriores, dados similares a estes foram encontrados no estudo de Gritens, (20010), ambos estudos foram também realizados em regiões da Amazônia consideradas endêmicas para a malária vivax.

A correlação do perfil sócio econômico do estudo, com a adesão ao regime de tratamento e os achados nos estudos de Khantikul, (2009), os dados demonstram que fatores demográficos como raça, sexo, experiência educacional, inteligência, estado civil, situação ocupacional, renda, origem étnica ou cultural, não foram

considerados preditores da adesão, somente aqueles que tinham ocupações relacionadas com silviculturas foram mais propensos a aderir ao tratamento dos que não eram envolvidos com tais atividades.

O percentual alto de tratamento anteriores observado no estudo corrobora o fato de não ser um tratamento novo. As respostas dos instrumentos de adesão mostraram taxa de adesão de 84%, índice altos também foram alcançados na região em estudo realizado anteriormente (ALMEIDA, 2014). As análises e comparação entre os testes semelhante ao estudo de Fonseca e colaboradores (2011) mostraram a prevalência da adesão ao tratamento da malária *vivax* no município de Anajás.

A comparação entre as concentrações de PQ nos dias D1 e D7 não apresentou diferença significativa, o que se justifica pela não acumulação e meia vida reduzida da Primaquina no organismo (KIM, 2004). Em relação a carboxiprimaquina entre D1 e D7 não houve diferença significativa ( $p=0.196$ ) apesar de se reconhecer que a carboxiprimaquina se concentra no organismo e tem meia vida maior (KIM, 2004). As concentrações médias de CPQ foram maiores em D7, porém, o tamanho amostral não permitiu caracterizar a significância estatística.

Não houveram diferenças significativas quando se comparou as concentrações de Primaquina entre aderentes e não aderentes em D7 e D1 ( $p=0,1427$ ), justificado pelo tamanho amostral, quanto pela ausência de acúmulo significativo da PQ no organismo humano. Dados semelhantes foram obtidos para as concentrações de CPQ, cujos teores entre aderentes e não aderentes foram semelhantes. O tamanho amostral, provavelmente, foi o responsável por esses achados, uma vez que quando foram comparadas as concentrações de CPQ entre pacientes aderentes em D1 e D7, foi observada diferença significativa ( $p=0,0317$ ), indicando o acúmulo de CPQ, o acúmulo deste metabólito é reforçado nos estudos de Kim, (2004) e Morre (2014).

Os intervalos das concentrações de Primaquina do estudo se assemelharam ao estudo de Moore (2014) quando analisadas em concentrações plasmáticas em crianças. Entretanto quando analisadas as concentrações de carboxiprimaquina do presente estudo foram significativamente inferiores àquelas relatadas pelo

pesquisador. Uma provável diferença inter-racial, previamente reportada por KIM et al (2004) pode justificar este achado do estudo.

Não foi possível validar o método indireto com o método direto de referência do estudo (determinação da concentração plasmática) em decorrência do tamanho amostral; entretanto, observa-se que através de comparações é possível observar uma relação direta entre os aderentes, pois o acúmulo da CPQ em pacientes aderentes que foi utilizado desde a primeira tomada até o último dia de tratamento foi detectado nas análises pelo método direto, o que evidencia o uso do medicamento antimalárico.

## 7- CONCLUSÃO

A malária por *P. vivax* na região está relacionada às condições de sócio econômicas entre elas: o nível educacional, ocupação renda, condições de moradia, saneamento básico e o uso de mosquiteiro.

A ocorrência de episódios anteriores da doença foi elevada no estudo.

A maior parte das crianças foi considerada aderente (84%) e não aderentes (16%) ao tratamento antimalárico.

Foi possível realizar a determinação das concentrações dos fármacos Primaquina e Carboxiprimaquina em HPLC e através dos picos de concentrações dos cromatogramas e pode-se afirmar que as crianças utilizaram o medicamento antimalárico, apesar das diferenças de concentrações e o número reduzido de amostras.

A Primaquina não se acumulou nas concentrações plasmáticas nos pacientes aderentes e não aderentes, sendo a média em D1= 125ng/ml e D7=136ng/ml sem diferença significativa.

Houve acúmulo do metabólito Carboxiprimaquina em concentrações plasmáticas no D7 (430ng/ml) quando comparados com D1 (326ng/ml), apesar de não ter apresentado diferença significativa, em função do tamanho amostral, em pacientes aderentes pelo método direto de adesão.

## 8- REFERÊNCIAS

ALECRIM, M.G. **Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo Plasmodium vivax, Manaus – AM.** Tese (Doutorado), Universidade de Brasília, Brasília, 2000.

ALECRIM M.G.; ALECRIM. W.; MACEDO. V. Plasmodium vivax resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon Region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 32, n.1, p. 67-68, jan./fev.1999.

ALMEIDA, E.D.; RODRIGUES, L.C.S.; VIEIRA, J.L.F. Estimates of adherence to treatment of vivax malária. **Malaria Journal**, Londres, UK, v.13, n. 321, p. 2-6, 2014.

ANDRADE, J.G.; ANDRADE, A.L.S.S; ARAUJO, E.S.O. Ensaio clínico aleatório duplo cego com cloroquina em dose alta para tratamento da malária por Plasmodium falciparum no Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 467-473, 1992.

ANTINORI, S.; GALIMBERTI, L.; CORBELLINO, M. Biology of Human Malaria Plasmodia Including *Plasmodium Knowlesi*. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Milão, ITA, v.4, n.1, 2012.

BAIRD, J.K.; CANETA-MIGUEL. E.; MASBAR. S. et al. Survey of resistance to chloroquine of falciparum and vivax malaria in Palawan, the Philippines. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, USA, v. 90, n.4, p. 413–414, 1996.

BAIRD, J.K. Chloroquine resistance in Plasmodium vivax. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, USA, v.48, n. 11, p. 4075–4083, 2004.

BAIRD, J.K. et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by Plasmodium vivax: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Rockville Pike, USA, v.6, n. 56, p. 621-626, 1997.

BERNAN, J. Toxicity of commonly-used antimalarial. **Revista Travel Medicine and Infectious Disease**, Bethesda MD, USA, v. 3-4, n. 2, p. 171-184. 2004.

