



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

EDUARDO DIAS ALMEIDA

**ESTIMATIVA DA NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO DA
MALÁRIA EM ÁREA ENDÊMICA NO MARAJÓ
ESTADO DO PARÁ**

BELÉM – PARÁ

2014

EDUARDO DIAS ALMEIDA

**ESTIMATIVA DA NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA EM ÁREA
ENDÊMICA NO MARAJÓ ESTADO DO PARÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.
Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

BELÉM – PARÁ

2014



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

EDUARDO DIAS ALMEIDA

**ESTIMATIVA DA NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA EM ÁREA
ENDÊMICA NO MARAJÓ ESTADO DO PARÁ**

Tese de Doutorado apresentada para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Aprovada em: ___/___/_____

Conceito: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira
Orientador - NMT/UFPA

Prof. Dr. Givago da Silva Souza
Membro Titular – NMT/UFPA

Prof. Dr. Carlos Augusto Lima Barros
Membro Titular – ICS/ UFPA

Prof^a. Dr^a. Cristiane do Socorro Ferraz Maia
Membro Titular – ICS/ UFPA

Prof^a. Dr^a. Maria Fani Dolabela
Membro Titular – ICS/ UFPA

Aos meus pais, Aluizio dos Santos Almeida
(*in memorian*) e Mary Conceição Dias
Almeida pela oportunidade que me
concederam de chegar até aqui.

À minha esposa e filha, Crislene e Melissa,
pelo companheirismo e paciência.

Aos meus irmãos, Jaime, Marcos e Aluizio
Jr., pelo incentivo e confiança.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me permitido não deixar ser pai, provedor e amante da minha família, por ter me permitido não deixar de ser educador. Obrigado pelo conhecimento a mim compartilhado durante o desenvolvimento desta Tese.

À Universidade Federal do Pará, ao Instituto de Ciências da Saúde e à Faculdade de Farmácia pela oportunidade de crescimento acadêmico e científico.

Ao Núcleo de Medicina Tropical e ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da UFPA, pela oportunidade de crescimento profissional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira, pelo direcionamento no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Luiz Carlos de Souza Rodrigues e a Maria V. Viana Benaim “Preta”, pelo profissionalismo e importante colaboração na coleta de material biológico em Anajás.

Aos colegas de trabalho que colaboraram no Laboratório de Toxicologia da UFPA: Amanda Gabryelle N. C. Melo, Ana Tereza A. C. Chaves, Heliana Huet de Bacelar, Marcela N. R. de Castro, Shirlene Cabral da Silva e Stefania de M. A. Lucena.

Aos pacientes que contribuíram, ao aceitar participar desta pesquisa.

Ao pesquisador e gestor Luiz Farias dos Santos, representando os profissionais de saúde de Anajás, que colaboraram para tornar possível a realização desta pesquisa.

“Melhorar ou aumentar o conhecimento não significa necessariamente resultar em mudanças nas percepções ou comportamentos das pessoas”

Spino *et al.*, 1997.

RESUMO

A associação de Cloroquina (CQ) e Primaquina (PQ) é utilizada como tratamento de primeira linha para malária causada por *Plasmodium vivax* no Brasil. A falha terapêutica desta associação é reconhecida e mundialmente relatada. De natureza multifatorial, envolve variáveis relacionadas ao hospedeiro, ao vetor e ao agente etiológico. Dentre estas, a adesão ao tratamento é fundamental para estabelecer a eficácia e efetividade dos antimaláricos, pois o comportamento de não adesão tende a aumentar as taxas de recorrência parasitária e favorecer a emergência de cepas resistentes aos antimaláricos. Apesar da elevada incidência de malária por *P. vivax* na Amazônia brasileira, poucos estudos avaliaram a adesão ao tratamento e fatores comportamentais e ambientais determinantes. Este estudo objetivou estimar a taxa de não adesão ao tratamento da malária por *P. vivax* no município de Anajás, PA. Efetuou-se o levantamento de dados sociodemográficos (idade, procedência, gênero) e estudos observacionais acerca da percepção da população local sobre a doença e seu tratamento. A seguir, validou-se um instrumento de medida de não adesão ao tratamento em diferentes métricas, com base no estudo de Morisky *et al.* (1986), com a adição de um item relativo a auto replicação das doses para aplicação nos pacientes com malária por *P. vivax*. Por fim, propôs-se um modelo de avaliação da não adesão, com base no monitoramento terapêutico dos parâmetros farmacocinéticos da CQ, considerando diferentes cenários de não adesão. Os resultados mostraram que a doença ocorre em ambos os sexos e a maioria dos casos são provenientes de zona rural. Os fatores de risco como gênero, procedência, parasitemia na admissão ao tratamento e faixa etária não exerceram impacto significativo sobre as taxas de não adesão. Entretanto, o abandono do tratamento ao se sentir melhor, pela necessidade de retorno as atividades laborais, ou pior, pelas reações adversas da CQ, foram os comportamentos determinantes para não adesão ao regime terapêutico pleno. O instrumento para medida da não adesão, composto por cinco itens apresentou parâmetros de validação satisfatórios, em especial na escala de Likert em sua forma dicotomizada, que estimou a não adesão ao regime terapêutico em 33,3%. Após construção e validação do modelo farmacocinético mono compartimental por regressão não linear e avaliação de diversos cenários para não adesão, verificou-se que a perda de duas doses consecutivas, sem reposição foi considerada o único cenário que pode alterar significativamente os parâmetros farmacocinéticos da CQ e interferir na resposta terapêutica.

Palavras-chave: Malária. Não adesão. Escala de Likert. Monitoramento terapêutico.

ABSTRACT

The association of Chloroquine (CQ) and Primaquine (PQ) is used as first-line treatment for malaria caused by *Plasmodium vivax* in Brazil. Treatment failure of this association is recognized worldwide and frequently reported. Multifactorial, involving related to the host, the vector and the etiological agent variables. Among these, treatment adherence is critical to establish the efficacy and effectiveness of antimalarial drugs, because the behavior of non-compliance tends to increase the rates of parasite recurrence and foster the emergence of strains resistant to antimalarial drugs. Despite the high incidence of *P. vivax* malaria in the Brazilian Amazon basin, few studies have evaluated treatment adherence and behavioral factors and environmental determinants. This study aimed to estimate the rate of non-adherence to treatment of *P. vivax* malaria in the municipality of Anajás, PA. We conducted a survey of demographic data (age, location, gender) and observational studies on the perception of the local population about the disease and its treatment. Then become a validated instrument to measure non-adherence to treatment in different metrics, based on the study by Morisky *et al.* (1986), with the addition of an item on the self-replication of doses for use in patients with *P. vivax* malaria. Finally, we proposed an evaluation model of non-adherence based on therapeutic drug monitoring of pharmacokinetic parameters of CQ, considering different scenarios of noncompliance. The results showed that the disease occurs in both sexes and in most cases are from rural areas. Risk factors such as gender, origin, parasitaemia at admission to treatment and age had no significant impact on rates of nonadherence. However, the abandonment of treatment to feel better, the need to return to work, or worse activities, the adverse effects of CQ, were the key behaviors for non-compliance to full treatment regimen. The instrument for measuring non-adherence, consisting of five items presented satisfactory validation parameters, in particular in its Likert scale dichotomized so that estimated non-adherence to the therapeutic regimen in 33.3%. After construction and validation of the mono-compartmental pharmacokinetic model by non-linear regression and evaluation of various scenarios for non-adherence, it is found that the loss of two consecutive doses without replacement was regarded as the only scenario that can significantly change the pharmacokinetic parameters and CK interfere with the therapeutic response.

Keywords: Malaria. Nonadherence. Likert scale. Therapeutic monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Atividade dos antimaláricos nas diferentes fases do ciclo de vida do <i>Plasmodium vivax</i> . Fonte: adaptada de BAIRD, (2009).	27
Figura 2. Estrutura química da Cloroquina. Fonte: STAINES; KRISHNA (2012).	28
Figura 3. Processo digestivo no eritrócito infectado com <i>Plasmodium</i> . Fonte: FOLEY; TILLEY, 1997.	29
Figura 4. Estrutura química da Primaquina. Fonte: STAINES e KRISHNA (2012)....	32
Figura 5. Área limítrofe do município de Anajás, no arquipélago da Ilha do Marajó, estado do Pará, Brasil. Fonte: Google Earth Pro 7.0.3. ©Google Inc., 2013. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.	53
Figura 6. Esquema descritivo das fases de avaliação do estudo de adesão.	56
Figura 7. Organização didática recomendada para distribuição das doses de antimaláricos em Anajás, conforme o esquema curto, com CQ 600 mg + PQ 30 mg no 1º dia, CQ 450 mg + PQ 30 mg no 2º e 3º dia, PQ 30 mg no 4º, 5º, 6º e 7º dia de tratamento. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.....	61
Figura 8. Modelo linear de 1 compartimento intravenoso $r(t)$ ou de absorção (b) de primeira ordem, parametrizado pelas constantes de absorção (K_a) e eliminação (K_{el}).	68
Figura 9. Concentração mínima no momento da próxima dose. Fonte: Copyright © 2001-2014. Bourne.....	70
Figura 10. Análise da série histórica do número de casos de malária por <i>P. vivax</i> entre 2004 e 2013 em Anajás e a comparação com o número de casos notificados no estado do Pará. Fonte: SIVEP-Malária, DATASUS/MS. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.	75
Figura 11. Índice parasitário anual (IPA) de municípios do Marajó, classificados como de alto risco (IPA >50) entre 2009 a 2013. A linha pontilhada em preto apresenta os valores médios de IPA. Os valores destacados correspondem ao maior valor de IPA no período avaliado. Fonte: SIVEP-Malária, DATASUS/MS. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.	76
Figura 12. Características peridomiciliar em área urbana no município de Anajás. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.....	79
Figura 13. Comparação dos níveis de adesão entre as diferentes escalas de medida: Escla Dicotômica original (EDO); Escala de Likert (EL); Escala de Likert Dicotomizada (ELD); Escala dicotômica Total (EDT) e a Contagem de Comprimidos (CC). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.....	82
Figura 14. Avaliação inter-item da MMAS-5, com respostas na escala dicotômica “Sim” (menor adesão) e “Não” (maior adesão) nas escalas EDO, ELD e EDT. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.	85
Figura 15. Prevalência de respostas “Sim” aos itens da escala dicotômica para caracterização da não adesão. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.....	90

Figura 16. Curvas de concentrações em função do tempo da CQ obtidas na ressimulação por regressão não linear (RNL) do Modelo Totalmente Determinista (MTD) para todos os cenários de não adesão. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.92

Figura 17. Concentrações sanguíneas estimadas por Regressão Não Linear (RNL) no Modelo Totalmente Determinista (MTD) nos cenários de adesão total (ADT) e perda de duas doses, sem reposição (PD2). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.93

Figura 18. Concentrações estimadas de CQ em três cenários de não adesão (P2R2, P2R1 e PD2) e o Tempo Estimado de Risco do Tratamento (TERT) em relação ao cenário de Adesão Total (ADT) obtidos por Regressão Não Linear no Modelo Totalmente Determinista. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Esquema recomendado para tratamento das infecções por <i>Plasmodium vivax</i> ou <i>Plasmodium ovale</i> com CQ em 3 dias e PQ em 7 dias (esquema curto). ...	25
Tabela 2. Esquema recomendado para tratamento das infecções por <i>Plasmodium vivax</i> ou <i>Plasmodium ovale</i> com CQ em 3 dias e PQ em 14 dias (esquema longo). ...	25
Tabela 3. Ajuste da dose de administração da PQ para pacientes com peso igual ou superior a 70 kg.	26
Tabela 4. Classificação da adesão por meio da contagem de comprimidos.	62
Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos de entrada no modelo de simulação para CQ.	68
Tabela 6. Arranjos combinatórios de possíveis perfis de não adesão para CQ.	71
Tabela 7. Cenários de avaliação do impacto devido à não adesão para CQ.	72
Tabela 8. Prevalência da não adesão ao tratamento da malária e associação com dados sociodemográficos estimados conforme a escala MMAS-5 dicotômica total (EDT).	77
Tabela 9. Proporção de respostas dos pacientes aos itens do instrumento de avaliação psicométrica da não adesão (MMAS-5).	81
Tabela 10. Avaliação dos níveis de adesão ao tratamento antimalárico em diferentes escalas de respostas do método psicométrico e da contagem de comprimidos.	82
Tabela 11. Comparação das proporções dos níveis de adesão medidos pelo MMAS-5 em diferentes escalas de respostas com a contagem de comprimidos.	83
Tabela 12. A análise descritiva da distribuição das medidas das respostas na MMAS-5 nas diferentes escalas de resposta.	83
Tabela 13. Análise de confiabilidade para as versões da MMAS em diferentes tipos de resposta.	83
Tabela 14. Consistência interna dos itens para as versões da MMAS-5 em diferentes tipos de resposta.	84
Tabela 15. Descrição das dimensões do comportamento de não adesão na tomada dos antimaláricos avaliada na MMAS-5, com base nas respostas em Escala de Likert (EL).	85
Tabela 16. Matriz de correlação entre os valores das medidas de adesão ao tratamento em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos (valores de <i>r</i> de Spearman).	86
Tabela 17. Relação de concordância entre a classificação obtida pelos métodos de avaliação da adesão ao tratamento em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos.	87
Tabela 18. Validação dos métodos de avaliação da não adesão ao tratamento da malária em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos.	87
Tabela 19. Prevalência da não adesão ao tratamento da malária e associação com dados sociodemográficos estimados conforme a escala dicotômica MMAS-5.	89

Tabela 20. A análise de associação entre a não adesão de pacientes, classificados conforme a escala dicotômica (MMAS-5) e os fatores de exposição.....	90
Tabela 21. Recorrência da infecção notificada em 180 dias de monitoramento e perfil de adesão obtido pela escala dicotômica (MMAS-5).	91
Tabela 22. Parâmetros farmacocinéticos referentes aos perfis simulados de concentração em função do tempo gerados nos cenários de adesão e não adesão, utilizando o Modelo Totalmente Determinista.....	94
Tabela 23. Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos referentes aos perfis simulados de concentração em função do tempo de 100 indivíduos gerados pelo método de Monte Carlo nos cenários de adesão e não adesão, utilizando o Modelo Estocástico.	95
Tabela 24. Fator de impacto devido a não adesão sobre os parâmetros farmacocinéticos da CQ, avaliados em cada cenário.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTs	Terapia Combinada com Base na Artemisinina
ADT	Adesão Total
AM	Antimalárico
ANC	Análise Não Compartmental
ANOVA	Analysis of Variance
ASC	Área Sob a Curva
ASMC	Área sob o Primeiro Momento da Curva
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CME	Concentração Mínima Efetiva
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CQ	Cloroquina
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de saúde
DECQ	Desetilcloroquina
EDO	Escala Dicotômica Original
EDT	Escala Dicotômica Total
EE	Estado de Equilíbrio
EL	Escala de Likert
ELD	Escala de Likert Dicotomizada
ESF	Estratégia Saúde da Família
fINA	Fator de Impacto Devido à Não Adesão
FT	Falha Terapêutica
G6PD	Glicose 6-fosfato desidrogenase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IEC	Instituto Evandro Chagas
IPA	Índice Parasitário Anual
ME	Microsoft Excel
MEST	Modelo Estocástico
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
MS	Ministério da Saúde
MTD	Modelo Totalmente Determinista
MTF	Monitoramento Terapêutico de Fármacos
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
OR	Odds Ratio (Razão de Prevalência)
PIB	Produto Interno Bruto
PK	Pharmacokinetic (Farmacocinético)
PNCM	Plano Nacional de Controle da malária
PQ	Primaquina
PQ- ¹⁴ C	Primaquina marcada com carbono 14
RAVREDA	Rede Amazônica de Vigilância da Resistência ao Antimaláricos
RNL	Regressão Não Linear
RR	Risco Relativo
SESPA	Secretaria de Saúde do Estado do Pará
SIVEP	Sistema de Vigilância Epidemiológica
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Sistema de Vigilância Sanitária
TCT	Teoria Clássica dos Testes
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TERT	Tempo Estimado de Risco no Tratamento
TRI	Teoria de Resposta ao Item
tINA	Taxa de Impacto Devido à Não Adesão
WHO	World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