BLAIR, S. et al. Clinical and Laboratorial findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 1, n.45, p. 29-34. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Terapêutica da Malária**. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Assessoria de Descentralização e Controle de Endemias. **Manual de Terapêutica da Malária**. 6. ed. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação geral do Programa Nacional de Controle da Malária. Núcleo de Comunicação. **Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil**. 1. ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. Núcleo de Comunicação. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 44, n.1, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Assessoria de Descentralização e Controle de Endemias. Centro Nacional de Epidemiologia. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6 ed. Brasília, 2005.

BURGOINE, K. L.; BANCONE, G.; NOSTEN, F. The reality of using primaquine. **Malaria Journal**, Londres, UK, v. 9, 2010.

CARRER, C.J; OTUK, M.F; SOLER. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Revista Pan Amazônica Saúde**, Ananindeua, v.2, n.3, p. 41-49, 2011.



CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Schema of the Life Cycle of Malaria.** Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>>. Acesso em: 24 abr. 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Department of Health and Human Services. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/>>. Acesso em: set. 2015.

CHOTIVANICH, K.T. et al. Characteristics of *Plasmodium vivax*-infected erythrocyte rosettes. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Rockville Pike, USA, v.59, n.1, p.73-6, jul. 1998.

CRUZ, L. R. et al. Malária in South América: a drug Discovery perspective. **Malária Journal**, Londres, UK, v.12, n.168, maio, 2013.

DA SILVA BARRETO, M.; REINERS, A. A. O.; MARCON, S. S. knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy 1. In: **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.22, n. 3, p.491-8, 2014.

FARMACOPÉIA Brasileira. 3. ed. São Paulo: Andrei Editora, 1977. 1213 p.

FERNANDO, D.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, S. Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. **Malaria Journal**, Londres, UK, v. 10, n. 351, dez. 2011.

FERRARONI, J.J. Malária falciparum resistente a cloroquina e ao Fansidar tratada com minociclina. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, BR, v.17, n.4, p. 328-31, 1983.

FOLEY, M; TILLEY, L. Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance. **International Journal for Parasitology**, Australian, AUS, v.27, n. 2, p. 231-40, fev. 1997.

FORERO, D. A. et al. Knowledge, attitudes and practices of malaria in Colombia. In: **Malaria Journal**. v.13, n.165, p. 2-10, 2014.

FRANÇA, Tanos C. C.; SANTOS, Marta G. dos.; FIGUEROA-VILLAR, José D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia, **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p.1271-1278. 2008.

GARNHAM, P.C.C. Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In:-----. **Malaria: principles and practice of malariology**. v.1, London, UK: Churchill Livinstone, 1988. p. 61-96.

GARG, M. et al. Vivax malaria resistant to chloroquine: case reports from Bombay. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Índia, IND, v. 6, n.89, p. 656–657, dez.1995.

GILLES, H. Malaria parasites. In: GILLES, H. Worrell D, Bruce-Chwatt's. **Essential Malariology**. 3. ed. London, UK: Edward Arnold publishers, 1998. p.12-34.

GRIETENS, K. P.; SOTO, V.; Erhart, A. et al. Adherence to 7-Day Primaquine Treatment for the Radical Cure of *P. vivax* in the Peruvian Amazon. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Rockville Pike, USA, v.82, n.6, p.1017-1023, Jun. 2010.

GUZMÁN, V.; CARMONA-FONSECA, J. El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos. **Revista Panamericana Salud Publica**, Medellín, CO, v.19, n.1, p. 9-22, 2006.

HOLMBERG, M.F; BERGQUIST, Y.; TERMOND, E.; NYBERG, B.D. The single dose kinetics of chloroquine and its major metabolite de desethylchloroquine in healthy subjects. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Nijmegen, Holland, v. 26, p. 521-530, 1983.

JITTAMALA, P. et al. Pharmacokinetic Interactions between Primaquine and Pyronaridine-Artesunate in Healthy Adult Thai Subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, USA, v.59, n.1, p.505-513, jan. 2015.

KHANTIKUL, N.; BUTRAPORN, P.; KIM, H. S.; LEEMINGSAWAT, S.; TEMPONGKO, M. S. B.; SUONKERD, W. Adherence to antimalarial drug therapy

among vivax malaria patients in Northern Thailand. In: **Journal of health, population and nutrition**, v. 27, n. 1, p.4-13, 2009.

KIM, Y.; KUH, H.; KIM, M.; KIM, Y.; CHUNG, W.; KIM, S.; KANG, M. Pharmacokinetics of Primaquine and Carboxyprimaquine in Korean Patients with Vivax Malaria. **Archives of Pharmacal Research**, New York, USA, v. 27, n. 5, p. 576-580, fev. 2004.

KRISHNA, S; WHITE, N.J. Pharmacokinetics of Quinine, Chloroquine and Amodiaquine. Clinical Implications. **Clinical Pharmacokinetic**, Londres, UK, v.30, n.4, p. 263-299, abr.1996.

KROTOSKI, W. Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Carville, USA, v.1, n. 79, p. 1-11, jan. 1985.

LIMA, T.M; MEINERS, M.M.M.A; SOLER, ORENZIO. Perfil de Adesão ao tratamento de pacientes hipertensos. **Revista Pan Amazônica da Saúde**, Ananindeua-PA, v.2, n. 1, p. 113-120, 2010.

LOPEZ-ANTUNANO, F.J. **Malaria diagnosis**. Genebra, CH: World Health Organization, 1990.

MENDIS, K, SINA, B.J; MARCHESINI, P; CARTER, R. The Negleted Burden of Plasmodium vivax malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Rockville Pike, USA, v. n. p. 97-106, 2001. Suplemento 64: 1, 2.

MOORE B.R.; SALMAN, S.; BENJAMIN, J. et al. Pharmacokinetic Properties of Single-Dose Primaquine in Papua New Guinean Children: Feasibility of Abbreviated High-Dose Regimens for Radical Cure of Vivax Malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, USA, v.1 n.58 p.432-439, 2014.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. **Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence.** *Medical care*, v. 24, n. 1, p. 67-74, 1986.

NOEDL, H.; WONGSRICHANALAI, C.; WERNSDORFER, W.H. Malaria drug-sensitivity testing: new assays, news perspectives. **Trends in Parasitology**, Vienna, AUT, v. 4, n.19, 2003. 75 p. 2003.

ORGANIZACIÓMN PAN-AMERICANA DE LA SAÚDE (OPAS). **Normas de protocolos genéricos para la eficacia de la cloroquina para el tratamiento de la malaria causada pelo *P. vivax*.** Washington, USA, Organización Pan-Americana da la Saúde, 2004.

PATCHEN L.C. et al. Analysis of filter-paper-absorbed, finger-stick blood samples for chloroquine and its major metabolite using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal of Chromathography**, Atlanta, USA, v.1, n.278, p.81-9, nov. 1983.

PICKARD. A. L.; WONGSRICHANALAI. C.; PURFIELD. A.; KAMWENDO. D.; EMERY. K.; ZALEWSKI. C.; MESHNICK. S. R. Resistance to Antimalarials in Southeast Asia and Genetic Polymorphisms in *pfmdr1*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, USA, v. 4, n.8, p. 2418-2423, 2003.

PINTO, A. Y. N.; AZEVEDO, C.H.; SILVA, J. B.; SOUZA, J. M. Cloroquina em dose simples no tratamento da malária por Plasmodium vivax na Amazônia brasileira. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.6, n. 45, p. 327-331, 2003.

PRICE, R.N.; TJITRA, E.; GUERRA, C. A.; YEUNG, S.; WHITE, N. J.; ANSTEY, N. M. *Vivax Malária*: neglected and not benign. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Darwin, AU, v.77, n.6 p. 79-87, dez. 2007.

PUKRITTAYAKAMEE, S. et al. Therapeutic Responses to Different Antimalarial Drugs in Vivax Malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, USA, v.6, n. 44, p. 1680-1685, dez. 2000.

PUKRITTAYAKAMEE. S. et al. A comparasion of two short-course primaquine regimens for the treatment and radical cure of the plasmodium vivax malaria in Thailand. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Rockville Pike, USA, v.4, n. 82, p. 542-547, abr. 2010.

RAY, S. et al. Clinicopathological Analysis and Multipronged Quantitative Proteomics Reveal Oxidative Stress and Cytoskeletal Proteins as Possible Markers for Severe Vivax Malaria. **Scientific reports**, v. 6, 2016.

ROGERSON, S. J.; CARTER, R. Severe vivax malaria: newly recognised or rediscovered?. **PLoS Med**, v. 5, n. 6, p. e136, 2008.

RIECKMANN, K.H.; DAVIS, D. R.; HUTTON, D. C. **Plasmodium vivax resistance to chloroquine?** Rockville Pike, USA, v.8673, n. 2, p. 1183-4, nov. 1989.

RUEBUSH, I.I. et .al. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax malaria in Peru. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Rockville Pike, USA, v.5, n. 69, p. 548-552, nov. 2003.

REINERS A.O; BILO, A.B; AZEVEDO, B.S; FONTES, R.C.F; FERREIRA, C.J; SOUZA, R.G.G. Estudo Sobre a Adesão ao Tratamento da Malária. **Enfermería Global**: revista eletrônica trimestral de enfermagem, Murcia, ESP, n. 32, p. 288-303, out. 2013.

SILVA, V.L.C; **Primeiro boletim epidemiológico sobre a malária no município de Anajás, Ilha do Marajó**, PA, p 18, 2011.

SCHUURKAMP, G.J. et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, UK, v. 86, n. 2, p. 121-122, abr.1992.

SHARMA, A; EAPEN, A; SUBBARAO, S. K. Purification and characterization of a hemoglobin degrading aspartic protease from the parasite *Plasmodium vivax*, **Journal Biochemical**, Rockville Pike, USA, v.138, n.1, p. 71-78, jul. 2005.

SIMÕES, F.S.F. et al. Choloquine-restant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, USA, v.13, n. 7. july 2007.

TADEI, W.P; THATCHER, B.D. Malaria vectors in the Brazilian Amazon: Anopheles and the *subgenerus Nyssorhynchus*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, 2000. v. 42, n.2, p. 87- 94. mar./abr. 2000.

THAN, M. et al. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, UK, v. 89, n.3, p. 307-308, May/June.1995.

TJITRA, E. et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. **PLoS Med**, v. 5, n. 6, p. e128, 2008.

TRACY, J.W; WEBSTER, L.T.Jr. Fármacos usados no tratamento das protozoonoses – Malária. In.: Goodman, S.L.; Gilman, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogman, 2002. cap. 40, p. 709-713.

VALE, N.; MOREIRA, R.; GOMES, P. Quimioterapia da malária um século de desenvolvimento de antimaláricos. In: **Rev. Química**, Lisboa, PT, v. 99, p. 57-69, 2005.

VENTURA, A.M.R.S. et.al. Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescente: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Jornal de pediatria**, Belém, v. 75, n. 3, p. 187-194, 1999.

WARRELL, D.A. Clinical features of malaria. In: Gilles, H.; Warrell, D.; BRUCE-CHWATT's (Edit.). **Essential Malariology**. 3. ed. London, UK: Edward Arnold publishers, 1998. p. 35-45.

WHITE, N.J. Antimalarial drug resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, Rockville Pike, USA, v. 8, n. 113, p. 1084-1092, apr. 2004.

WORLD Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Severe and Complicated Malaria. **Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, UK, v. 84, p. 1-65, 1990. Supplement. 2.

WORLD Health Organization. Roll Back Malaria. Unicef. **World Malaria, 2005**. Disponível em: < [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43213/1/9241593199\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43213/1/9241593199_eng.pdf) >. Acesso em: 02 de maio de 2015.

WORLD Health Organization. **Basic Malaria Microscopy**, 2. ed. 2010. Disponível em: <[whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547826\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547826_eng.pdf)> Acesso em: 26 de Maio 2015.

WORLD Health Organization. **Guidelines for the treatment of Malaria 2010**. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2010.pdf>>. Acesso em: 07 de set. 2014.

WORLD Health Organization. **The World Malaria Report**. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <<http://rbm.who.int/wmr2012/>>. Acesso em: 07 de set. 2014.