$C_{méd}^{ee}$	Concentração média no estado de equilíbrio
∞	Infinito
b	Bolus
Cl	Clearance
$C_{máx}$	Concentração máxima
D	Dose
$d.p$	Desvio padrão
F	Biodisponibilidade
g	Gramas
K_a	Taxa constante de absorção
K_{el}	Taxa constante de eliminação
$L.h^{-1}$	Litros por hora
ln	Logaritmo natural
mg	Miligramas
mL	Mililitros
ng	Nanogramas
r	Coefficiente de Correlação de Spearman
t	Tempo
$T_{1/2}$	Meia-vida de eliminação terminal
$T_{máx}$	Tempo em que a concentração é máxima
V	Volume aparente de distribuição
α	Alfa de Cronbach
σ	Desvio padrão
τ	Intervalo de doses

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Nível de adesão estimado pela contagem de comprimidos.	63
Equação 2. Equação para estimativa da concentração após dose oral única	68
Equação 3. Função de dose múltipla, considerando o tempo (t) e o intervalo de dose (τ).	69
Equação 4. Equação geral para concentração média (C), com <i>Dose</i> e intervalo (τ) uniformes.....	69
Equação 5. Equação para estimativa da concentração média no estado de equilíbrio.	69
Equação 6. Equação para estimativa da concentração máxima no momento do pico.	70
Equação 7. Equação para o tempo no momento do pico de concentração.	70
Equação 8. Equação para estimativa da concentração mínima depois de múltiplas doses oral.....	70
Equação 9. Análise combinatória para determinação de perfis de não adesão.....	71
Equação 10. Equação condicional parametrizada para determinação das concentrações (C) em qualquer tempo, com <i>Dose</i> e intervalo (τ) uniformes, obedecendo a 1ª condicional.	72
Equação 11. Equação condicional parametrizada para determinação das concentrações (C) em qualquer tempo, com <i>Dose</i> e intervalo (τ) uniformes, obedecendo a 2ª condicional.	73
Equação 12. Fator de impacto devido à não adesão.	73
Equação 13. Taxa de impacto devido à não adesão.....	73

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 OBJETIVOS	22
1.1.1 Gerais	22
1.1.2 Específicos	22
2 REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA	23
2.2 AGENTE ETIOLÓGICO	24
2.3 TRATAMENTO DA MALÁRIA	24
2.3.1 Classificação dos antimaláricos quanto a ação no ciclo biológico do plasmódio.	26
2.3.2 Antimaláricos de primeira linha utilizados no tratamento da malária por <i>P. vivax</i>	27
2.4 FALHA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA POR <i>P. Vivax</i>	34
2.5 TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DA MALÁRIA POR <i>P. vivax</i>	36
2.6 USO DE ANTIMALÁRICOS	37
2.7 PERCEPÇÕES ACERCA DA MALÁRIA	38
2.8 ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA POR <i>P. vivax</i>	40
2.8.1 Perspectivas na avaliação da adesão	42
2.8.2 Métodos para medida da adesão/não adesão	43
2.8.3 Comparação dos métodos de medidas de adesão (precisão)	50
2.8.4 Seleção do método para estimativa da adesão	51
3 METODOLOGIAS	53
3.1 ÁREA DE ESTUDO	53
3.2 ASPECTOS ÉTICOS	54
3.3 BANCO DE DADOS GERAL	55
3.3 DESCRIÇÃO E FASES DO ESTUDO	55
3.2.1 Fase Piloto	56
3.2.2 Fase I: Epidemiologia e contexto	57
3.2.3 Fase II: Métrica da Não Adesão e Vulnerabilidades	58
3.2.4 Fase III: Monitoramento Terapêutico	65
4 RESULTADOS	75
4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	75
4.2 PERCEPÇÃO ACERCA DA DOENÇA, TRATAMENTO E FATORES DE RISCO À NÃO ADESÃO	77
4.3 VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO DE MEDIDA DE ADESÃO	81
4.3.1 Estimativa da não adesão	81
4.3.2 Consistencia interna e validação concorrente	82
4.3.3 Validade concorrente das medidas de adesão ao tratamento	86
4.4 FATORES DE RISCO À NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIMALÁRICO	
88	
4.4.1 Prevalência e medidas de associação	88

4.4.2 Recorrência da malária.....	91
4.5 MODELO FARMACOCINÉTICO PARA NÃO ADESÃO.....	92
4.5.1 Perfil das concentrações em função do tempo.....	92
4.5.2 Determinação dos parâmetros farmacocinéticos da CQ.....	92
4.5.3 Medidas de exposição.....	96
5 DISCUSSÃO.....	99
6 CONCLUSÕES.....	111
REFERÊNCIAS.....	112
APÊNDICE.....	129
ANEXOS.....	133

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que é transmitida ao homem durante o repasto sanguíneo das fêmeas infectadas do mosquito do gênero *Anopheles* (BRASIL, 2010). Constitui importante questão de saúde pública mundial e a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 40% (3,4 bilhões de pessoas) da população, distribuída em 104 países, apresenta risco de contrair a doença, sobretudo àqueles situados nas regiões tropicais e subtropicais, como: África, Ásia e América Latina. Em 2012, foram notificados 207 milhões de casos e estimados 627.000 óbitos. Destes, cerca de 90% ocorreram na África.

No Continente Americano, aproximadamente 137 milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas, e em 2010, foram registrados 673.000 casos nas Américas. Destes, 89% nos países do bioma amazônico, onde as condições socioeconômicas e ambientais, como topografia hidrografia, tipo de solo e clima propiciam a formação de criadouros dos anofelinos (ALECRIM, 2004; BARRETO *et al.*, 2011; CASTRO, 2007; CONFALONIERI *et al.*, 2013; PYBUS *et al.*, 2012).

O *Plasmodium vivax* predomina fora da África, e em 2012, foi responsável por cerca de 50% dos casos da doença no mundo (WHO, 2013). No Brasil, foram notificados em 2013 ao Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica de Malária (SIVEP – MALÁRIA, 2014), 181.643 casos da doença. Destes, 177.745 (97,85%) na Amazônia legal, onde o *P. vivax* foi responsável por cerca de 80,7% das infecções, uma vez que as recomendações da OMS, como o uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas de elevado poder residual, e principalmente, dos derivados da Artemisinina, impactaram de maneira significativa a carga de *P. falciparum* na região, contudo, sem mudança significativa no *P. vivax* (BRASIL, 2010).

O controle da doença no Brasil é fundamentado no diagnóstico correto e no tratamento rápido e eficaz. O esquema terapêutico de primeira linha para cura radical da malária vivax consiste da associação entre Cloroquina (CQ) + Primaquina (PQ), as quais atuam nas fases eritrocitária e hepática do ciclo de vida do Plasmódio no hospedeiro humano (HILL *et al.*, 2006; WHO, 2010).

Os relatos de falha terapêutica (FT) durante o tratamento com esta associação são antigos, comuns e mundialmente distribuídos nas áreas endêmicas, inclusive na

Amazônia brasileira. De natureza multifatorial, a FT envolve variáveis associadas a cepa infectante, ao hospedeiro humano e ao vetor. Nas áreas endêmicas, resulta da reinfecção, qualidade do antimalárico, relapso dos hipnozoítos, adesão ao esquema proposto, variáveis farmacocinéticas do antimalárico em determinado grupo populacional e da resistência da cepa circulante (HILL *et al.*, 2006).

Grupos de pesquisa instalados na Amazônia brasileira se detêm na compreensão dos aspectos relacionados à eficácia e efetividade dos fármacos usados no tratamento da malária vivax, considerando também fatores imunológicos; genéticos; e o equilíbrio redox inerentes ao hospedeiro humano, enfatizando pacientes assintomáticos e casos graves; as variações genéticas das cepas de *P. vivax* circulantes; os vetores e a dinâmica espacial da doença. Entretanto, dada as dimensões continentais da região, suas fronteiras internacionais e a distribuição heterogênea da doença, algumas lacunas precisam ser compreendidas acerca da dinâmica da doença, e conseqüente controle e erradicação, como por exemplo, o conhecimento acerca da adesão ao tratamento da malária vivax e seus determinantes nos países do bioma amazônico, quer sejam, fatores sociais, econômicos, culturais e comportamentais.

A adesão ao tratamento é fundamental para eficácia e efetividade dos antimaláricos. No entanto, o grande número de falhas terapêuticas em diferentes áreas endêmicas pode estar associado ao problema da não adesão. Rocha (2008) reporta que a não adesão ao tratamento, dentre outros fatores, aumenta as taxas de recorrência parasitária e favorece a emergência de cepas resistentes. Neste sentido, a OMS busca encurtar a duração do tratamento, desde que, o aumento das doses em tempo reduzido, não se traduza em maior incidência de efeitos adversos, a exemplo dos esquemas curto (sete dias) e prolongado (quatorze dias) de PQ para cura radical da malária vivax (SILVA *et al.*, 2003).

Esta nova proposta da OMS na qual a dose do fármaco é duplicada para uso em sete dias tem o objetivo de aumentar a adesão, com a recomendação de estrita observação para ocorrência de hemólise aguda em pacientes com deficiência de glicose-6-fostato-desidrogenase (G6PD). Outras estratégias adotadas consistem da formação de profissionais, oficinas de capacitação, atividades em grupo, visitas domiciliares, distribuição de panfletos, etc. (AFENYADU *et al.*, 2005, AYI *et al.*, 2010; CROPLEY, 2004).

A estimativa da adesão confirma o seguimento do regime terapêutico, assim como pode revelar ocorrência de níveis subterapêuticos do fármaco, bem como de doses tóxicas e por sua vez, inferir acerca de eventos adversos relacionados aos antimaláricos. Entre 2000 a 2011, cerca de 27 estudos objetivaram exclusivamente estimar taxas de adesão ao tratamento da malária, a maioria realizados no continente Africano, em crianças e seus cuidadores e em pacientes com malária por *P. falciparum*.

Apesar da elevada incidência da malária por *P. vivax* na Amazônia brasileira, apenas um estudo, realizado por Pereira *et al.* (2011) estimou taxas de não adesão ao tratamento na região. Elevada variabilidade de prevalência de adesão/não adesão foi observada nestes estudos comprometendo a comparação entre áreas endêmicas, o que pode ser creditado as diversidades regionais, aos esquemas terapêuticos e aos instrumentos aplicados para estimar a não adesão.

De fato, desde as afirmações de Farmer (1999), ainda não há um “padrão-ouro” para estimar a adesão (BROWN, 2011) e diferentes métodos tem sido propostos, como a contagem de comprimidos durante o autorrelato (ANSAH *et al.*, 2001; PEREIRA *et al.*, 2011; YEBOAH-ANTWI *et al.*, 2003), dispositivos de monitoramento eletrônico (BELL *et al.*, 2009; TWAGIRUMUKIZA *et al.*, 2010), entrevista do paciente antes e após o tratamento (AGYEPONG *et al.*, 2002; DUARTE; GYORKOS, 2003; GRIETENS *et al.*, 2010; KHANTIKUL *et al.*, 2009) e a estimativa dos níveis do fármaco ou seus metabólito em fluídos biológicos (CONGPUONG *et al.*, 2010).

Considerando a incidência da malária por *P. vivax* na Amazônia brasileira e a ausência de estudos acerca da adesão ao tratamento curto da malária, cuja avaliação é essencial para a eficácia da terapia e controle da doença na região, tornou-se necessário estimar com precisão taxas de não adesão em pacientes com malária por *P. vivax* em uso de CQ e PQ durante sete dias. Para tanto, o levantamento de dados sociodemográficos (idade, procedência, gênero) e estudos observacionais acerca da percepção da população local sobre a doença e seu tratamento, assim como do uso de antimaláricos foi importante, uma vez que a adesão a determinado regime terapêutico é considerada um comportamento individual. O local da pesquisa foi o município de Anajás

situado no arquipélago do Marajó, estado do Pará, que vem apresentando ao longo dos últimos anos o maior Índice Parasitário Anual (IPA¹) no estado (BRASIL, 2013).

Um instrumento para medida de não adesão ao tratamento em diferentes métricas foi validado, com base no estudo de Morisky *et al.* (1986), com a adição de item referente a autorreplicação das doses, conforme resultados dos estudos observacionais na área. A validação do instrumento adaptado aos saberes da população local foi necessária, dada a ausência de métodos padronizados para estimar a não adesão aos antimaláricos em áreas endêmicas. A aplicação do instrumento validado nos pacientes com malária vivax permitiu estimar as taxas de não adesão e caracterizar seus determinantes.

Por fim, baseando-se nas recomendações da OMS para caracterização da resistência de cepas de *P. vivax* à CQ, por meio da recorrência parasitária na presença de concentrações de CQ e de seu metabólito, a desetilcloroquina (DECQ) no sangue total, superiores a 100 ng/mL em vinte e oito dias após início do tratamento, propôs-se um modelo de avaliação da não adesão, com base na determinação dos parâmetros farmacocinéticos da CQ, para determinação de falha terapêutica, considerando diferentes cenários de não adesão e sua implicação na manutenção de níveis efetivos do antimalárico e seu metabólito no sangue total.

¹De acordo com Brasil (2007b), os graus de risco são classificados, como em alto risco (IPA \geq 50/1.000 hab.), médio risco (IPA entre 10-49/1.000 hab.) e baixo risco (IPA < 10/1.000 hab.).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Gerais

Estimar as taxas de não adesão ao tratamento da malária por *P. vivax* no município de Anajás, ilha do Marajó, estado do Pará (PA), Brasil.

1.1.2 Específicos

- ✓ Descrever os aspectos epidemiológicos e socioambientais da malária por *P. vivax* na área de estudo;
- ✓ Conhecer a percepção da comunidade local acerca da malária e identificar fatores de risco para não adesão ao tratamento da malária;
- ✓ Validar instrumento para estimativa de não adesão ao tratamento da malária na área de estudo;
- ✓ Compreender o comportamento e fatores de risco responsáveis pela não adesão ao regime terapêutico, a partir dos dados gerados pelo instrumento validado de medida de adesão ao tratamento;
- ✓ Desenvolver e validar um modelo de monitoramento biológico das concentrações de antimaláricos por meio de métodos deterministas e estocásticos a fim de avaliar o impacto de cenários de não adesão sobre parâmetros farmacocinéticos da Cloroquina.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA

A OMS indica que mais de 40% (3,4 bilhões de pessoas) da população mundial residente em 104 países está sob risco de contrair malária, sobretudo, àqueles localizados nas regiões tropicais e subtropicais, como: África, Ásia e América Latina. Em 2012, foram notificados 207 milhões de casos da doença e estimados 627.000 óbitos, dos quais 90% ocorreram na África. No mesmo ano, a estimativa para o continente americano foi de 800.000 casos e 0,1% de óbitos, principalmente nos menores de 5 anos de idade, gestantes e primo infectados (WHO, 2013).

A malária é uma questão de saúde pública relevante no Brasil. Em 2013, a maioria dos casos ocorreu na Amazônia legal (97,85%), onde a doença se distribui de maneira heterogênea e o *P. vivax* é responsável pela maioria dos episódios (80,7%). Destes, 12% (17.265 casos) foram notificados no Pará, que ocupa o terceiro lugar entre os estados com maior incidência da doença, sendo superado pelos estados do Acre e Amazonas (SIVEP-MALÁRIA, 2014).

O perfil epidemiológico da doença no estado do Pará entre 1998 a 2006 foi descrito por Oliveira Filho e Martinelli (2009) em estudo com 5.454.700 amostras sanguíneas. Os autores relataram 22,4% de *P. falciparum*, 76,1% de *P. vivax*, 0,3% de *P. malariae* e 1,2% de infecções mistas. Houve redução gradativa das notificações a partir de 2001 e sete municípios apresentaram IPA, que o permitiram classificar como área de alto risco de transmissão. Outros 31 apresentaram $IPA \leq 50$, considerados de média transmissão. Foi observada tendência de aumento de municípios com IPA de médio ou baixo risco de transmissão. No mesmo período, houve redução significativa dos casos notificados, refletindo ações governamentais de controle e prevenção da doença. Nos últimos anos, apenas 17 municípios paraenses concentraram mais de 70 % dos casos, com destaque para Afuá, Anajás, Alenquer, Itaituba, Jacareacanga, Novo Progresso e São Félix do Xingu. Entre janeiro a agosto de 2014 foram notificados cerca de sete mil casos no estado.

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários pertencentes ao filo *Apicomplexa*, família *Plasmodiidae* e gênero *Plasmodium* (*Haemosporidia*), os quais são transmitidos por vetores invertebrados do gênero *Anopheles* (SOUZA *et al.*, 1997). Atualmente são conhecidas cinco espécies de plasmódios causadores da doença em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. Os dois últimos não são considerados autóctones no Brasil, apenas no continente africano (WHO, 2011).