YADAV. et al. Socio-economic determinants for malaria transmission risk in an endemic primary health centre in Assam, India. **Infectious Diseases of Poverty**, Rockville Pike, USA, v.3. n.19, June. 2014.

YONEMITSU, K.; KOREEDA, A.; KIBAYSHI, K.; NG'WALALI, P.; MBONDE, M.; KITINYA, J.; TSUNENARI, S. HPLC: analysis of anti-malaria agent, chloroquine in blood and tissue from forensic autopsy cases in Tanzania. **Legal Medicine**, Rockville Pike, USA, v.7, n.2, p. 113-116, Mar. 2005.

## ANEXOS

### APENDICE I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UTILIZADO COM PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO.

**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO:** Estudo da Situação Nutricional, Estado Cognitivo e da Adesão ao Tratamento Medicamentoso em Crianças e Adultos com Malária Vivax no Estado do Pará.

O senhor (a) ou o seu filho (no caso de criança) está sendo convidado (a) como voluntário (a) para participar da pesquisa “**ESTUDO DA SITUAÇÃO NUTRICIONAL, ESTADO COGNITIVO E DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM CRIANÇAS E ADULTOS COM MALÁRIA VIVAX NO ESTADO DO PARÁ**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Marcieni Ataíde de Andrade, da Universidade Federal do Pará.

#### **Informamos as seguintes questões:**

**Objetivo da Pesquisa:** Estudar as características sociodemográficas, marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicos e de adesão ao tratamento em adultos e crianças com malária por *Plasmodium vivax*, visando estabelecer diretrizes de vigilância e saúde.

**Participação e forma de acompanhamento:** responder às perguntas e permitir que sejam feitos exames clínicos, de fezes, de sangue, cognitivos, tomada de peso, altura, pregas cutâneas e gordura corporal no dia do diagnóstico, 8º dia, 15º dia e 29º dia. A aceitação em participar do estudo é de sua livre e espontânea vontade, podendo interromper a entrevista ou qualquer procedimento a qualquer momento, não lhe causando nenhum problema com a instituição ou com a pesquisadora que está realizando o estudo.

**Riscos:** Os riscos serão mínimos para a integridade física e mental dos participantes.

**Benefícios:** As informações obtidas permitirão melhorar o atendimento das pessoas acometidas com malária.

**Privacidade:** Os dados individuais serão confidenciais, enquanto os resultados coletivos – onde não são citadas as pessoas – serão utilizados em benefício da comunidade.

**Contato com os pesquisadores:** Estaremos à disposição para esclarecer dúvidas e prestar maiores informações, caso seja necessário, através do telefone 3201- 6852 ou na Universidade Federal do Pará - Centro de Ciências da Saúde, na Av. Generalíssimo Deodoro, Praça Camilo Salgado, nº 1- Umarizal. Belém, 2013.

---

ASSINATURA DA PESQUISADORA RESPONSÁVEL

Nome: Marcieni Ataíde de Andrade

Endereço: Av. Almirante Barroso, 2683/4693 F. Guilhonn II, Alm. J casa 3B, SOUZA

Telefone residencial: (91) 8879-1968 Comercial: 3201-6852/3201-8075

#### **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre a mesma, assim como dos seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa e/ou permito a participação da criança sob a minha responsabilidade na pesquisa. Belém, 2013.

---

ASSINATURA DO ENTREVISTADO OU DO RESPONSÁVEL

### APENDICE II



## QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

## Protocolo Malária

**IDENTIFICAÇÃO, DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS**

- 1 Data da Entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2 Estado (Unidade da Federação): \_\_\_\_  
 3 Município: \_\_\_\_  
 4 Nome da pessoa entrevistada:  
 5 Sexo:  1. Masculino  2. Feminino  
 6 O Sr (a) ou a criança teve malária nos últimos 30 dias?  1. Sim  2. Não

**Se SIM, agradecer a participação do paciente e EXCLUIR da Pesquisa**

**DADOS DA CRIANÇA**

- 7 Parentesco do(a) entrevistado (a) com a criança:  Pai  Mãe  Tio(a)  Avô/avó  outro \_\_\_\_  
 8 Responsável pelo domicílio onde mora a criança:  Pai  Mãe  Tio(a)  Avô/avó  outro \_\_\_\_  
 9 Nome da Criança: \_\_\_\_  
 10 Sexo:  1. Masculino  2. Feminino  
 11 Data do nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade em meses: \_\_\_\_  
 12 Cor da criança:  1 - Branca  2 - Parda/mulata/morena  3 - Negra/Preta  4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana)  5 - Indígena  
 13 Nome da mãe da criança \_\_\_\_  
 14 Cuidador (a) da criança:  1. Mãe  2. Pai  3. Tia  4. Tio  5. Avó/avô  7. Outros \_\_\_\_  
 15 Qual a ocupação atual do **responsável pelo domicílio** onde mora a criança? \_\_\_\_  
 16 Ocupação da mãe da criança: \_\_\_\_  
 17 Ocupação do Pai da criança: \_\_\_\_  
 18 Idade da mãe da criança (em anos) \_\_\_\_  
 19 Cor da mãe:  1 - Branca  2 - Parda/mulata/morena  3 - Negra/Preta  4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana)  5 - Indígena  
 20 Idade do Pai da criança (em anos) \_\_\_\_  
 21 Cor do pai:  1 - Branca  2 - Parda/mulata/morena  3 - Negra/Preta  4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana)  5 - Indígena  
 22 A criança frequenta escola ou creche?  1. Sim  2. Não  
 23 Se SIM, frequente:  1. Todos os dias  2. Três vezes/semana  3. Às vezes  
 24 Caso a frequência não seja "Todos os dias", perguntar o porquê \_\_\_\_  
 25 Qual a série que a criança está frequentando atualmente?  