O *P. vivax* e o *P. falciparum* são as espécies de maior prevalência mundial. O *P. malariae* se distribui na África subsaariana, na maior parte do sudeste da Ásia, Indonésia e nas ilhas do Pacífico Ocidental. Porém, já foi relatado em áreas da bacia amazônica. O *P. ovale* é restrito ao continente africano, no entanto foram relatadas infecções no Oriente Médio, Papua Nova Guiné e sudeste da Ásia e o *P. knowlesi*, no Sul e Sudeste da Ásia (WHO, 2013).

A malária por *P. vivax* é responsável atualmente por cerca de 50% dos casos fora do continente africano (África Subsaariana), sendo relevante no sudeste da Ásia, Índia e nas Américas Central e do Sul (WHO, 2013). É menos letal que o *P. falciparum*, não alcança alta densidade parasitária e as hemácias parasitadas não sofrem sequestro nos capilares e vênulas (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 2000), embora seu roseteamento já tenha sido relatado (CHOTIVANICH *et al.*, 1998). Os achados clínicos comuns indicam predomínio das formas menos grave, entretanto, pela elevada morbidade, acarreta perdas socioeconômicas significativas (MENDIS *et al.*, 2001).

2.3 TRATAMENTO DA MALÁRIA

No Brasil, os antimaláricos (AM) são distribuídos gratuitamente nas unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), através da Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil (BRASIL, 2004). O tratamento possui três objetivos: (1) interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção; (2) erradicação das formas latentes do ciclo tecidual (hipnozoítos) do *P. vivax*, evitando assim as recaídas tardias; (3) interrupção da transmissão através da eliminação de formas sanguíneas sexuadas (BRASIL, 2010).

Tabela 1. Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* com CQ em 3 dias e PQ em 7 dias (esquema curto).

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 7º dia
	CQ	PQ Infantil	CQ	PQ Infantil	CQ	PQ Infantil	PQ Infantil
6 a 11 meses (5-9 kg)	½	1	¼	1	¼	1	½
1 a 3 anos (10-14 kg)	1	2	½	1	½	1	1
4 a 8 anos (15-24 kg)	1	2	1	2	1	2	2
Idade/Peso	CQ	PQ Adulto	CQ	PQ Adulto	CQ	PQ Adulto	PQ Adulto
9 a 11 anos (25-34 kg)	2	1	2	1	2	1	1
12 a 14 anos (35-49 kg)	3	2	2	2	2	2	1
≥ 15 anos (≥ 50 kg)	4	2	3	2	3	2	2

Fonte: Brasil, 2010. Cloroquina: comprimidos de 150 mg, Primaquina infantil: comprimidos de 5 mg e Primaquina adulto: comprimidos de 15 mg.

Tabela 2. Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* com CQ em 3 dias e PQ em 14 dias (esquema longo).

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 14º dia
	CQ	PQ Infantil	CQ	PQ Infantil	CQ	PQ Infantil	PQ Infantil
6 a 11 meses (5-9 kg)	½	½	¼	½	¼	½	¼
1 a 3 anos (10-14 kg)	1	1	½	½	½	½	½
4 a 8 anos (15-24 kg)	1	1	1	1	1	1	1
Idade/Peso	CQ	PQ Adulto	CQ	PQ Adulto	CQ	PQ Adulto	PQ Adulto
9 a 11 anos (25-34 kg)	2	½	2	½	2	½	½
12 a 14 anos (35-49 kg)	3	1	2	1	2	1	½
≥ 15 anos (≥ 50 kg)	4	1	3	1	3	1	1

Fonte: Brasil, 2010. Cloroquina: comprimidos de 150 mg, Primaquina infantil: comprimidos de 5 mg e Primaquina adulto: comprimidos de 15 mg.

O MS recomenda a associação da CQ + PQ para cura radical da infecção pelo *P. vivax*. São empregados dois esquemas de tratamento, o curto com CQ em 3 dias

e PQ 7 dias (Tabela 1), ou o prolongado, com CQ 3 dias e PQ em 14 dias (Tabela 2), ajustados em função da idade e do peso do paciente (Tabela 3).

Tabela 3. Ajuste da dose de administração da PQ para pacientes com peso igual ou superior a 70 kg.

Faixa de peso (kg)	Dose total de PQ (mg)	Tempo de administração (dias)	
		Esquema longo (15 mg/dia)	Esquema curto (30 mg/dia)
70 – 90	240	16	8
80 – 89	272	18	9
90 – 99	304	20	10
100 – 109	336	22	11
110 – 120	368	24	12

Fonte: Brasil, 2010.

2.3.1 Classificação dos antimaláricos quanto a ação no ciclo biológico do plasmódio.

Os esporozoítos são inoculados através da pele pela picada da fêmea do anofelino, e atingem a corrente sanguínea, os quais irão invadir os hepatócitos. Os medicamentos que atuam nesta fase do ciclo são os esporonticidas, que impedem a infecção pelos esporozoítos (Figura 1A). Nenhum fármaco deste grupo está disponível, até o momento, para uso em humanos.

Sem ação de um AM efetivo, os esporozoítos invadem hepatócitos podendo posteriormente se dividir em esquizontes ou originar hipnozoítos que mais tarde voltarão a se dividir em esquizontes tecidual. Os AM que agem nesta fase do ciclo são os esquizonticidas teciduais ou hipnozoitocidas, como a PQ, responsável pela cura radical da infecção pelo *P. vivax* e *P. ovale* (Figura 1B). Como hipnozoitocida, a PQ é eficaz na dose total de 3,0 a 3,5 mg/kg de peso, que deve ser atingida em período longo de tempo (geralmente superior a uma semana). Para tanto, calcula-se uma dose diária de 0,25 mg de base/kg de peso, diariamente por 14 dias (esquema longo, Tabela 2) ou, alternativamente, a dose de 0,50 mg de base/kg de peso durante sete dias (Tabela 1). O esquema curto, em 7 dias com a dose dobrada, foi proposto para minimizar a baixa adesão ao tratamento, geralmente ocorrendo com o tempo mais prolongado de uso da PQ. Em pacientes com mais de 70 kg de peso, a dose pode ser ajustada, calculando-se a dose total de 3,2 mg/kg de peso, que pode ser atingida em maior período de dias (Tabela 3).

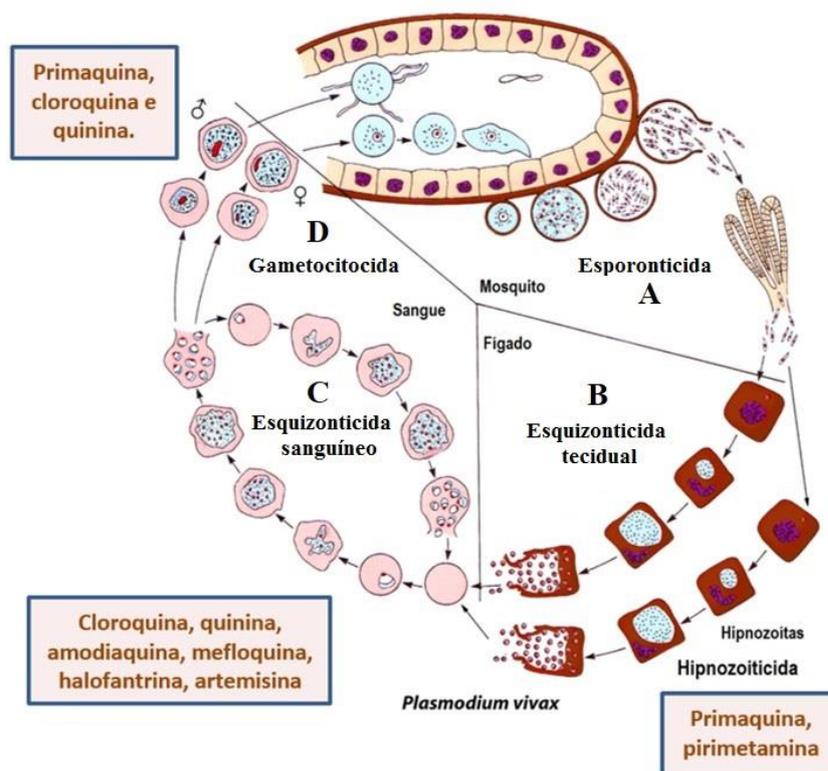


Figura 1. Atividade dos antimaláricos nas diferentes fases do ciclo de vida do *Plasmodium vivax*.
Fonte: adaptada de BAIRD, (2009).

Na fase sanguínea do ciclo, os merozoítos formados rompem a hemácia e são liberados na corrente sanguínea, os quais invadem novos eritrócitos, dando início a ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária. Os AM utilizados nesta fase são os esquizontocidas sanguíneos, que promovem a cura clínica, a exemplo da CQ, quinina e artemisinina (Figura 1C). Alguns merozoítos ao invadir os eritrócitos se diferenciam em microgametócitos e macrogametócitos, os quais são capazes de infectar os mosquitos, e representam um elo fundamental na transmissão da malária humana. Estes são alvos dos fármacos gametocitocidas, que bloqueiam a transmissão da infecção, como a PQ, CQ e quinina (Figura 1D).

2.3.2 Antimaláricos de primeira linha utilizados no tratamento da malária por *P. vivax*

2.3.2.1 Cloroquina

A CQ é um derivado da 4-aminoquinolina denominada de 7-cloro-4-(4-(dietilamino-1-metilbutilamino) quinolina, com peso molecular de 319,88 e fórmula molecular $C_{18}H_{26}ClN_3$ (Figura 2). É pouco solúvel na água, porém solúvel em ácidos

diluídos, clorofórmio e éter. Como base livre, apresenta-se como pó cristalino amarelo ou branco, inodoro e de sabor amargo. Também é encontrada como fosfato ou cloridrato (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1977).

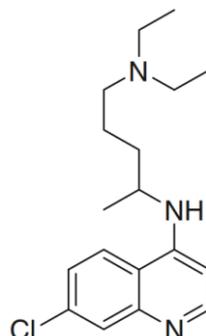


Figura 2. Estrutura química da Cloroquina. Fonte: STAINES; KRISHNA (2012).

Os derivados 4-aminoquinolínicos, como a CQ, foram os fármaco de escolha para o controle e erradicação da malária por várias décadas. O sucesso desta classe foi baseado na excelente eficácia clínica, baixa toxicidade, facilidade de uso, síntese simples e baixo custo. Apesar da ampla disponibilidade nas áreas endêmicas, seu valor terapêutico tem sido reavaliado recentemente, dado o surgimento de cepas de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes ao fármaco.

A CQ é ativa contra os estágios eritrocitários do plasmódio, mas não contra formas evolutivas pré-eritrocitárias, hipnozoítos (PETERS, 1970) e gametócitos maduro. As cinco espécies de plasmódios causadores da malária em humanos são sensíveis à sua ação esquizonticida sanguínea. Atualmente não é empregada na infecção pelo *P. falciparum*, em razão da resistência (ALECRIM; ALECRIM, 2005). Também apresenta apresenta ação antipirética e anti-inflamatória (BRASIL, 2001; SMITH; SCHWARTZ, 2005).

O mecanismo de ação da CQ ainda não foi completamente elucidado e várias hipóteses tem sido propostas para sua ação antimalárica e de compostos associados (TILLEY *et al.*, 2001), as quais são relacionadas à inibição da síntese protéica (SUROLIA; PADMANABAN, 2001), das fosfolipases do vacúolo alimentar (GINSBURG; GEARY, 1987) e da protease aspártica (VANDER *et al.*, 1986), além das ações sobre o DNA e síntese de RNA (COHEN; YIELDING, 1965; MESHNICK, 1990).

Krishna e White (1996) relataram a ligação da CQ à ferroprotoporfirina IX (subproduto do grupo heme livre da hemoglobina), formando complexos que, por sua

vez, se ligariam aos fosfolipídios da membrana do vacúolo alimentar do parasita, impedindo a formação de hemozoína. Outra possibilidade envolveria a inibição da ornitina descarboxilase na biossíntese das poliaminas (FOLEY; TILLEY, 1997).

Dada a ação da CQ contra formas eritrocíticas do ciclo do plasmódio, onde há degradação da hemoglobina, pode-se inferir que a CQ interfere com a alimentação do parasita, pois o plasmódio tem capacidade limitada de síntese de aminoácidos essenciais a sua sobrevivência. A digestão da hemoglobina no vacúolo digestivo libera tanto aminoácidos essenciais à nutrição, quanto o grupo heme livre, com o ferro no estado reduzido, que é oxidado à forma férrica, Fe (III), que é tóxica ao plasmódio, pois inibe várias enzimas como as proteases, oxida ligações químicas fundamentais à integridade da membrana eritrocitária e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Para se proteger, o plasmódio polimeriza o grupo heme livre oxidado em um agregado insolúvel de várias moléculas ligadas de forma não covalente (β -dímeros de hematina), através de ligações coordenadas entre os íons de Fe(III) e terminais carboxilados, denominado de hemozoína, ou pigmento malárico (Figura 3).

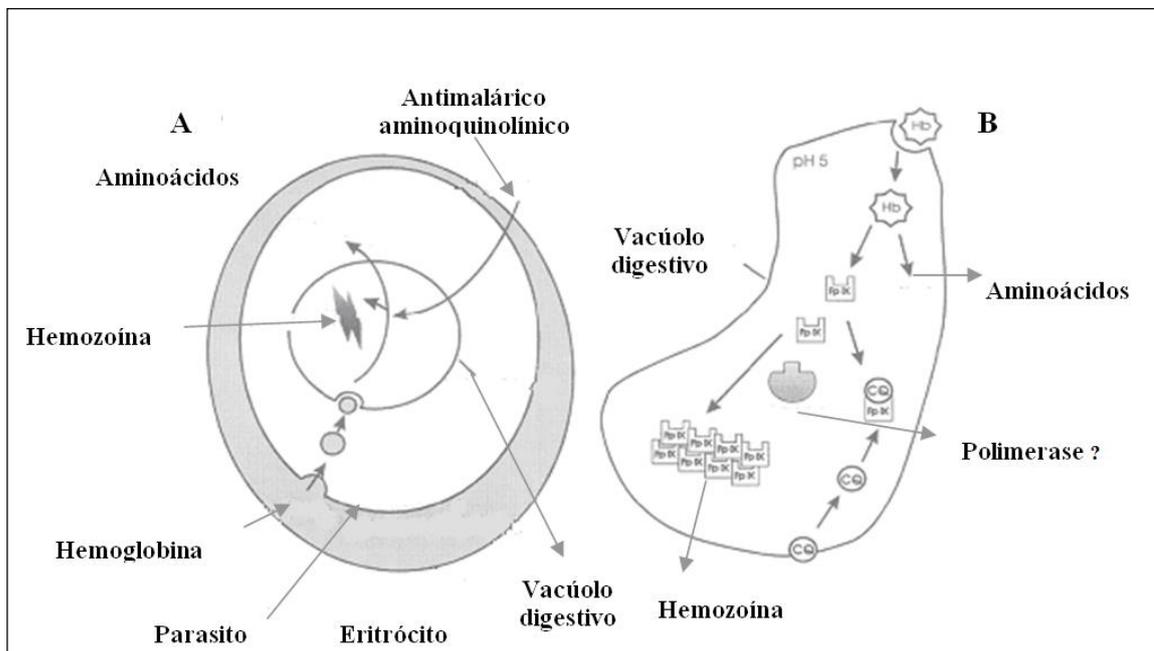


Figura 3. Processo digestivo no eritrócito infectado com *Plasmodium*. Fonte: FOLEY; TILLEY, 1997.

2.3.2.1.1 Farmacocinética da Cloroquina

A CQ é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal, mas as concentrações plasmáticas de pico após administração oral podem variar consideravelmente (HELLGREN *et al.*, 1993). No entanto, a concentração plasmática máxima de 76 ng/mL foi obtida em adultos saudáveis, cerca de 3,6 horas após administração de 300 mg de CQ base em comprimidos (GUSTAFFSON *et al.*, 1983). Crianças com malária não complicada que receberam o equivalente a 10 mg/kg alcançaram concentrações plasmáticas máximas de 250 ng/mL após 2 horas (ADELUSI *et al.*, 1982); Já a concentração máxima de 134 ng/mL foi obtida após 5 horas em crianças saudáveis que receberam dose semelhante (WHITE, 1988).