| ENSINO FUNDAMENTAL |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

| ENSINO MÉDIO |   |   |
|--------------|---|---|
| 1            | 2 | 3 |

| CRECHE |     |
|--------|-----|
| 1      | 2   |
| Sim    | Não |

26 Como se desloca para a escola:  1. Andando  2. Motocicleta  3. Bicicleta  4. Canoa  5. Cavalos  6. Outros \_\_\_\_  
 27 Tempo de deslocamento: \_\_\_\_  
 28 Escolaridade da mãe da criança (último ano concluído):  

| ENSINO FUNDAMENTAL |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

| ENSINO MÉDIO |   |   |
|--------------|---|---|
| 1            | 2 | 3 |

| SUPERIOR |        |
|----------|--------|
| 1        | 2      |
| Completo | incomp |

|     |
|-----|
| SEM |
| 0   |

29 Escolaridade do pai da criança (em anos concluídos):  

| ENSINO FUNDAMENTAL |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

| ENSINO MÉDIO |   |   |
|--------------|---|---|
| 1            | 2 | 3 |

| SUPERIOR |        |
|----------|--------|
| 1        | 2      |
| Completo | incomp |

|     |
|-----|
| SEM |
| 0   |

29 Escolaridade do cuidador (a) da criança (em anos concluídos): Não registrar se for a mãe.  

| ENSINO FUNDAMENTAL |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

| ENSINO MÉDIO |   |   |
|--------------|---|---|
| 1            | 2 | 3 |

| SUPERIOR |         |
|----------|---------|
| 1        | 2       |
| Completo | incompl |

|     |
|-----|
| SEM |
| 0   |

30 Situação conjugal da mãe da criança:  1. Solteira  2. União estável  3. União não estável

**DADOS DO ADULTO**

- 31 Sexo:  1. Masculino  2. Feminino  
 32 Data do nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 33 Cor da pele:  1 - Branca  2 - Parda/mulata/morena  3 – Negra/Preta  4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana)  5 – Indígena  
 34 Escolaridade (último ano concluído)
- | ENSINO FUNDAMENTAL |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
- | ENSINO MÉDIO |   |   |
|--------------|---|---|
| 1            | 2 | 3 |
- | SUPERIOR |        |
|----------|--------|
| 1        | 2      |
| Completo | incomp |
- | SEM |
|-----|
| 0   |

- 35 Qual a ocupação atual? \_\_\_\_\_  
 36 Renda mensal? \_\_\_\_\_  
 37 Qual a ocupação dos membros da família?

Membro/Ocupação/Renda mensal

- M1 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M2 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M3 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M4 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M5 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M6 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M7 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M8 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_  
 M9 \_\_\_\_\_/(\_\_\_\_) R\$ \_\_\_\_\_

1. Desempregado (a) sem fonte de renda
2. Desempregado (a) com fonte de renda
3. Estudante
4. Pescador (a), roceiro (a), artesão (a)
5. Empregado (a) com carteira assinada
6. Empregado (a) sem carteira assinada
7. Autônomo
8. Dona de casa
9. Outros \_\_\_\_\_
88. Não se aplica
99. Não sabe/não respondeu

- 38 É beneficiário do Programa Bolsa Família?  1. Sim  2. Não  
 39 Se SIM, quanto recebe do Programa? R\$ \_\_\_\_\_  
 40 É Beneficiário de outros Programas?  1. Sim  2. Não  
 41 Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ e quanto recebe desse Programa? R\$ \_\_\_\_\_  
 42 Quantas pessoas moram na casa? \_\_\_\_\_ Quantos adultos? \_\_\_\_\_ Quantas crianças até 12 anos? \_\_\_\_\_  
 43 Condições de Moradia:  1. Própria  2. Alugada  2. Parentes  3. Favor  4. Outros \_\_\_\_\_  
 44 Qual o número de cômodos da sua casa? \_\_\_\_\_  
 45 Quantos destes cômodos são utilizados como dormitório? \_\_\_\_\_  
 46 Sua casa é telada?  1. Sim  2. Não  
 47 Na sua casa tem Luz Elétrica?  1. Sim  2. Não  
 48 Rede de esgotamento sanitário?  1. Sim  2. Não  
 49 Esgoto a céu aberto na vizinhança?  1. Sim  2. Não  
 50 De onde vem a água para o consumo?  
 1. Rede Geral  2. Poço artesiano  3. Poço comum  4. Rio/Igarapé  5. Outros \_\_\_\_\_  
 51 A água de beber é tratada?  1. Sim  2. Não  
 52 Tratamento da água:  
 1. Filtrada  2. Coada  3. Fervida  4. Hipoclorito  5. Não trata  6. Outros \_\_\_\_\_  
 53 Tem sanitário?  1. Sim  2. Não  
 54 Tipo de fossa?  1. Biológica  2. Negra (Rudimentar)  3. a céu aberto  
 55 Como é acondicionado o lixo?  
 1. Recipiente com tampa  2. Recipiente sem tampa  3. Saco plástico  4. Não acondiciona  
 56 Como é feita a coleta de lixo?  
 1. Coleta pública regular  2. Coleta pública esporádica  1. Queimado/enterrado  2. terreno baldio/córrego/rio/mangue

**DADOS EPIDEMIOLÓGICOS**

- 57 Quantas malárias o Sr. ou Sra. ou a criança já teve?  1. nenhuma  2. uma  3. duas  4. três  5. quatro e mais vezes  
 58 Quando foi a última malária? \_\_\_\_/\_\_\_\_ (mês/ano)  
 59 Qual o tipo?  1. vivax  2. falciparum  3. Outros \_\_\_\_\_  1. não sabe  
 60 Fez tratamento completo?  1. Sim  2. Não  
 61 Teve diagnóstico de anemia nos últimos 6 meses?  1. Sim  2. Não

- 62 Faz tratamento para anemia?  1. Sim  2. Não
- 63 Qual é o tratamento ?  1. Medicamentoso  2. Transfusão  3. Outros \_\_\_\_\_
- 64 Faz tratamento com ferro ?  1. Sim  2. Não Por quanto tempo ? \_\_\_\_\_ (em dias)
- 65 Teve outras doenças concomitantes com a malária ?  1. Sim  2. Não
- 66 Em caso de SIM, quais ? (especificar) \_\_\_\_\_
- 67 Já teve outras doenças anteriores à malária?  1. Sim  2. Não
- 68 Se SIM, quais? (especificar) \_\_\_\_\_
- 69 O sr. ou Sra. sabe como a malária é transmitida?  1. Sim  2. Não  3. foi informado  4. foi informado, mas não acreditou
- 70 Se SIM, como a malária é transmitida? \_\_\_\_\_
- 71 O (A) Sr. (a) ou a criança usam medidas profiláticas como:
1. mosquiteiro  2. inseticida  3. antimaláricos  4. outras medidas, quais \_\_\_\_\_
5. Não usa
- 72 No caso de usar mosquiteiro, este é:  1. Comum  2. Impregnado
- 73 Qual a queixa principal? \_\_\_\_\_
- 74 Tempo da doença, em dias: \_\_\_\_\_
- 75 Resultado do exame:
1. P. vivax  2. P. Falciparum  3. P. falciparum + P. vivax  4. outros
- Parasitemia: \_\_\_\_\_