A biodisponibilidade oral aumenta se a CQ é ingerida com alimentos (KRISHNASWAMY, 1983; TULPULÉ; LAGRAVE *et al.*, 1985) e alguns líquidos (MAHMOUD *et al.*, 1994). Pode também ser alterada pelo estado de saúde do paciente, com valores médios variando de cerca de 70% em pacientes adultos com malária (WHITE *et al.*, 1987) e 78 a 89% em indivíduos saudáveis (GUSTAFFSON *et al.*, 1983). Embora a biodisponibilidade oral parece ser inalterada em adultos moderadamente desnutridos (TULPULÉ; KRISHNASWAMY, 1983), relatos apontam que pode ser significativamente reduzida em crianças com “kwashiorkor”, uma forma de desnutrição causada por deficiência de proteína na dieta, que afeta normalmente menores nas regiões tropicais (WALKER *et al.*, 1987).

Estudos preliminares com supositórios de CQ indicaram que, apesar da biodisponibilidade retal ser inferior a metade da via oral, podem ser alcançadas concentrações terapêuticas efetivas por esta via (WHO, 1990). A absorção é também rápida após injeção subcutânea ou intramuscular, com concentrações máximas no plasma obtidas em cerca de 30 minutos (WHITE *et al.*, 1987; 1988; PHILLIPS *et al.*, 1986).

A CQ tem grande volume de distribuição aparente. Um modelo multicompartmental utilizado para descrever a cinética de distribuição se mostrou adequado (GUSTAFFSON *et al.*, 1983; FRISK-HOLMBERG *et al.*, 1984). Após administração intravenosa, há declínio multi-exponencial das concentrações plasmáticas da CQ, a qual se distribui a partir de um compartimento central (WHITE *et al.*, 1988; LOOAREESUWAN *et al.*, 1986).

A CQ se liga às proteínas plasmáticas, assim como, às plaquetas e granulócitos, de modo que a concentração no plasma é cerca de 10 a 15% inferior ao sangue total (GUSTAFFSON *et al.*, 1983). Concentrações plasmáticas elevadas poderão ser estimadas erroneamente se estas células não forem removidas por centrifugação adequada. Além disso, as concentrações de CQ no soro, geralmente são mais elevadas do que no plasma, provavelmente devido sua liberação das plaquetas durante a coagulação. Portanto, para interpretação dos níveis de CQ em meio biológico é fundamental indicar se a análise foi realizada em sangue total, soro ou plasma devidamente separados (BASCO *et al.*, 2011).

Cerca de 50% de uma dose de CQ é metabolizada no fígado, principalmente em metabólitos N-desalquilados, como a monodesetilcloroquina (DECQ). Quantidades menores de bisdesetilcloroquina (BDECQ), 7-cloro-4-aminoquinolina, e os produtos N-oxidação também são formados. Alguns destes metabólitos podem contribuir para a cardiotoxicidade associada ao uso de CQ. Em estudo realizado por ETTE *et al.* (1989), as concentrações plasmáticas máximas de 7-cloro-4-aminoquinolina foram duas vezes superiores àquelas de CQ.

No trabalho de Gustaffson *et al.* (1983) foi possível observar que 42 a 47% de uma dose pode ser excretada na urina como CQ inalterada e 7 a 12% como MDECQ. Em outro estudo foram demonstradas várias estimativas da meia-vida de eliminação terminal de CQ, variando de alguns dias a até dois meses, no entanto, sua liberação lenta dos tecidos garante que pequena quantidade ainda pode ser detectada após um ano (ETTE *et al.*, 1989; GUSTAFFSON *et al.*, 1987).

2.3.2.1.2 Efeitos adversos e contra indicações

Os principais efeitos adversos associados ao uso de doses terapêuticas de CQ são: cefaleia, prurido, erupções pleomórficas da pele, anorexia, náuseas, vômito, dores gástricas e cólicas abdominais, convulsões, alopecia, branqueamento do cabelo, hipertensão e alterações eletrocardiográficas. A CQ não deve ser associada a fármacos que causam dermatite, pois podem ocorrer reações graves na pele. É contraindicada nos pacientes com psoríase e porfiria, devido à precipitação de crises agudas e naqueles com anormalidades na retina ou do campo visual (KRISHNA; WHITE, 1996; SMITH; SCHWARTZ, 2005).

2.3.2.2 Primaquina

As 8-aminoquinolinas constituem importante classe de AM por serem eficazes contra estágios hepáticos da infecção pelo plasmódio. A PQ foi desenvolvida em 1946 a partir da Pamaquina e aprovada pelo FDA em 1952, para cura radical da malária por *P. vivax* e *P. ovale*, devido sua ação hipnozoitocida, associada a um esquizotocida sanguíneo. Também apresenta ação gametocitocida contra *P. falciparum*. A principal desvantagem desta classe de fármacos é a toxicidade ao sistema hematopoiético, em especial, nos indivíduos com deficiência de G6PD, nos quais pode causar hemólise severa (BRASIL, 2001; VALE *et al.*, 2005; DEEN *et al.*, 2008; VALE, 2009).

A PQ (Figura 4) é um derivado da 8-aminoquinolina, denominada 6-metoxi-8-(4-amino-1-metilbutil) aminoquinolina. A fórmula química é $C_{15}H_{12}N_3O$, e peso molecular de 259. Consiste em uma mistura racêmica composta por D- e L-enantiômeros, devido à presença de um centro quiral assimétrico. É solúvel em água e estável em soluções aquosas, quando protegida da luz. O fármaco é usado na forma de comprimidos de sal de difosfato contendo 13,2 mg (7,5 mg de base) ou 26,3 mg (15 mg de base).

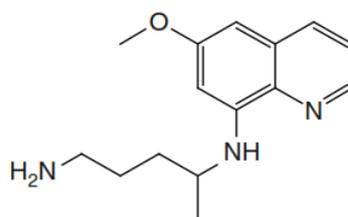


Figura 4. Estrutura química da Primaquina. Fonte: STAINES e KRISHNA (2012).

O mecanismo de ação da PQ ainda não foi completamente esclarecido. O fármaco parece se intercalar entre os pares de bases do DNA do plasmódio, impedindo que as enzimas DNA e RNA polimerase repliquem o material genético. Alguns autores sugeriram que a mitocôndria seria o alvo biológico e a ação por mecanismos de oxirredução, tanto através da produção de espécies reativas de oxigênio, quanto pela interferência no transporte de elétrons da cadeia respiratória, comprometendo a respiração mitocondrial (ANTUÑANO, 1999; BEAUDOIN; AIKAWA, 1968; BOULARD *et al.*, 1983; BRASIL, 2001; HOWELLS *et al.*, 1970; KRUNGKRAI *et al.*, 1999; LANNERS, 1991; PETERS *et al.*, 1984; ROTMAN, 1975; VALE *et al.*, 2009). De fato, a biotransformação da PQ pelo sistema do citocromo P-450 origina vários

produtos oxidado, os quais através de reações de oxirredução seriam responsáveis pela ação antimalárica e pelos efeitos adversos. (FLETCHER *et al.*, 1988; IDOWU *et al.*, 1995; VALE, 2009). Tal hipótese é corroborada pela reduzida atividade antimalárica da PQ *in vitro* (GREENBERG *et al.*, 1951).

2.3.2.2.1 Farmacocinética da Primaquina

A PQ é rapidamente absorvida pela via oral, com biodisponibilidade média de 96% (MIHALY *et al.*, 1985). Exibe cinética linear de primeira ordem no intervalo de doses de 15-45 mg. A concentração máxima e o tempo para alcançá-la no plasma, após dose única de 15 mg em indivíduos saudáveis é de 53 ng/mL em 2 h, respectivamente (FLETCHER *et al.*, 1988). Distribui-se amplamente pelo organismo humano e o volume aparente de distribuição varia de 200-300 L. A meia-vida de eliminação é cerca de 6h (MIHALY *et al.*, 1985; WARD *et al.*, 1985). Estudo de excreção usando PQ marcada com ¹⁴C demonstrou que 64% da PQ-¹⁴C foi encontrada na urina em até 143 h após administração oral de 45 mg (MIHALY *et al.*, 1984).

A PQ é biotransformada pelo sistema do citocromo P450 (CYP2C19, 3A4 e 2D6) originando vários produtos oxidados como: 6-desmetil primaquina; 5-hidroxiprimaquina; 5,6-dihidroxi-8-aminoquinolina e 6-metoxi-8-aminoquinolina. Entretanto, a oxidação pela monoamino oxidase A é responsável pela formação de carboxiprimaquina que é o metabólito formado em maior concentração, contudo, desprovido de atividade antimalárica (GREAVES *et al.*, 1980; MIHALY *et al.*, 1984).

2.3.2.2.2 Efeitos adversos e contra indicações

Os efeitos tóxicos da PQ e outras 8-aminoquinolinas ao sistema hematopoiético são conhecidos (BRUECKNER *et al.*, 2001). Anemia hemolítica é a condição mais grave em indivíduos com deficiência de G6PD (CAPPELLINI; FIORELLI, 2008; BEUTLER; DUPARC, 2008). Os eritrócitos, especialmente os infectados, são propensos ao estresse oxidativo. A glutatona reduzida (GSH) desempenha papel essencial no ciclo redox eritrocitário ao inativar radicais livres. A GSH é oxidada a disulfeto (GSSG) e seus níveis restabelecidos pela enzima glutatona redutase, cujo cofator é o Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH). Nos

eritrócitos, a via das pentoses fosfato é a única fonte de NADPH e nos indivíduos com deficiência de G6PD o nível de NADPH é insuficiente para atuar como cofator da glutathione redutase, resultando no comprometimento da defesa antioxidante.

Outro efeito tóxico dose-dependente da PQ ao sistema hematopoiético é o aumento das taxas de metemoglobina, isto é, da oxidação do ferro da hemoglobina ao estado férrico, o que impede o transporte de oxigênio aos tecidos. Os níveis normais de MetHb variam entre 1- 2%, e em pacientes com malária por *P. vivax* e expressão normal da G6PD em tratamento com PQ podem ser alcançados valores entre 9-12% (SRIVASTAVA *et al.*, 2000). Outra reação adversa dose dependente é o desconforto gastrointestinal (CLAYMAN *et al.*, 1952; CLYDE, 1981; TAYLOR; WHITE, 2004), no qual os sintomas incluem cólicas, náuseas, diarreia e vômitos. Porém, a maioria são leves e evitáveis se o fármaco for administrado com alimentos (CLAYMAN *et al.*, 1952).

A PQ não deve ser associada à mepacrina, mielossuppressores e agentes hemolíticos, os quais podem potencializar as reações adversas. É contraindicada nas grávidas, pelo risco de hemólise nos fetos; na deficiência de G6PD; nos menores de seis anos, pois pode causar hipoplasia e aplasia medular; e nos pacientes com granulocitopenia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso (BRASIL, 2001; HILL *et al.*, 2006).

2.4 FALHA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA POR *P. Vivax*

Em estudo recente, Gonçalves *et al.* (2014) apresentaram uma visão global sobre a emergência de falhas terapêuticas e da resistência do *P. vivax* à CQ, desde o surgimento das primeiras cepas resistentes à CQ, documentadas em Papua Nova Guiné em 1989 (Rieckmann *et al.*, 1989). Os autores também destacaram as dificuldades atuais para o controle e eliminação da malária. A resistência à CQ *in vivo* é formalmente definida como a persistência de *P. vivax* em estágios sanguíneos no ciclo assexual, apesar de níveis adequados em sangue total ou plasma de CQ e seu principal metabólito ativo, a DECQ (BAIRD *et al.*, 1997).

Há relatos da resistência do *P. vivax* à CQ em áreas endêmicas espalhadas pelo mundo, com destaque para Indonésia e Papua Nova Guiné (BAIRD 2009, BAIRD *et al.* 2012). Os primeiros estudos acerca de resistência à CQ na malária vivax na América Latina foram realizados na Colômbia (ARIAS; CORREDOR 1989) e Brasil

(GARAVELLI; CORTI 1992). No entanto, o tratamento antimalárico não tinham sido supervisionados e os níveis da CQ não foram mensurados.

A resistência à CQ foi formalizada em cepa de *P. vivax* nesta região somente em 1996, quando um paciente canadense retornando da Guiana, que tinha sido tratado com CQ (25 mg/kg, durante 3 dias) e PQ (15 mg base/dia durante 14 dias), apresentou recrudescência da parasitemia no 11º dia do tratamento. Os níveis CQ no sangue total encontravam-se no intervalo terapêutico (> 100 ng / ml) no momento da falha terapêutica. Um segundo paciente, também retornando da Guiana, apresentou recorrência tardia (seis semanas após o tratamento inicial CQ+PQ), na presença de níveis sanguíneos efetivos de CQ (PHILLIPS *et al.*, 1996).

Os relatos subsequentes de resistência do *P. vivax* à CQ, foram originados da Colômbia, apresentando 3 recorrências parasitárias entre 27 pacientes (11,1%) nos trabalhos de Soto *et al.* (2001) e no Peru, com 4 recorrências entre os 212 pacientes (1,9%) por Ruebush *et al.* (2003). Os pacientes incluídos nestes estudos, foram tratados com 25 mg/kg de CQ durante três dias, sem co-administração de PQ, mas a resistência à CQ foi confirmada em apenas dois deles (ambos do Peru) por estimativas dos níveis do fármaco e do tempo de recorrência parasitária.

No Brasil, dois relatos de resistência do *P. vivax* à CQ *in vivo* foram provenientes de Manaus. No primeiro estudo, 11 dos 109 (10,1%) dos pacientes tratados apenas com CQ (25 mg/kg durante 3 dias) apresentaram recrudescência da parasitemia na presença de níveis plasmáticos adequados de CQ (FILHO *et al.*, 2007). Posteriormente, em 2013 outro ensaio clínico relatou a recorrências de *P. vivax* em sete dos 135 (5,2%) pacientes tratados com CQ (25 mg/kg durante 3 dias) e PQ (30 mg base/dia durante 7 dias). Todos os pacientes apresentaram níveis de CQ acima de 100 ng/ml de sangue total, no período de recorrência (MARQUES *et al.* de 2013). Por outro lado, estudo comparando dois regimes CQ+PQ em 73 indivíduos brasileiros não mostrou recidivas de *P. vivax* em até 30 dias após o tratamento (VILLALOBOS-SALCEDO *et al.*, 2000).

De maneira conjunta, esses estudos demonstram que a resistência do *P. vivax* à CQ ocorreu em pelo menos três países latino-americanos (Guiana, Peru e Brasil), em pacientes tratados somente com CQ ou em combinação com a PQ. No entanto, estudos clínicos anteriores não confirmaram resistência na Guiana (BAIRD *et al.*,

2002), Bolívia (AÑEZ *et al.* 2012) e Colômbia (CASTILLO *et al.*, 2002, ALVAREZ *et al.*, 2006, CARMONA FONSECA; MAESTRE, 2009).

Os pacientes tratados somente com CQ que apresentaram falha terapêutica em Guayaramerín (8 de 79 indivíduos acompanhados por mais de 28 dias) e Riberalta (5 de 81 indivíduos acompanhados mais de 28 dias), na Bolívia, apresentavam níveis sanguíneos de CQ e DCQ < 70 ng/ml no tempo previsto de recorrência do parasita. Em consequência, a resistência à CQ não pode ser confirmada (AÑEZ *et al.*, 2012). Além disso, uma falha tardia do tratamento (em D28 para CQ e tratamento único) foi observada recentemente em um pequeno estudo (20 pacientes) em Tarapacá, na Colômbia, no entanto, a concentração de CQ não foi estimada no momento da recrudescência do parasita (OSÓRIO *et al.*, 2007).

2.5 TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DA MALÁRIA POR *P. vivax*

Dado o aumento das falhas terapêuticas creditadas à CQ na Oceania, Sudoeste da Ásia, no subcontinente indiano e nas Américas, diversas alternativas terapêuticas têm sido propostas. a exemplo da combinação de Artesunato + PQ, indicada para reduzir a febre e o tempo de clareamento da parasitemia (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 2004). A artemisinina e seus derivados não são ativos contra as formas latentes hepáticas, entretanto a ação rápida sobre os estágios sanguíneos do *P. vivax* é benéfico para o paciente (BAIRD *et al.*, 2001; DAO *et al.*, 2007; SILACHAMROON *et al.*, 2003).

Terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs, na sigla em ingles) têm sido adotadas como tratamento de primeira linha para o *P. falciparum*, mas podem oferecer benefícios em áreas de baixa e média endemicidade, onde predomina também o *P. Vivax* (WHITE, 2008). Conforme Douglas *et al.* (2010), ainda que as ACTs tenham sido adotadas para o tratamento da malária falciparum e/ou em áreas onde *P. vivax* é conhecido por ser resistentes à CQ, a ACT associada a PQ é considerada uma alternativa adequada. Constitui exceção a associação artesunato + sulfadoxina-pirimetamina, que é considerada ineficaz contra *P. vivax* na maioria destas áreas.

Bassat (2011) aponta a combinação de Artemeter-lumefantrina (AL), como uma das ACTs mais utilizada, pois mostra rápido clareamento da parasitemia por *P. vivax*.

Soma-se a meia-vida relativamente curta de lumefantrina, que é benéfica, pois reduz o risco de resistência, quando comparados a outras ACTs. No entanto, esta associação tem menor capacidade para suprimir as recaídas por *P. vivax* ou prevenir recorrências. Assumindo que os diferentes derivados da artemisinina têm eficácia equivalente contra *P. vivax*, a diferença entre os componentes das associações pode ser limitada à duração dos níveis terapêuticos plasmáticos do fármaco associado, uma variável de relevância clínica limitada, principalmente em regiões com baixas taxas de transmissão de *P. vivax* ou em casos em que a PQ é adicionada para prevenir recaídas.

2.6 USO DE ANTIMALÁRICOS

Dada as características epidemiológicas da doença, o auto tratamento é a forma mais comum de uso dos AM, especialmente em áreas rurais da África, que concentra a maioria dos casos da doença (FOSTER, 1995). Estudo avaliando o tratamento domiciliar de crianças febris no Togo, indicou que 83% das crianças foram tratadas com antimalárico em casa. A CQ foi o medicamento de escolha para 94% e sua aquisição foi em mercado de rua ou de vendedor (DEMING *et al.*, 1989). Corroborando estes dados, McCombie (1996) constatou que o atendimento inicial da maioria dos episódios de malária começa com o auto tratamento, e que prevalece na maioria dos casos.

O uso indevido ou inadequado de AM é multifatorial e se associa ao analfabetismo (MBURU; 1987; SPENCER; KASEJE, 1987), a interação ineficiente entre pacientes e profissionais de saúde, a falta de informação dos profissionais de saúde, dentre outros (DJIMDE *et al.*, 1998). Os quatro principais responsáveis pela distribuição de AM na maioria dos países são o setor público, o privado sem fins lucrativos, o comercial privado e o informal. Em vários países, os medicamentos são adquiridos no setor privado, que inclui tanto os estabelecimentos farmacêuticos oficiais, quanto aqueles não-oficiais, como armazéns gerais e vendedores ambulantes (FOSTER, 1991). No Brasil, os medicamentos são distribuídos gratuitamente pelo MS nas unidades notificadoras da doença (BRASIL, 2004).

Para Menon *et al.* (1988), a automedicação é perigosa, pois a subdosagem pode levar a emergência de cepas de plasmódio resistente e retardar a ida do

pacientes com a forma grave da doença aos centros de saúde. Por exemplo, na costa do Quênia, as mães estavam tratando seus filhos com AM em até 24 horas após o início dos sinais e sintomas, entretanto o tempo médio decorrido entre o início da sintomatologia e a busca de tratamento adequado em unidades de saúde foi de três dias (MWENESI, 1994).

McCombie (1996) afirmou que a falha do tratamento é comum se os medicamentos são comprados em estabelecimento não oficial, sem as devidas orientações. Ruebush *et al.* (1995) evidenciaram que os AM são frequentemente compartilhados entre membros da família, de forma que o tratamento completo geralmente não é concluído, e geralmente os comprimidos ficam guardados para o próximo episódio da doença. Na Etiópia, mães com mais de dois filhos foram mais propensas a interromper o tratamento após o término dos sintomas, em vez de completar o regime proposto, a fim de preservar os comprimidos restantes para sua prole (YENENEH *et al.*, 1993). Por outro lado, Foster (1995) considera a automedicação importante, como um recurso indispensável em países nos quais as unidades de saúde são insuficientes para atender a demanda elevada de casos.

2.7 PERCEPÇÕES ACERCA DA MALÁRIA

Compreender a percepção dos indivíduos acerca da malária e os determinantes para sua construção tem sido fundamental para as intervenções bem sucedidas adotadas pela OMS para controle da doença em algumas áreas endêmicas espalhadas pelo mundo (AHORLU *et al.*, 1997; BRADLEY *et al.*, 1991; LIPOWSKY; KROEGER; VAZQUEZ, 1992). Segundo Espino *et al.* (1997), é comum o indivíduo aceitar explicações médicas acerca da causalidade de doenças e acrescentar simultaneamente percepções derivadas do senso comum. Há várias crenças sobre a causa e a transmissão da malária nas diferentes sociedades, resultante de influências culturais, educacionais e econômicas, e que se refletem sobre o comportamento preventivo e curativo, e conseqüentemente para o controle da doença.

O conhecimento acerca de determinada doença não implica em mudanças significativa de comportamento do indivíduo. Portanto, não é apenas fornecer "conhecimento correto", como Espino *et al.* (1997) observaram. "Melhorar ou aumentar o conhecimento não significa necessariamente resultar em mudanças nas

percepções ou comportamento". Na verdade, o comportamento resulta do conhecimento e crenças associados a experiência vivida diariamente pelo indivíduo. Alcoolismo, divisões políticas e sociais da comunidade, falta de controle do orçamentos familiar, por exemplo, também são fatores determinantes significativos na construção da percepção acerca das doenças (AGYEPONG; MANDERSON, 1999; WINCH *et al.*, 1997).

A compreensão destes fatores é fundamental para ações de saúde pública destinadas ao controle e erradicação da malária, pois as crenças que diferem da explicação científica sobre a causa e a transmissão da doença podem retardar o diagnóstico e tratamento, assim como, comprometer medidas preventivas eficazes, a exemplo, a destinação para outros fins dos mosquiteiros impregnados com praguicidas. Soma-se que os indivíduos costumam apresentar vários pontos de vistas, simultâneos e aparentemente contraditórios acerca do conhecimento científico da doença (ESPINO *et al.*, 1997).

A preocupação de determinada pessoa em dado momento, pode ser única e em desacordo com o conhecimento coletivo tradicional, a exemplo, Agyepong observou em Gana que a percepção comum é "o que é bom para uma pessoa não é necessariamente bom para outra". Fatores como estação do ano, perfil específico de cada indivíduo e o contexto social, também podem influenciar o tratamento da doença. Por fim, a febre e os demais sinais e sintomas em escala viável de gravidade como convulsões, frequentemente não são associados à malária, e via de regra, o paciente não procura pelo diagnóstico precoce e correto (AGYEPONG, 1992).

A percepção equivocada acerca da malária também pode inibir ações preventivas e de tratamento adequadas e tem sido relatada em várias áreas endêmicas. Em Malawi, várias pacientes afirmaram ter sido orientadas pelos profissionais de saúde a não consumirem substâncias amargas durante a gravidez. No entanto, estas mesmas pacientes relataram ter recebido CQ no pré-natal (SCHULTZ *et al.*, 1994). Na Tanzânia e Gana foi relatado que a malária resulta do excesso de calor e de trabalho (AHORLU *et al.*, 1997; GESSLER *et al.*, 1995; GUINCHO *et al.*, 1994).

Em Gana, a malária é percebida como uma doença relacionada ao ambiente, causada pelo contato excessivo com o calor que perturba o equilíbrio do sangue" (AGYEPONG, 1992). Em áreas da Guatemala acredita-se que a doença é causada por

tomar banho com frequência ou por ingerir água fervida (RUEBUSH; WELLER; KLEIN, 1992). Em outras regiões do mesmo país, os indivíduos acreditavam que a doença resultava da exposição ao frio ou umidade, fraqueza, má higiene e maus hábitos alimentares, como a ingestão elevada de alimentos inadequados (KLEIN *et al.*, 1995).

Estudo nas Filipinas relatou a descrença de grupos no mosquito como vetor da malária, e, conseqüentemente, dúvidas sobre a eficácia dos mosquiteiros" (ESPINO *et al.*, 1997). Achado semelhante foi relatado na Tanzânia, onde se evidenciou a falta de percepção da associação entre os mosquitos e a malária (GESSLER *et al.*, 1995; VAN GELDERMALSEN; MUNOCHIVEYI, 1995). Na Etiópia, Yeneneh *et al.* (1993) constataram que 77% das pessoas acreditavam que a doença não podia ser evitada. Outro estudo em Hainan, China, relatou que os indivíduos nem sempre entendiam que o mosquito é o vetor da malária (TANG *et al.*, 1995).

Conjuntamente, estes estudos demonstraram a percepção equivocada acerca da transmissão da doença, o que pode comprometer a eficácia do tratamento e medidas de controle. Entretanto, é consenso que as teorias não científicas e tradicionais da causalidade da doença são importantes para seu controle e não devem ser subestimadas, pois representam a percepção das comunidades à respeito da epidemiologia e do risco inerente a infecção (OAKS *et al.*, 1991). Estas teorias devem ser acrescidas de novas ideias de forma tão harmoniosa quanto possível, considerando realidades locais, permitindo que velhas percepções possam ser modificadas, mediante a quebra gradativa de paradigmas. A exemplo, considerar indivíduos que residem no meio rural como incapazes de reconhecer os determinantes e gravidade da doença. Portanto, o reconhecimento formal das diferenças e a negociação de soluções aceitáveis devem ser empregadas para o sucesso das ações de controle e erradicação da malária.

2.8 ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA POR *P. vivax*

Segundo Brawley e Culos-Reed (2000), os termos *adherence* e *compliance* têm significados diferentes: *compliance*, pode ser traduzido como obediência, cumprimento de regras, pressupondo papel passivo do paciente. *Adherence*, traduzido como *aderência ou adesão*, caracteriza a escolha livre das pessoas em adotar ou não certa recomendação, isto é, a concordância autônoma. Ambas terminologias, são muito comuns em trabalhos desta natureza, considerando a

adesão como uma situação na qual o paciente compreende sua condição, os aspectos básicos da doença e a importância da adesão para melhoria do quadro clínico.

Urquhart (1998), referindo-se a não adesão para indicar a extensão dos seus componentes, a classificou em três fases distintas: (1) Climatização: na qual o paciente concorda com o tratamento, aceita e executa o regime prescrito. Entretanto, o paciente tem autoridade para rejeitá-lo e então mudar sua decisão e não iniciar as tomadas das doses prescritas. Alguns pacientes podem até abrir o recipiente (envelope, blíster, frasco) algumas vezes na primeira semana apenas e rejeitá-los. (2) Cumprimento da decisão, na qual o paciente, aceita e inicia a terapia, implementando o regime prescrito de maneira pontual. O aceite do tratamento é experimentado como um processo contínuo e com a oportunidade para identificação de erros de posologia (horário e doses). (3) Descontinuidade: considerado o fim abrupto de uma das fases anteriores. Ocorre quando o paciente interrompe o tratamento por conta própria ou por intervenção médica. É comum, e não deve ser confundida com interrupções de curto período como nos feriados prolongados.

A não adesão ao regime terapêutico pode ser definida como o não cumprimento às instruções físicas concernentes ao tratamento farmacológico prescrito. É considerada questão relevante de saúde pública, pois compromete a eficácia terapêutica, a exemplo, a adesão insatisfatória às terapias combinadas com base na artemisininas (ACTs) é frequentemente relatada e constitui importante desafio para maximizar o impacto das ações de controle da malária. Neste sentido, diversas intervenções tem sido proposta pela OMS para melhorar a adesão ao tratamento da malária, como a redução do período de tratamento com PQ de 14 para sete dias, com concomitante aumento das doses (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 2010).

No Brasil, apesar da alta taxa de morbidade de *P. vivax* em áreas rurais da bacia amazônica, poucos estudos avaliaram o comportamento de adesão à terapia com AM (DUARTE *et al.*, 2003; PEREIRA *et al.*, 2011; RAINERS *et al.*, 2010; ROCHA, 2008). Os padrões mais frequentes de não adesão são a omissão de uma dose ocasional ou várias doses consecutivas (perdas de doses), falhas na tomada das doses nos horários adequados (descuido do horário), superdosagens (reposição de doses), em especial com regimes de administração de uma dose diária, como no caso de vários AM. Outras formas menos convencionais de não adesão é a descontinuidade do tratamento, completamente ou por curtos períodos (de poucos dias a uma semana), algumas vezes

chamados de “drug holiday” ou feriado do fármaco.

2.8.1 Perspectivas na avaliação da adesão

A literatura disponibiliza cinco perspectivas para compreensão das interações entre paciente, doença e tratamento. Cada uma apresenta vantagens e desvantagens, cabendo à equipe profissional avaliar as circunstâncias para seu emprego. São eles:

2.8.1.1 Perspectiva biomédica

Predomina nos serviços de saúde e organizações, e se baseia na crença que os pacientes são razoavelmente obedientes em seguir as ordens médicas (LEVENTHAL, 1987). A não-adesão é atribuída às características individuais (traços de personalidade, condições sociodemográficas). A culpa do paciente é quase automática, pois dado o fracasso do tratamento, é responsabilizado e punido pela desobediência, sem levar em consideração a relação com o profissional e o serviço de saúde.

2.8.1.2 Perspectiva comportamental

Tem como base o behaviorismo skinneriano (radical) que enfatiza a importância dos reforços positivos e negativos, com base nos antecedentes e consequências, como mecanismo de influência no comportamento (SKINNER, 1938). Como forma de modelar o comportamento do paciente, os serviços de saúde teriam mecanismos para controlar um comportamento específico.

2.8.1.3 Perspectiva da Comunicação

Surgiu nos anos 70, enfatizando a melhoria da habilidade de comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, em relações mais horizontais, baseadas na empatia e na criação de vínculo, os quais teriam efeitos positivos na adesão. Embora seja considerada condição necessária, não é suficiente para promover mudanças significativas no comportamento.

2.8.1.4 Perspectiva da Cognição

Inclui vários modelos cognitivos, como a teoria sócio cognitiva (BANDURA, 1977), da proteção-motivação (ROGERS, 1997), dentre outras. Se baseia na atenção direta ao conceito de saúde do paciente, a partir do qual se avaliam fatores que representam barreiras ou facilitadores para adesão que não estão traduzidas em habilidades comportamentais.

2.8.1.5 Autorregulação

Esta perspectiva tenta integrar variáveis ambientais e respostas cognitivas dos pacientes no cuidado com sua saúde em um modelo de autorregulação, cuja essência é o conceito cognitivo que o paciente tem do tratamento e da doença. Os pacientes criam representações pessoais da doença e do tratamento, o que os orienta à tomada de decisões.

2.8.2 Métodos para medida da adesão/não adesão

Os métodos para medida da adesão ao tratamento (MAT) são classificados em diretos e indiretos. Os primeiros fornecem evidências que o medicamento foi ingerido. São exemplos: (1) detecção do fármaco ou seus metabólitos nos fluidos biológicos; (2) detecção de um marcador biológico juntamente com o fármaco (ou placebo); e (3) observação direta do paciente na tomada do medicamento. Os métodos indiretos são mais utilizados, contudo, não há comprovação que o paciente ingeriu o medicamento. São categorizados em: autorrelato pelo paciente, contagem de comprimidos ou cápsulas, uso de dispositivos eletrônicos de monitoração e revisão dos registros de prescrição (FARMER, 1999).

Os estudos de MATs podem ser de intervenção ou observacionais. Segundo Haynes, *et al.*, (1996), nenhuma intervenção no processo de adesão é útil quando realizada de forma isolada. A exigência de múltiplas intervenções para aumentar a adesão, tanto na fase aguda, quanto na crônica da doença, é fundamental para melhor compreensão do fenômeno. Na avaliação da adesão aos AM, a maioria dos estudos apresentaram extensiva variação das MATs, levando à elevada amplitude de

resultados, os quais variaram de 5% a 90%, refletindo fatores relacionados às características individuais (condição socioeconômica, conhecimento acerca da doença e do tratamento, satisfação com o atendimento pela equipe de saúde, dentre outros) e variações metodológicas, como a MATs empregada e a interação entre o paciente e a equipe de pesquisa no decorrer do tratamento (BROXVOORT *et al.*, 2014).