#### ACOMPANHAMENTO DOS SINAIS E SINTOMAS (EXAME FÍSICO)

- 76 Evolução dos sinais e sintomas (exame físico)

|                        | D0 | D1 | D2 | D3 | D4 | D7 | D14 | D28 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|
| Febre                  |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Calafrio               |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Cefaléia               |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Astenia                |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Anorexia               |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Dor abdominal          |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Diarréia/ disenteria   |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Vômitos                |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Colúria (urina escura) |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Olhos amarelos         |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Palidez palmar         |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Palidez da conjuntiva  |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Icterícia              |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Hepatomegalia          |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Esplenomegalia         |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Temperatura axilar     |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Tosse                  |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Sensação falta de ar   |    |    |    |    |    |    |     |     |
| Outros                 |    |    |    |    |    |    |     |     |

#### ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO

- 77
- | Data início do Tratamento | Medicamentos Prescritos | Dosagem |
|---------------------------|-------------------------|---------|
| __/__/__                  |                         |         |
|                           |                         |         |
|                           |                         |         |
|                           |                         |         |

- 78 Evolução dos exames laboratoriais e medicação

| Dia | Data     | Parasitemia | Tomou corretamente o medicamento? | Quantas vezes/dias? | Algum Sintoma novo? | Qual (is)? |
|-----|----------|-------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|------------|
| 0   | __/__/__ |             |                                   |                     |                     |            |

|    |          |  |  |  |  |
|----|----------|--|--|--|--|
| 1  | __/__/__ |  |  |  |  |
| 2  | __/__/__ |  |  |  |  |
| 3  | __/__/__ |  |  |  |  |
| 4  | __/__/__ |  |  |  |  |
| 5  | __/__/__ |  |  |  |  |
| 7  | __/__/__ |  |  |  |  |
| 14 | __/__/__ |  |  |  |  |
| 21 | __/__/__ |  |  |  |  |
| 28 | __/__/__ |  |  |  |  |

79 Apresentou reação adversa?  1. Sim  2. Não Qual (is)? \_\_\_\_\_

80 Usa outros medicamentos ?

81 Quais? \_\_\_\_\_

A malária é uma doença para a toda a vida?  1. Sim  2. Não

A malária pode ser controlada com dieta e/ou remédios?  1. Sim  2. Não

Cite dois ou mais órgãos afetados pela malária? \_\_\_\_\_

A maioria dos pacientes tem dificuldades para tomar seus comprimidos. Você tem dificuldades de tomar todos os seus?

1. Sim  2. Não

Neste ultimo mês quantas vezes você esqueceu de tomar o seu remédio? ( ) Vez(es)

Você já se esqueceu de tomar seus remédios?  1. Sempre  2. Com frequência  3. Às vezes

4. Raramente  5. Nunca

Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?  1. Sempre  2. Com frequência  3. Às vezes

4. Raramente  5. Nunca

Quando você se sente bem você para de tomar os seus remédios?  1. Sempre  2. Com frequência

3. Às vezes  4. Raramente  5. Nunca

Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o remédio, você para de tomar?  1. Sempre  2. Com frequência

3. Às vezes  4. Raramente  5. Nunca

82 Presença de parasitas no exame parasitológico de fezes?  1. Sim  2. Não

83 Se si, Quais parasitas? \_\_\_\_\_

#### ACOMPANHAMENTO DA ANTROPOMETRIA

| 84 | Dados antropométricos:   | D0   | D7    | D14   | D28   |
|----|--------------------------|--|-------|-------|-------|
|    | Peso em Kg               | P1: _____<br>P2: _____   | _____ | _____ | _____ |
|    |                          | OBS: <input type="checkbox"/> 1- edemaciada <input type="checkbox"/> 2 - agitada |       |       |       |
|    | Comprimento/altura em cm | A1: _____<br>A2: _____   | _____ | _____ | _____ |
|    |                          | OBS: <input type="checkbox"/> 1- agitada   |       |       |       |
|    | DCT                      | 1: _____<br>2: _____   | _____ | _____ | _____ |
|    | DCSE                     | 1: _____<br>2: _____   | _____ | _____ | _____ |
|    | Massa gorda              |  |       |       |       |
|    | Massa magra              |  |       |       |       |

85 Acompanhamento dos Exames Bioquímicos

|                  | D0 | D7 | D14 | D28 |
|------------------|----|----|-----|-----|
| Colesterol Total |    |    |     |     |
| LDL              |    |    |     |     |
| HDL              |    |    |     |     |
| VLDL             |    |    |     |     |
| Triglicerídeos   |    |    |     |     |
| Glicose          |    |    |     |     |

|               |  |  |  |  |
|---------------|--|--|--|--|
| Hemácias      |  |  |  |  |
| Hemoglobina   |  |  |  |  |
| Hematócrito   |  |  |  |  |
| VCM           |  |  |  |  |
| HCM           |  |  |  |  |
| CHCM          |  |  |  |  |
| RDW           |  |  |  |  |
| Reticulócitos |  |  |  |  |
| Plaquetas     |  |  |  |  |

**Nome do entrevistador:**

ANEXO III  
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

|   |
|---|
| <p><b>INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ - ICS/</b></p>    |
| <b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>   |
| <b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>   |
| <p><b>Título da Pesquisa:</b> ESTUDO DA SITUAÇÃO NUTRICIONAL, ESTADO COGNITIVO E DA ADEÇÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM CRIANÇAS E ADULTOS COM MALÁRIA VIVAX NO ESTADO DO PARÁ</p> <p><b>Pesquisador:</b> MARCIENI ATAIDE DE ANDRADE</p> <p><b>Área Temática:</b></p> <p><b>Versão:</b> 2</p> <p><b>CAAE:</b> 07199612.0.0000.0018</p> <p><b>Instituição Proponente:</b> Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA</p> <p><b>Patrocinador Principal:</b> Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA</p>  |
| <b>DADOS DO PARECER</b>   |
| <p><b>Número do Parecer:</b> 231.593</p> <p><b>Data da Relatoria:</b> 30/04/2013</p>  |
| <p><b>Apresentação do Projeto:</b></p> <p>Malária é reconhecida como grave problema de saúde pública no mundo. Ocorre em populações que vivem em condições precárias de habitação e de trabalho<sup>1</sup>. No Brasil, em 2008, dos casos registrados no país, 99,9% foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal, concentrando-se em seis estados entre os quais o Pará, sendo o <i>Plasmodium vivax</i> a espécie causadora de quase 90% dos casos na região endêmica<sup>2</sup>. Este projeto visa estudar características sociodemográficas e marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicos e de adesão ao tratamento em crianças e adultos com malária por <i>P. vivax</i>, visando estabelecer diretrizes de vigilância e saúde. Trata-se de estudo epidemiológico prospectivo analítico, no período de 24 meses. A população será constituída de crianças e adultos. O estudo com crianças será realizado com grupo controle: (1) crianças com diagnóstico de malária por <i>P. vivax</i>, no período do estudo, residentes na cidade de Anajás-PA, área considerada de alta endemicidade, no Estado; (2) crianças saudáveis, residentes na cidade de Belém-PA, área não endêmica. As crianças serão pareadas em relação ao sexo e idade. Para a coleta dos dados será utilizado protocolo de atendimento estruturado, pré-codificado. Os indivíduos com malária serão acompanhados num período de 28 dias.</p> <p>Serão realizados exames clínicos, parasitológicos, bioquímicos, cognitivos e avaliação nutricional</p> |
| <p><b>Endereço:</b> Rua Augusto Cordeiro nº 31-Sl do ICS 13 - 2º and.<br/> <b>Bairro:</b> Campus Universitário do Guamá <b>CEP:</b> 66.075-110<br/> <b>UF:</b> PA <b>Município:</b> BELEM<br/> <b>Telefone:</b> (91)3201-7735 <b>Fax:</b> (91)3201-9026 <b>E-mail:</b> cepcos@ufpa.br</p>   |
|    |
| Página 01 de 04   |

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer 201/202

nos dias do diagnóstico (D0), 8º dia (D7), 15º dia (D14) e 29º dia (D28) após o início do tratamento. Serão coletadas amostras de 10 ml de sangue venoso, após um período de 12 horas em jejum para determinação do perfil lipídico, glicose, eletrograma e contagem de reticulócitos. Para a avaliação antropométrica, serão coletados o peso,

estatura, e dobras cutâneas tricipital e subescapular conforme normas propostas por Lohman e cols.3 A gordura corporal será calculada pelas dobras cutâneas e por Bioimpedância. O estado nutricional será avaliado por meio da estatura para idade, peso e Índice de Massa Corporal, parâmetros preconizados pela Organização Mundial de Saúde4. Para o registro de consumo alimentar serão utilizados questionários de frequência

de alimentos, de acordo com o padrão dietético da população de estudo, cujas frequências de consumo serão perguntadas à família, além do método recordatório de 24 hs. Para a determinação da concentração plasmática da primaquina e da cloroquina será empregada a cromatografia líquida de alta eficiência. O diagnóstico da malária e a estimativa da parasitemia será determinado por exame da gota espessa. A capacidade cognitiva, aquisição de aprendizagem e de vínculos socioafetivos, será avaliada por meio da aplicação do teste Wechsler Intelligence Scale for Children-III, apenas em crianças. A adesão ao tratamento medicamentoso será avaliada pelos testes de Monick Green e Batalla. A partir dos dados obtidos haverá geração de conhecimentos e de indicadores para ações de vigilância sanitária na região amazônica, áreas de grande endemicidade.

**Objetivo da Pesquisa:**

Estudar características sociodemográficas, marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicas e de adesão ao tratamento em adultos e crianças com malária por Plasmodium vivax, visando estabelecer diretrizes de vigilância e saúde.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não detectamos risco para os indivíduos, sujeitos deste projeto que pretende gerar conhecimento para entender, prevenir e propor ações voltadas a saúde da criança e do adulto em um problema de saúde pública na região amazônica; A pesquisa será realizada sem a coleta dos nomes dos pacientes, nem serão utilizados fotos ou outros dispositivos que possam identificar cada indivíduo, mantendo suas identidades preservadas. Os pacientes deverão permitir que o pesquisador que o atendeu preencha um formulário com os dados relativos à doença e condutas no tratamento proposto. Desta forma, não há de maneira alguma prejuízo para o paciente objeto da pesquisa, nem violação das normas e regulamentações da CONEP/MS. Anteriormente ao início

Endereço: Rua Augusto Cordeiro nº 01-S do ICS 13 - 2º and.  
Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
UF: PA Município: BELÉM  
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepsos@ufpa.br

Figura 02 de 04

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 201.582

da pesquisa, será informado ao paciente e/ou seu responsável sobre a pesquisa esclarecendo qualquer informação e do momento de desistência durante a entrevista.