No caso dos AM, foram identificados diferentes MATs, utilizadas para avaliação da adesão/não adesão, tais como: contagem de comprimidos durante o autorrelato (ANSAH *et al.*, 2001; PEREIRA *et al.*, 2011; WINCH *et al.*, 2003; YEBOAH-ANTWI *et al.*, 2001), uso de dispositivos de monitoramento eletrônico dos dias e frequência de uso (BELL *et al.*, 2009; TWAGIRUMUKIZA *et al.*, 2010), entrevista com o paciente antes e após o tratamento (AGYEPONG *et al.*, 2002; CHIBUA *et al.*, 2006; GRIETENS *et al.*, 2010; KHANTIKUL *et al.*, 2009; REILLEY *et al.*, 2002) e medidas dos níveis do fármaco ou metabólito em fluido biológico (CONGPUONG *et al.*, 2010; QINGJUN *et al.*, 1998; NA-BANGCHANG *et al.*, 1997). No entanto, nenhuma destas medidas isoladamente pode ser considerada padrão-ouro para estimar a adesão (DiMATTEO, 1982; BUSSELL *et al.*, 2011).

2.8.2.1 Estudos indiretos observacionais

Embora a adesão seja descrita de forma unidimensional em termos psicométricos, vários comportamentos para não adesão, os quais divergem do regime terapêutico prescrito podem coexistir. O esquecimento da tomada do medicamento e a descontinuidade prematura com posterior retomada das doses são os mais comuns. Portanto, caracterizar níveis de não adesão, unicamente pela porcentagem de comprimidos ingeridos em determinado período de tempo, pode conduzir a erros de omissão na dosagem, no tempo ou na intenção de uso (WRIGHT, 1993). Neste sentido, dimensionar a adesão no indivíduo, como sujeito ativo, que participa e assume responsabilidade sobre seu tratamento é defendida por diferentes autores, como MILSTEIN-MOSCATI *et al.*, (2000); CONRAD (1985); e DOWELL e HUDSON (1997).

A supervisão do recebimento dos medicamentos pelos pacientes em estudos clínicos monitorados, em ambiente institucional controlado, como clínicas e unidades de saúde ou mesmo durante visita domiciliar, nem sempre é prática, além de não

fornecer evidências suficientes acerca da adesão plena, uma vez que pacientes não aderentes, podem fingir a tomada do medicamento (FARMER, 1999).

O autorrelato inclui questionários e/ou entrevistas e o uso de diários, e tem sido considerado bom instrumento de coleta de dados. A contagem de unidades de formas sólidas (comprimidos ou cápsulas) é um método habitual para estimar o uso do medicamento, não sendo aplicado, porém, para outras formas farmacêuticas. Dispositivos eletrônicos de monitoração que registram quando o frasco do medicamento prescrito é aberto, comprimidos são retirados do envelope ou blister ou quando um inalador é usado ou uma gota de colírio é dispensada, são aplicativos tecnológicos recentes. Por fim, os registros nas farmácias evoluíram da revisão manual das prescrições individuais ou coletiva para eletrônica das solicitações de prescrição nos bancos de dados computadorizados (FARMER, 1999).

2.8.2.1.1 Autorrelato ou Auto informação

A psicometria segundo Pasquali (2003) é uma área da psicologia com uma concepção estatística, que explica os comportamentos e aptidões por meio de testes, cuja mensuração é feita através de respostas que os indivíduos fornecem aos itens de um questionário (autorrelato). Neste sentido, para Sartes *et al.* (2013), existem duas teorias para tal fim: a Teoria Clássica dos Testes (TCT), que tem por objetivo a interpretação da resposta final, ou seja, o que a soma dos itens (respostas das questões) diz sobre os sujeitos. Entretanto, nas últimas décadas, este conceito tem sido desafiado por uma corrente teórica conhecida como Teoria de Resposta ao Item² (TRI). Esta corrente propôs o uso de escalas mais curtas que seriam tão confiáveis quanto as longas. Esta era, que se iniciou a partir da década de 1980, é conhecida como a era da Psicometria moderna, centrada na TRI. Esta, por sua vez tem o propósito de mediar a habilidade do sujeito de acordo com as respostas dadas a cada item. Ou seja, a TCT analisa o resultado final e TRI analisa partes e probabilidades que geram o resultado final (QUADROS, 2010).

² Teoria de Resposta ao Item (TRI) para respostas politômicas: consiste em um conjunto de modelos probabilísticos destinados a representar parâmetros importantes para a mensuração incluindo as características dos itens e as medidas dos sujeitos. A principal diferença em relação ao modelo clássico é que a unidade básica de análise passa a ser o item e não o escore total composto pela soma de itens, como a Teoria do Escore Verdadeiro trata (SANCINETO, *et al.*, 2008).

Neste contexto, o autorrelato pode ser considerado um método mais simples para estimar a adesão ao tratamento. Porém, a entrevista quando elaborada de maneira incorreta pode reduzir a precisão por admitir múltiplas variáveis que dificultam a interpretação, ocorrendo situações nas quais pacientes que relataram pouca adesão podem estar corretos, enquanto aqueles que a negaram podem não estar aderindo à terapia conforme prescrito. Desta forma, é importante definir parâmetros precisos para caracterização da adesão no auto relato, assim como, as avaliações e comparações entre níveis de adesão devem considerar os parâmetros de validação.

Morisky *et al.* (1986) relataram em estudo de metanálise de 700 trabalhos, o uso de 200 variáveis para estimativa da adesão. Os autores destacaram a variabilidade das abordagens para entrevista e coleta de informações, sugerindo uniformizar os seguintes aspectos: (1) manutenção de um diário do paciente; (2) entrevistas com perguntas específicas relativas à precisão da adesão ao tratamento; e (3) padronização, validação e uso de questionários específicos de adesão. Como resultado, os autores sugeriram um método de estimativa da adesão com quatro itens de resposta dicotômicas conhecido como “Morisky Medication Adherence Scale” (MMAS-4). A escala de Morisky tem sido amplamente utilizada por sua simplicidade, veracidade, velocidade e validação de pouca complexidade e satisfatória, quando comparada à contagem de comprimidos e frente ao desfecho clínico em várias doenças crônicas (AL-QAZAZ *et al.*, 2010; BHARMAL *et al.*, 2009; KRIPALANI, *et al.*, 2009; KROUSEL-WOOD *et al.*, MORISKY *et al.*, 2008; TZENG *et al.*, 2009).

Na análise psicométrica de Morisky a avaliação da unidimensionalidade³ e da confiança foram realizadas juntamente com a validação simultânea ou concorrente do instrumento. O parâmetro avaliado foi o controle da pressão arterial. Pacientes com altos escores de adesão ao tratamento apresentaram controle da pressão arterial significativamente superior aqueles com baixos escores de adesão. A precisão do instrumento foi avaliada por sua habilidade em estimar o controle da pressão sanguínea em função do nível de adesão. A sensibilidade foi 81% e especificidade de 44%. O valor preditivo para altos escores de adesão foi 0,75; porém, somente 0,47 para os baixos escores, fornecendo precisão total de 69%. Desta forma, o instrumento

³ A unidimensionalidade em testes psicológicos é um dos pressupostos da maioria dos modelos da Teoria de Resposta ao Item. Significa que apenas uma habilidade latente pode ser medida pelo conjunto de itens que compõem o teste. (FERNANDEZ, 1990).

foi considerado pouco eficiente para avaliar a baixa adesão, o que pode ser creditado ao fato desta ser considerada um comportamento individual específico e não característica da personalidade. Por exemplo, um paciente pode aderir ao tratamento com antibióticos e uma dieta prescrita, mas não ao tratamento com anti-hipertensivo.

Segundo Myers e Branthwait (1992) e Davis (1969), vários fatores interferem na precisão e eficácia do autorrelato, como a habilidade do entrevistador e a construção das perguntas. A relação e a maneira de comunicação entre o profissional de saúde e o paciente afetam significativamente as respostas. Pacientes que interagem de maneira positiva apresentam taxas mais elevadas de adesão. Ross (1991) afirma que o conteúdo das perguntas nas entrevistas interfere na maneira como os pacientes responderão. Perguntas negativas que culpam subjetivamente o paciente influenciarão de forma negativa as respostas. Stewart (1987) avaliou a aplicação de duas perguntas referentes à adesão durante entrevistas para estimar o comportamento de tomada do medicamento. Após vários questionamentos secundários, o entrevistador perguntava especificamente: "você não tem tomado seus medicamentos, diariamente, ou você teria perdido algumas doses durante o dia? "quantas doses você poderia ter perdido em 10 dias?" Os resultados foram comparados à contagem de comprimidos e apresentaram especificidade de 69,8% e sensibilidade de 80%, com precisão global de 74,5%. Por fim, deve-se considerar também o intervalo de tempo solicitado pelos investigadores para o paciente lembrar aspectos referentes a adesão (SHERBOURNE *et al.*, 1992).

2.8.2.1.2 Contagem manual de formas sólidas (comprimidos ou cápsulas)

Spilker (1991) considera a contagem manual de formas sólidas um dos métodos mais comuns para estimar adesão ao tratamento. Refere-se a contagem das unidades de comprimidos ou cápsulas não ingeridas durante o regime prescrito, a qual é comparada ao número de unidades recebidas, considerando o intervalo de tempo de dispensação. Para Hamilton (2003), o método de contagem manual de comprimidos é uma alternativa de fácil aplicação e pouco onerosa, pois não consome tempo do profissional de saúde e não requer o uso de tecnologias sofisticadas, tornando-se também uma alternativa para os sistemas de saúde que possuem recursos financeiros escassos. Destaca-se que nos tratamentos crônicos,

todas as prescrições devem ser incluídas no cálculo, e devem ser registradas as datas exatas das reposições (DIAS *et al.*, 2011).

A adesão ao tratamento é calculada subtraindo o número de unidades contadas daquelas prescritas (Lee *et al.*, 1996). O cálculo utilizado é dado pela fórmula:

$$\% AD = \frac{NCA - NCR}{NCP} \times 100$$

Onde o %AD é o grau de concordância entre número de comprimidos utilizados e prescritos; NCA é o número de comprimidos adquiridos pelo paciente no último atendimento; NCR é o número de comprimidos que restaram na embalagem e NCP = número de comprimidos que deveriam ter sido consumidos, segundo a prescrição, no intervalo entre aquisição e contagem dos comprimidos.

O método da contagem também apresenta algumas limitações, pois não identifica quando o indivíduo utilizou a quantidade correta de comprimidos em intervalos inadequados (exemplo: ao invés de utilizar um comprimido a cada 8 horas conforme estabelecido na prescrição, o paciente consome três comprimidos uma vez ao dia); ou seja, este método avalia a quantidade utilizada, mas não como esta quantidade foi utilizada pelo paciente. Outra desvantagem reside no fato de alguns pacientes não apresentarem os comprimidos remanescentes para contagem. Para tanto, recomenda-se que as visitas domiciliares sejam feitas sem programação prévia (MARSH *et al.*, 2004).

2.8.2.1.3 Monitoramento terapêutico de fármacos nos fluidos biológicos (MTF)

A determinação da concentração do fármaco e seus metabólitos em fluidos biológicos é de grande importância para avaliação da eficácia do tratamento, assim como, permite avaliar o histórico de exposição do indivíduo aos xenobióticos em diferentes meios biológicos como sangue total, plasma ou soro (MALI *et al.*, 2011).

A saliva constitui o único fluido que pode ser usado com sucesso como substituto do sangue na monitorização terapêutica de fármacos (MTF). No entanto, concentrações detectadas nas fezes podem caracterizar excreção de fármacos e metabólitos que não utilizam a via renal. Além disso, é importante que certas matrizes (lágrimas, fluido cerebrospinal, secreções brônquicas, fluido peritoneal e fluido intersticial) sejam

analisadas, uma vez que podem revelar a presença do fármaco no local de ação. Outros matrizes como sangue fetal, líquido amniótico e leite materno são úteis para caracterizar exposição fetal e perinatal aos fármacos (PICHINI *et al.*, 1996).

A MTF é importante para avaliar se a concentração do fármaco no fluido biológicos é efetiva, fornecendo informações adicionais para guiar e avaliar a farmacoterapêutica, principalmente quando há concentração alvo a ser alcançada, como para alguns AM. Em contraste com muitas substâncias endógenas, cujas concentrações permanecem constantes nos fluídos biológicos, as concentrações do fármaco variam em função do tempo. Soma-se a diversidade das características intrínsecas ao composto ativo e sua interação com o organismo, refletida na variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos. Portanto, o tempo de amostragem e o emprego de modelo cinético apropriado são essenciais para interpretação das concentrações dos fármacos ou seus metabólitos nos fluidos biológicos (BASCO, 2011).

Entretanto, a MTF não especifica se frequência e duração do tratamento estão de acordo com a prescrição, a menos que amostras consecutivas sejam coletadas, a exemplo, os pacientes podem apresentar níveis séricos semelhantes do fármaco, entretanto, cada um pode ter utilizado o medicamento de modo diferente (FARMER, 1999). Outra desvantagem da MTF refere-se aos fármacos de meia-vida curta como a PQ (FEINSTEIN, 1990; CRAMER *et al.* 1990). Variações farmacocinéticas intraespecíficas, como na biotransformação e no volume de distribuição também alteram as concentrações do fármaco nos fluídos biológicos, independente da adesão ao tratamento, assim como o estado clínico do paciente, comorbidades, fatores genéticos, idade, peso, dentre outros.

2.8.2.1.4 Modelos farmacocinéticos aplicados para avaliar a não-adesão

A análise das concentrações dos fármacos em múltiplas doses com modelo determinista comum, é geralmente baseada na suposição da adesão completa do paciente, considerando que as tomadas das doses foram realizadas como prescrito, pois a curva de concentração em fluídos biológicos x tempo é significativamente influenciada pela administração de fármacos em tempo aleatório, comuns no

comportamento de baixa adesão, induzindo resultados imprevisíveis acerca da eficácia terapêutica, (WANG, 1996; WANG; OUYANG, 1998).

Li e Nekka (2007) em um estudo farmacocinético abordaram o emprego dos modelos estatísticos determinísticos e estocásticos como um formalismo para explicar a não adesão do paciente. O primeiro considera a média ou o padrão esperado na ausência de aleatoriedade ou erro de medição (estocasticidade). Kenna *et al.* (2005) consideram que os modelos podem ser fenomenológico (ou seja, baseado nos padrões observados nos dados gerados), mecanicista (i.e, relação baseada na teoria ambiental), ou mesmo um modelo complexo de simulação baseado no indivíduo ou na população (GUPTA *et al.*, 2008; MU; LUDDEN, 2002).

Na administração de doses repetidas, frequentemente há acúmulo de fármaco no organismo, e dependendo do clearance (neste caso, avaliado pela meia-vida de eliminação e através de simulações de posologias), pode se estimar a concentração no estado de equilíbrio. Para isto, é possível variar a dose e o intervalo de dosagem e verificar seu efeito na concentração, bem como avaliar situações de falhas posológicas resultantes da não adesão ao tratamento (HUGHES, 2007; VRIJENS; GOETGHEBEUR, 1999).

2.8.3 Comparação dos métodos de medidas de adesão (precisão)

Segundo Ransohoff *et al.* (1978) a precisão dos MATs pode ser determinada através de sua sensibilidade e especificidade em relação ao padrão de referência. Ambas demonstram, a proporção entre pacientes aderentes e não-aderentes corretamente identificados. Algumas MATs são mais efetivas, a exemplo, Haynes *et al.* (1980) e Craig (1985) compararam as concentrações séricas do fármaco, um indicador clínico (pressão sanguínea), o autorrelato e a contagem de comprimidos ou cápsulas em pacientes hipertensos em uso de hidroclorotiazida. Ambos os estudos concluíram que o autorrelato foi a MAT mais precisa para estimar a adesão. De acordo com Haynes *et al.*, (1980) as entrevistas mostraram sensibilidade de 96%, especificidade de 50%, e precisão de 75%. Por outro lado, Craig (1985) demonstrou que as entrevistas tiveram sensibilidade de 100%, especificidade de 40% e precisão de 85%. Ressalta-se que uma diferença importante entre os dois estudos foi o padrão de referência usados para cálculos de validação. Haynes *et al.*, (1980) usaram a contagem de comprimidos ou

cápsulas como referência, enquanto que Craig (1985) utilizou a determinação das concentrações de hidroclorotiazida na urina

A validação das MATs através dos estudos de precisão ou eficácia requer padrão de referência para comparação. A contagem de comprimidos como padrão de referência, apresentou precisão inferior a outras MATs em vários estudos. Além disso, o tempo de tratamento considerado para definir níveis de adesão foram, frequentemente, arbitrários nos diferentes estudos. Variações nos prazos finais afetam significativamente a sensibilidade e especificidade das MATs. Prazos finais elevados aumentam a sensibilidade, mas diminuem a especificidade, enquanto que os reduzidos aumentam a especificidade, mas diminuem a sensibilidade da MATs (GREGOIRE *et al.*, 1998 apud FARMER, 1999).