**Benefícios:**

Os resultados gerados proporcionarão dados atualizados e inéditos sobre as características sociodemográficas, marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicas e de adesão ao tratamento de crianças e adultos acometidos por malária vivax no município de Anajás, o que possibilitará a inserção do mesmo de maneira mais eficaz e efetiva no planejamento e implementação de políticas públicas no âmbito Estadual e Municipal, bem como, avaliações com vistas ao aperfeiçoamento das ações desenvolvidas na atenção primária à saúde. Assim, a pesquisa se propõe verificar a correlação entre a massa corporal e a concentração da primaquina e cloroquina em adultos e crianças com malária P. vivax, verificando a concentração terapêutica dos fármacos na corrente sanguínea e a eficácia do tratamento para malária.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto apresenta metodologia e critérios bem definidos. Sem implicações éticas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados estão de acordo com a Resolução 196/96 do CDNS/MS.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto. Este é nosso parecer, SMJ.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: Rua Augusto Correa nº 01-Sit do ICS 13 - 2º and.  
 Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
 UF: PA Município: BELEM  
 Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: ceposs@ufpa.br



INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação de Parecer: 281.293

BELEM, 02 de Maio de 2013

Assinado por:  
Wallace Raimundo Araujo dos Santos  
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-Sí do ICS 13 - 2º and.  
Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
UF: PA Município: BELEM  
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: ceps@ufpa.br

Página 02 de 03

## ANEXO IV

## ESCALA DE LIKERT

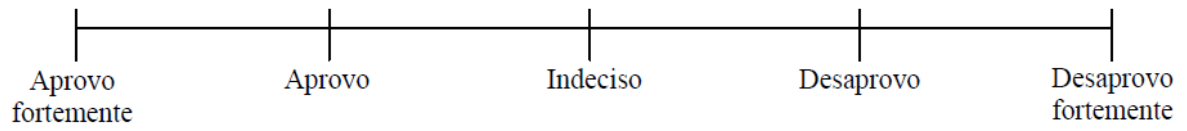
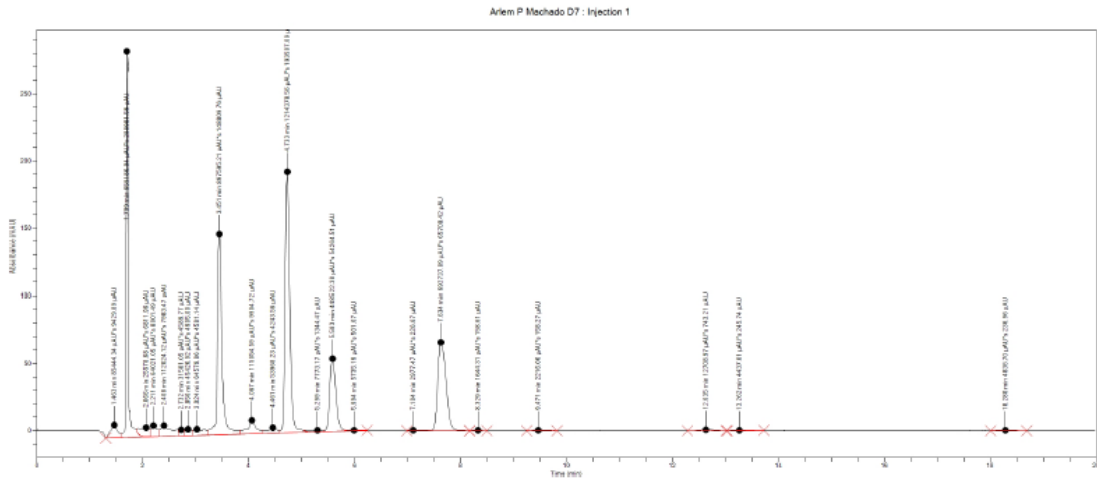


Figura 02: Modelo de escala desenvolvido por Likert (1932)  
Fonte: Likert (1932)

ANEXO V  
CROMATOGRAMA

Sample Report - Single Channel

|                       |                        |                  |             |
|-----------------------|------------------------|------------------|-------------|
| Sample Name           | Arlem P Machado D7     |                  |             |
| Batch Group/Name      | novo/carboxiprimaquina |                  |             |
| Acquisition Method    | carboxiprimaquina      |                  |             |
| Processing Method     | carboxiprimaquina      |                  |             |
| Instrument Name       | HPLC PDA               | Channel Name     | 254:5:395:5 |
| Vial Number           | 1                      | Injection Number | 1           |
| Operator              | Toxicologia            | Chromera Version | 4.1.0.6386  |
| Acquisition Date/Time | 9/24/2015 7:04:16 AM   |                  |             |



### Sample Report - Single Channel

| Peak #       | RT (min) | Component Name | Area        | Height    | BL | Final Amount | Units |
|--------------|----------|----------------|-------------|-----------|----|--------------|-------|
| 1            | 1.463    |                | 85,444.3    | 9,429.9   | BV |              |       |
| 2            | 1.709    |                | 659,186.0   | 288,981.6 | VE |              |       |
| 3            | 2.066    |                | 25,578.7    | 6,812.0   | EV |              |       |
| 4            | 2.211    |                | 64,021.1    | 8,001.5   | VV |              |       |
| 5            | 2.408    |                | 112,024.1   | 7,983.5   | VV |              |       |
| 6            | 2.732    |                | 31,501.1    | 4,589.8   | VV |              |       |
| 7            | 2.856    |                | 45,426.9    | 4,905.0   | VV |              |       |
| 8            | 3.024    |                | 64,579.9    | 4,581.1   | VV |              |       |
| 9            | 3.451    |                | 897,595.2   | 148,809.8 | VV |              |       |
| 10           | 4.067    |                | 115,054.6   | 9,904.7   | VV |              |       |
| 11           | 4.461    |                | 53,968.2    | 4,243.6   | VV |              |       |
| 12           | 4.733    |                | 1,214,378.6 | 193,507.1 | VE |              |       |
| 13           | 5.299    |                | 7,773.2     | 1,344.5   | EV |              |       |
| 14           | 5.583    |                | 448,522.4   | 54,264.5  | VE |              |       |
| 15           | 5.994    |                | 5,735.2     | 501.7     | EB |              |       |
| 16           | 7.104    |                | 2,977.5     | 226.7     | BV |              |       |
| 17           | 7.634    |                | 692,737.9   | 65,708.4  | VB |              |       |
| 18           | 8.329    |                | 1,644.3     | 158.6     | BB |              |       |
| 19           | 9.471    |                | 2,216.1     | 158.3     | BB |              |       |
| 20           | 12.635   |                | 12,709.0    | 743.2     | BB |              |       |
| 21           | 13.262   |                | 4,437.0     | 245.7     | BB |              |       |
| 22           | 18.280   |                | 4,836.7     | 237.0     | BB |              |       |
| <b>Total</b> |          |                | 4,552,347.8 |           |    |              |       |