2.8.4 Seleção do método para estimativa da adesão

Farmer (1999) indica que a seleção de MATs deve ser baseada em seus atributos, nos objetivos e nos recursos disponíveis para o estudo. Sabe-se, no entanto, que nenhuma das MATs correntemente usadas reúne todos os requisitos para ser considerada padrão ouro. A MAT ideal deveria reunir os seguintes requisitos: (1) evitar dicotomias simplistas; (2) baixo custo; (3) seguro e objetivo; (4) estimar o registro contínuo da história de adesão; (5) evitar a influência do comportamento do paciente; e (6) fácil aplicabilidade, análise e interpretação dos resultados.

O mesmo autor sugere a avaliação dos atributos positivos e negativos de cada MAT, com base nas exigências específicas e objetivos do estudo, a fim de responder aos seguintes questionamentos: “o propósito do estudo é monitorar a adesão em ensaio clínico ou identificar os pacientes não aderentes para estratégias de intervenção?” A adesão é importante para um regime posológico rígido (administração a cada oito horas)? É objetivo do estudo identificar pacientes que deixaram de tomar o medicamento?

Nos ensaios clínicos (principalmente nos estudos de fase IIa e IIb), a determinação da eficácia da adesão pode ser extremamente valiosa. Uma medida precisa de adesão também é importante para a fase de triagem, durante a qual serão excluídos os pacientes não-aderentes do estudo. A extensão do estudo, o número de pacientes, e os locais podem levar a escolha do método, porém, o pesquisador não

deve se restringir a um único modelo, pois a combinação de métodos é muito mais efetiva e deveria ser usada o quanto possível. No caso de um ensaio clínico, as entrevistas, o monitoramento eletrônico, assim como o monitoramento da terapia, podem prover informações adicionais. Além dos dados convencionais sobre adesão, eventos adversos também podem ser relatados naqueles pacientes que usam o medicamento corretamente.

Se a adesão ao tratamento for avaliada em estudos de Fase IV ou estudos epidemiológicos, métodos longitudinais como a revisão eletrônica dos registros de prescrição podem prover informação sobre taxas de adesão individual ou da população, bem como da interrupção do tratamento. Logo, a combinação da revisão da prescrição associada ao autorrelato poderia levar a resultados com confiabilidade superior (FARMER, 1999).

De fato, conforme Kirchner & Marinho-Casanova, a escolha de uma MAT não é simples, uma vez que todos os instrumentos apresentados na literatura são questionáveis, quanto à possibilidade de avaliar a adesão do indivíduo a todos os componentes do tratamento e todas as suas dimensões. Ao observar as limitações quanto à abrangência de um instrumento, outros cuidados devem ser tomados na avaliação, como escolher apenas alguns componentes para avaliar ou envolver menor quantidade de participantes (GONZALEZ; SCHNEIDER, 2011). A busca dos pesquisadores pelo padrão-ouro para medir a adesão tem sido, desta forma, relatada por Rudd (1979) desde a década de 70. No entanto, após quase 34 anos, apesar do avanço tecnológico e muitos estudos empíricos desenvolvidos, Gonzalez & Schneider (2011) apontam que a questão sobre qual o melhor método para avaliar a adesão continua em aberto.

3 METODOLOGIAS

3.1 ÁREA DE ESTUDO

O estudo foi realizado no município de Anajás, Pará, Brasil, pertencente à mesorregião da Ilha do Marajó e a microrregião do furo de Breves, distante 167 km da capital do estado. A área territorial é de 6.921,71 km². A sede municipal apresenta as seguintes coordenadas geográficas: 00°59'21" Sul e 49° 56' 24" Oeste de Greenwich (Figura 5). Seus limites são: ao Norte com os municípios de Chaves e Afuá; ao Sul com São Sebastião da Boa Vista e Breves; a Leste com Ponta de Pedras e Muaná, e a Oeste com Breves e Afuá (PARÁ, 2008).

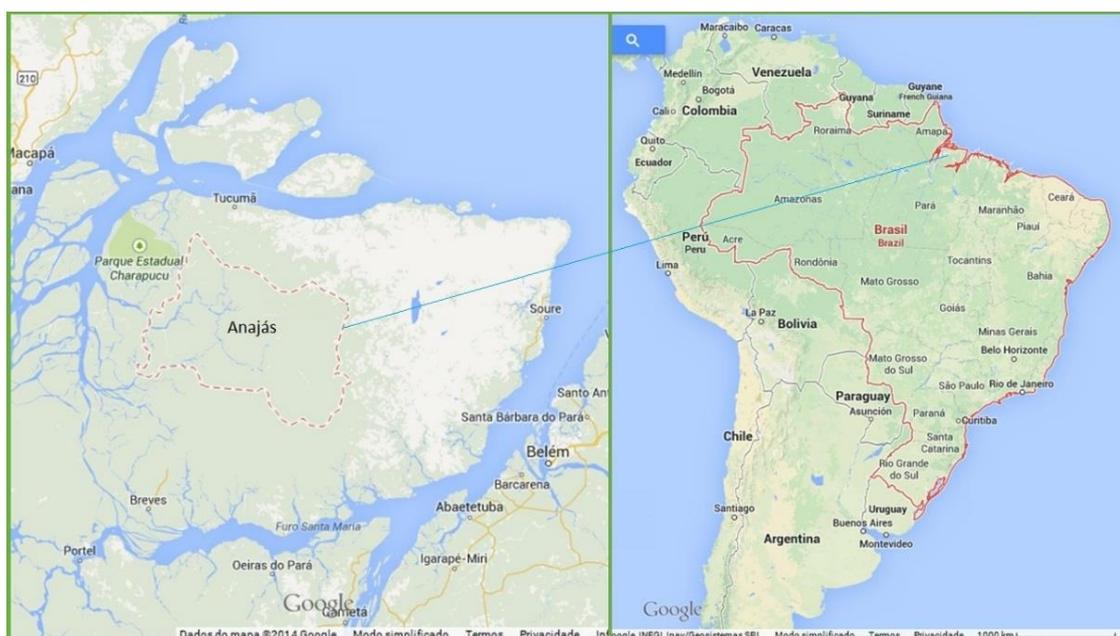


Figura 5. Área limítrofe do município de Anajás, no arquipélago da Ilha do Marajó, estado do Pará, Brasil. Fonte: Google Earth Pro 7.0.3. ©Google Inc., 2013. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

O solo do município é predominante do tipo latossolo amarelo, de textura variada, pouca drenagem e baixa fertilidade. A vegetação dominante é a floresta densa de planície aluvial com áreas de campos naturais a leste e norte do município. É servido, principalmente, pelos rios Anajás, Mocoões, Guajará e Cururu. Sua sede se encontra na margem esquerda do Rio Anajás, o mais importante da região, que nasce em Ponta de Pedras e atravessa o município. A hidrografia regional tem importância vital, destacando-se seu aproveitamento econômico como único meio de transporte e

comunicação entre as cidades e vilas; como potencial pesqueiro; e como enriquecedor sedimentar das várzeas, através da ação dos rios de água barrenta. (PARÁ, 2008). A topografia é baixa, registrando 10 metros acima do nível do mar na sede do município. O clima é equatorial úmido, e temperatura média em torno de 27° C, umidade elevada e alta pluviosidade nos seis primeiros meses do ano (PARÁ, 2008).

A população do município de Anajás no ano de 2010 foi de 24.759 habitantes, dos quais, 38,3% residentes na zona urbana. O IDH municipal é de 0,484, ocupando o quinto menor valor dentre os 144 municípios do Estado do Pará. Aproximadamente 70% da população encontra-se abaixo da linha da pobreza, com rendimento nominal médio mensal per capita dos domicílios particulares permanentes de R\$ 245,66 e PIB per capita de R\$ 3.039,09 em 2011 (BRASIL, 2014).

A economia local se baseia na extração de madeira e no aproveitamento do açaizeiro. O Município de Anajás, juntamente com Breves, Portel e Bagre, são responsáveis por 90% da extração de toras de madeira do arquipélago do Marajó. O açaizeiro é o recurso típico da região do Marajó. Fornece o fruto para produção do vinho de açaí e matéria prima para as indústrias de palmito. Atualmente grande parte da população ribeirinha se ocupa com a extração do palmito que é considerada uma das atividades mais rentáveis. Os municípios de Anajás, Bagre, Breves e Muaná são responsáveis por 86% da produção de palmito do arquipélago (BRASIL, 2007a).

Em agosto de 2014, constava no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES/DATASUS/MS): uma unidade de vigilância em saúde, um hospital municipal, uma unidade de atendimento 24 horas, um centro de apoio psicossocial e quatro postos da Estratégia Saúde da Família (ESF), um na zona urbana e três na zona rural.

Anajás é um dos municípios paraense que tem apresentado maior risco para transmissão da malária na região, estimado pelo índice parasitário anual (IPA). Em 2012 foram registrados 746.8 casos por cada 1000 habitantes.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo está de acordo com os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, obedecendo as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, conforme estabelecida na Resolução CNS 196/96 do Conselho Nacional

de Saúde. O plano da pesquisa está vinculado ao projeto “Malária por *Plasmodium vivax*: análise da possível influência da composição corporal na resposta terapêutica à Primaquina”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos do Instituto Evandro Chagas (CEP/IEC/SVS/MS) sob o n.º 0028/2010.

Os sujeitos da pesquisa, voluntários e participantes em todas as fases do estudo assinaram as duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com explicações sobre a pesquisa, explicitação da autorização para o entrevistador gravar a entrevista (com garantia de anonimato) e permissão formal ao entrevistado interromper a entrevista a qualquer momento, sem qualquer justificativa ou prejuízo pessoal. Uma cópia do TCLE ficará com cada entrevistado, e outra sob guarda do pesquisador, juntamente com o material original gravado.

3.3 BANCO DE DADOS GERAL

Foi criado um banco de dados (BD) para registro digital, utilizando o Software Microsoft Office Excel 2010®, bem como cópia digitalizada de documentos de interesse para a pesquisa, resguardando o direito de acesso ao entrevistador e pesquisadores. Este BD foi armazenado em CD-ROM ou DVD-ROM contendo os seguintes dados:

- ✓ Íntegra das transcrições de todas as entrevistas realizadas com profissionais de saúde e pacientes, resguardados todos os dados de anonimato;
- ✓ Planilhas de dados de caracterização das populações escolhidas, devidamente codificadas;
- ✓ Estruturação básica da análise de conteúdo: trechos de todos os entrevistados, segundo categorias de análise e segundo categoria de entrevistado;
- ✓ Termos de consentimento livre e esclarecido originais dos pacientes e dos profissionais de saúde;
- ✓ Questionários semiestruturados aplicados aos entrevistadores.

3.3 DESCRIÇÃO E FASES DO ESTUDO

O trabalho abordou o fenômeno da não adesão em múltiplos estudos, conduzidos por 54 meses, entre julho de 2009 e março de 2014. As informações foram

coletadas por métodos diretos e indiretos em quatro fases: uma fase piloto e três fases integradas de avaliação: (1) Epidemiologia e contexto ou Fase I; (2) Métrica da Não Adesão e Vulnerabilidades ou Fase II e (3) Monitoramento Terapêutico ou Fase III, onde foi realizada a simulação do monitoramento terapêutico da CQ. Foram utilizadas diferentes fontes de dados, com aplicação de instrumentos específicos em diferentes estudos, como apresentado na Figura 6 e descritos a seguir:

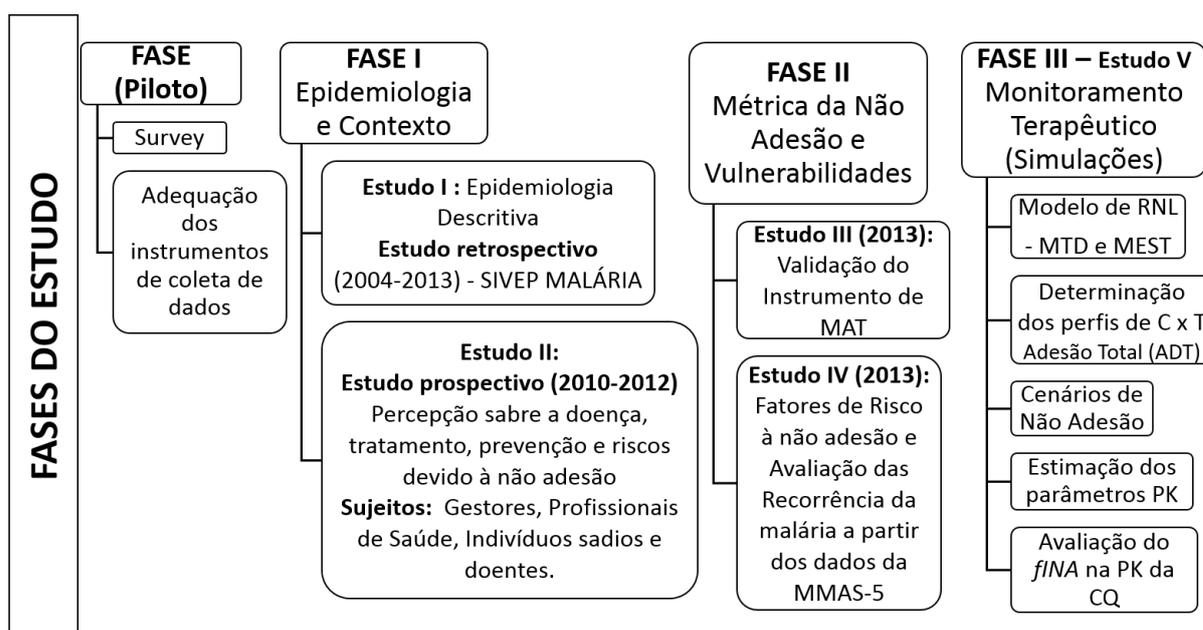


Figura 6. Esquema descritivo das fases de avaliação do estudo de adesão.

3.2.1 Fase Piloto

3.3.1.1 Padronização dos instrumentos, seleção e capacitação dos entrevistadores

Nesta fase, foram escolhidos dois profissionais graduados para realização das entrevistas. Estes foram capacitados, por meio de simulações para execução dos procedimentos e observações. Os dados foram registrados em diário de campo e as gravações realizadas com gravadores portáteis. Os resultados das entrevistas foram discutidos com o pesquisador principal, ao mesmo tempo em que se procedia as transcrições da gravação para o registro impresso.

A capacitação objetivou o treinamento da linguagem, avaliação do tempo da entrevista (prevista e efetivamente realizada) e a elaboração de instrumento

padronizado para avaliação de autorrelato, conforme modelo adaptado de Leite *et al.* (2002). As reduções dos conteúdos das entrevistas exploratórias individuais foram realizadas, em separado, pelo pesquisador principal e o orientador da pesquisa, por meio de escuta e avaliação das entrevistas gravadas.

A padronização objetivou subsidiar, de forma sistemática, a compreensão dos conhecimentos, crenças e contradições dos pacientes e dos profissionais de saúde em relação à doença, avaliando a rotina no serviço, o grau de conhecimento e atualização técnico-científica, os recursos de atualização disponíveis e as formas de obtenção de informações no cotidiano. Ao final desta fase se procedeu a triangulação dos dados obtidos com a fixação das variáveis de interesse definitivas contidas nos questionários, entrevistas e nas observações diretas, cujos modelos são apresentados no Apêndice e Anexos.

3.3.2 Fase I: Epidemiologia e contexto

Tratou-se de dois estudos qualitativos observacionais. O estudo epidemiológico foi retrospectivo entre 2004 a 2013, e o segundo prospectivo do tipo estudo de caso para avaliação das percepções da população acerca da doença e do tratamento, realizado no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2012, através de entrevistas e questionários auto aplicados como instrumentos para coleta de dados.

Foi focalizada a integralidade do cuidado à saúde, considerando-se as dimensões individuais e coletivas, com o propósito de conhecer e descrever as potencialidades e limites que comprometem a adesão dos pacientes ao tratamento com AM nas comunidades em estudo. Foram incluídos os seguintes indicadores: condições geográficas e ambientais, aspectos demográficos, infraestrutura política e familiar, condições econômicas locais, mobilidade, programas governamentais, serviços de saúde e o papel das organizações comunitárias locais.

3.3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos (Fase I)

Foram incluídos voluntários adultos sadios e pacientes com diagnóstico positivo pelo exame da gota espessa para malária por *P. vivax* que apresentavam registro no SUS. Os sujeitos da pesquisa concordaram em assinar o TCLE.

Foram excluídos indígenas, pacientes grávidas, com comorbidades, que usaram AM nas quatro semanas anteriores à inclusão no estudo, com relato de reações adversas ao uso dos AM, pacientes que apresentarem vômito sem reposição das doses, portadores de malária mista, na presença da forma grave da doença, os que desistiram da entrevista e os que não concordaram em assinar o TCLE.

3.3.2.2 Aplicações dos instrumentos

A aplicação dos questionários precedia as entrevistas com objetivo de aprofundar os temas relevantes sobre adesão à terapia dos pacientes com malária. Foram utilizados dois tipos de questionários, a saber:

- ✓ Questionários para entrevistas em profundidade com os voluntários sadios (Grupo 1 – Apêndice 3): estruturados com perguntas fechadas para caracterização do perfil de cada entrevistado. As perguntas abertas serviram como “sondagens” e focaram temas mais complexos, relativos à percepção sobre a doença e adesão ao tratamento.
- ✓ Questionários para entrevistas em profundidade com os pacientes nas unidades ou em visita domiciliar (Grupo 2 - Apêndice 4): O conteúdo das perguntas fechadas foi relacionado às categorias: idade, sexo, estado civil, escolaridade, ocupação, ganho mensal, número de episódios de malária, episódios de abandono de tratamento, registro das reações adversas e comorbidades.

3.3.3 Fase II: Métrica da Não Adesão e Vulnerabilidades

Foram realizados dois estudos complementares à avaliação do contexto entre setembro de 2012 a fevereiro de 2013, utilizando métodos epidemiológicos inferenciais para avaliar a adesão à terapia antimalárica, com uso de prontuários, questionários de autorrelato para visita domiciliar e registros de observação direta como instrumentos de coleta de dados.

3.3.3.1 Estudo I - Validação do Instrumento de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT)

Foi realizada a validação de instrumento estruturado de medida psicométrica “Morisky Medication Adherence Scale” (MMAS-5), para medir a não adesão de pacientes com malária por *P. vivax*, a partir de uma versão padronizada MMAS-4, de Morisky *et al.* (1986), usando como padrão a contagem de comprimidos.

3.3.3.1.1 Tamanho amostral

Foi considerada a média mensal de exames da gota espessa positivos para *P. vivax* no ano de 2012 em relação a população do município. Considerando a prevalência de não adesão de 13% na escala original de Morisky (MMAS-4) validada pela contagem de comprimidos em doença cardiovascular (MORISKY *et al.*, 1996), foi definido tamanho amostral de 152 pacientes com malária por *P. vivax*.

3.3.3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos (Fase II)

Foram incluídos 152 pacientes de ambos os sexos com idade entre 18 a 79 anos e diagnóstico positivo, pelo exame da gota espessa, para malária por *P. vivax*, com densidade parasitária ≥ 100 parasitas/mm³ de sangue. Foram selecionados aleatoriamente dentre os que procuraram espontaneamente o Laboratório de Endemias da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Anajás-PA com sinais e sintomas clínicos sugestivos de malária. Foram excluídos, indígenas, pacientes grávidas, com comorbidades, que usaram AM nas quatro semanas anteriores a inclusão no estudo, com relato de reações adversas ao uso dos AM, aqueles pacientes que apresentaram vômito sem reposição das doses, portadores de malária mista, na presença da forma grave da doença, que desistiram da entrevista e os que não concordaram em assinar o TCLE.

3.3.3.1.3 Coleta de dados

Foram coletados dados sociodemográficos (gênero, idade, faixa etária, ocupação principal e escolaridade) constantes na ficha de notificação do Sistema SIVEP-Malária, disponível na Secretaria Municipal de Saúde de Anajás. A observação do comportamento de adesão foi realizada pelo pesquisador e agentes de endemias durante a visita domiciliar. Após contato prévio na unidade notificante ou confirmação com o paciente por telefone, o pesquisador e/ou agente visitador fez a visita no dia pré-definido. Foram realizadas a observação direta com a contagem de comprimidos e aplicação dos questionários de autorrelato com a entrevista domiciliar. O registro de autorrelato e da contagem dos comprimidos foram realizados em instrumento apropriado.

3.3.3.1.4 Esquema terapêutico e dispensação dos medicamentos antimaláricos

Foi utilizado o esquema curto para tratamento das infecções por *P. vivax* ou *P. ovale*, recomendado pelo PNCM, com dose total de 1,5 g de CQ em 3 dias e 210 mg PQ em 7 dias (BRASIL, 2010). A dispensação dos fármacos foi realizada na unidade notificante. As orientações iniciais do profissional de saúde ao paciente consistiram da confirmação do diagnóstico, distribuição gratuita dos medicamentos, quantidade de comprimidos tomados nos dias e horário de ingestão, tempo de tratamento e a forma de uso. Também foram recomendados que os medicamentos não fossem ingeridos em jejum, assim como, a não ingestão de bebida alcoólica e o retorno imediato na ocorrência de vômitos ou diarreia intensa. As embalagens dos comprimidos foram recortadas, organizadas e dispostas em envelopes apropriados de maneira a facilitar a identificação e uso dos medicamentos (Figura 7). A seguir, os medicamentos foram entregues aos pacientes, os quais foram também orientados a manter o restante dos comprimidos acondicionados no envelope para devolução ao final do tratamento.



Figura 7. Organização didática recomendada para distribuição das doses de antimaláricos em Anajás, conforme o esquema curto, com CQ 600 mg + PQ 30 mg no 1º dia, CQ 450 mg + PQ 30 mg no 2º e 3º dia, PQ 30 mg no 4º, 5º, 6º e 7º dia de tratamento. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

3.3.3.1.5 Estimativas da não adesão

Foi empregado o teste psicométrico de autorrelato original de Morisky (MMAS-4), modificado com a inclusão do item-5 (i-5). A inclusão de um novo item, referente a auto replicação de doses (MMAS-5), objetivou melhorar a captação dos padrões de adesão referentes ao comportamento de automedicação. Após o último dia de tratamento, os pacientes responderam ao conjunto de cinco questões, relacionadas ao esquecimento; horário de administração; interrupção do uso em função da piora ou melhora dos sintomas clínicos e auto replicação das doses.

Para avaliar a capacidade do MMAS-5 em estimar a proporção entre aderentes e não aderentes em diferentes escalas de respostas a amostra foi estratificada aleatoriamente em dois subgrupos: Grupo 1 (n=66) os quais responderam às questões em escala dicotômica original (EDO) como “sim” (0) ou “não” (1), e Grupo 2 (n=69), os quais responderam questões em escala “Likert” (EL) (Likert, 1932). A EL foi composta por seis níveis de respostas: “sempre” (1); “quase sempre” (2); “com frequência” (3); “às vezes” (4); “raramente” (5) e “nunca” (6). Para efeito de pareamento com o validador, a EL foi então convertida em escala dicotômica (ELD) observando o seguinte critério: “nunca” e “raramente” foram considerados “NÃO” (1);

e “por vezes”, “com frequência”, “quase sempre” e “sempre”, considerados “SIM” (0). Por fim, as escalas ELD e EDO foram combinadas na escala dicotômica total (EDT), objetivando determinar a correlação com os escores da contagem de comprimidos.

A proporção de aderentes e não aderentes foi estimada na EL pela soma dos percentuais de cada item dividido pelo número total de itens do instrumento. Nas escalas dicotômicas, resultou da simples adição dos valores de cada item. Os valores abaixo da mediana foram empregados para classificação dos indivíduos em não aderentes.

3.3.3.1.6 Consistência interna e validação concorrente do MMAS-5

A consistência interna foi avaliada pela confiabilidade, determinada pelo coeficiente *alfa de Cronbach*, considerando a contribuição de cada item do MMAS-5 e pelas correlações item-item e item-total (*r de Spearman*). Por fim, o método direto da contagem de comprimidos em posse dos pacientes foi utilizado para validação concorrente do MMAS-5, seguida da determinação da sensibilidade, especificidade, acurácia e valor preditivo.

3.3.3.1.7 Contagem de comprimidos (CC)

Após aplicação do MMAS-5, foi solicitado ao paciente apresentar a embalagem dos medicamentos adquiridos, que tinham posse ou haviam ingerido. Os comprimidos foram contados de forma discreta, quanto possível, a seguir fora questionado se o paciente sabia da quantidade dispensada. A classificação da adesão é demonstrada na Tabela 4.

Tabela 4. Classificação da adesão por meio da contagem de comprimidos.

N.º Unid. Ingeridas (NUI)	24	17-23	1-16	0
N.º Unid. Restantes (NUR)	0	1-7	8-23	24
% Adesão	100	70,8-95,8	4,2-66,7	0
Classificação geral	Certamente aderente (CA)	Provavelmente aderente (PA)	Provavelmente Não aderente (PNA)	Certamente Não aderente (CNA)
Classificação dicotômica	Aderentes		Não aderentes	

A adesão ao tratamento, expressa em porcentagem, foi considerada a razão da diferença entre o número de unidades ingeridas (NUI) e o número de unidades que

restaram (NUR) durante o tratamento e o número de unidades adquiridas (NUA), neste caso, 24 comprimidos (10 CQ + 14 de PQ), conforme a Equação 1.

$$\%AD = \frac{NUI - NUR}{NUA} \times 100$$

Equação 1. Nível de adesão estimado pela contagem de comprimidos.

Foram considerados Certamente Aderentes (CA) os pacientes que ingeriram todos os 24 comprimidos (100%). Aqueles que apresentavam nas embalagens entre 1 a 7 unidades da quantidade dispensada, foram considerados Provavelmente Aderentes (PA). Os que apresentavam entre 8 a 23 comprimidos restantes, foram considerados Provavelmente Não Aderentes (PNA). Finalmente, quando os pacientes apresentavam os envelopes ou blister lacrados ou contendo todas as unidades, estes foram classificados como Certamente Não Aderentes (CNA). Para efeito de comparação entre métodos os pacientes PNA e CNA foram reclassificados como não aderente (NA).

3.3.3.1.8 Análise de dados e procedimentos estatísticos

Os dados estão expressos como média, desvio-padrão e mediana. A normalidade foi testada pelo Kolmogorov-Smirnov. As proporções de aderentes e não aderentes nas diferentes escalas foram comparados pelo Qui-quadrado. A consistência interna do MMAS-5 foi estimada utilizando os parâmetros de confiabilidade por meio do coeficiente *alfa de Cronbach* (CROMBACH, 1951; FREITAS, 2005) e correlação item-total (*r de Spearman*). Na validação concorrente, o coeficiente de *Spearman* foi utilizado para determinar a correlação entre as respostas das diferentes escalas da MMAS-5 e a contagem de comprimidos. O coeficiente *Kappa*, conforme Rosner (2010) avaliou a concordância entre os dois métodos e a distribuição de probabilidade para determinar a especificidade e sensibilidade. As análises foram realizadas no software IBM® SPSS® Statistics versão 21.0. O nível de significância aceito foi 5%.

3.3.3.2 Estudo II – Fatores de risco à baixa adesão ao tratamento antimalárico

O segundo estudo foi observacional prospectivo, com levantamento de dados acerca da incidência e fatores de risco relacionados a não adesão aos AM a partir da aplicação da MMAS-5. Objetivou compreender o comportamento de risco dos indivíduos à infecção pelo *P. vivax* e de não adesão ao tratamento, bem como suas consequências. Foram considerados cinco fatores: (1) esquecimento, (2) descuido quanto ao horário, (3) abandono ou interrupção do uso ao sentir-se melhor, ou pior (4) e a replicação de doses (5). As respostas foram computadas em escala dicotômica como “sim” (0) ou “não” (1), com extensão dos escores variando de 0-5. A medida total do instrumento resultou na classificação dos indivíduos em aderentes a não aderentes pela simples adição dos valores de cada item. O corte empregado para caracterizar a não adesão foi feito com base nos valores abaixo da mediana.

3.3.3.2.1 Dados de recorrências

Os dados de incidência e do tempo de recorrências foram coletados por meio do monitoramento no Sistema de Vigilância Epidemiológico (SIVEP-Malária), durante 180 dias após a data de notificação. A entrada de dados foi de forma espontânea e aleatória, com base na busca nominal de novo registro de notificação do caso primário, no intervalo de tempo do seguimento.

3.3.3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos (Estudo II)

Foram incluídos pacientes adultos entre 18 a 80 anos com diagnóstico positivo, pelo exame da gota espessa, para malária por *P. vivax*, com densidade parasitária ≥ 100 parasitas/mm³ de sangue. Foram selecionados aleatoriamente dentre aqueles com sinais e sintomas clínicos sugestivos de malária os que procuraram atendimento no Laboratório de Endemias da Secretaria Municipal de Saúde de Anajás-PA, bem como, por busca ativa dos agentes de saúde locais e os que possuíam residência fixa na área de estudo. Foram excluídos indígenas, grávidas, com comorbidades, que usaram AM nas quatro semanas anteriores a inclusão no estudo, com relato de reações adversas ao uso dos AM, aqueles pacientes que

apresentarem vômito sem reposição das doses, portadores de malária mista, na presença da forma grave da doença, os que desistiram da entrevista e os que não concordaram em assinar o TCLE.

3.3.3.2.3 Análise de dados e procedimentos estatísticos

Os dados foram inseridos em um banco de dados no Microsoft Excel® (ME) e revisados em busca de inconsistências. O programa IBM SPSS 21 (IBM inc, Chicago, IL, EUA) foi utilizado para análise estatística. As proporções entre variáveis categóricas foram comparadas entre os participantes aderentes e não aderentes por meio do testes do Qui-quadrado. Por se tratar de um estudo observacional, admitiu-se a possibilidade da existência de mais de um preditor para a variável resposta. A análise de associação entre as variáveis independentes e a não adesão ao tratamento foi realizada por meio de análise bruta e, quando necessária, ajustada, apresentando-se as Razões de Prevalência (OR), IC95% e respectivos valores de p . A análise dos dados brutos (bivariada) teve como objetivo triar as variáveis independentes a serem incluídas no modelo ajustado. Foi proposto o modelo ajustado por meio de regressão linear generalizada de Poisson com estimação robusta da variância para cada variável independente. Para avaliar o impacto de respostas aos itens do instrumento sobre a não adesão e a associação com as recorrências foram realizados testes de Regressão logística. O nível de significância aceito foi 5%.

3.3.4 Fase III: Monitoramento Terapêutico

A terceira seção deste trabalho teve como objetivo propor um modelo preliminar de simulação farmacocinética para avaliação da não adesão a CQ. A seção aborda o impacto resultante do não cumprimento ou cumprimento parcial do tratamento sobre os parâmetros farmacocinético da CQ, utilizada no regime curto de três dias com dose total de 1500 mg (comprimidos de 600 mg no primeiro dia, 450 mg no segundo e 450 mg no terceiro dia). Para tanto, as concentrações de CQ foram estimadas em diversos cenários: adesão total (ADT) e não adesão, considerando perdas de doses sem reposição (PD1-2ºD, PD1-3ºD, PD2); perdas de doses com reposição (P1R1, P2R1, P2R2) e descuido do horário (+6h, +12h e +18h) no segundo e no terceiro dia.

Foram feitas simulações, a partir das estimativas das concentrações obtidas por regressão não linear (RNL), para um único paciente, seguindo o modelo determinista⁴ (MTD), isto é, sem fontes de variação, e para uma população estimada de 100 pacientes em cada cenário, no modelo estocástico (MEST⁵). Os dados teóricos foram gerados pelo método de Monte Carlo (LAMBERT, *et al.*, 2012). Assumiu-se distribuição normal e um desvio padrão (σ) de 0,05 como margem de erro aleatório.

Os dois modelos de simulação foram inicialmente parametrizados com as taxas constante de absorção (K_a) e constante de eliminação terminal (K_{el}) de primeira ordem e volume aparente de distribuição (V) da CQ em sangue total obtidos em estudo de metanálise (BASCO, 2011). Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados a partir das concentrações obtidas em ambos os modelos, nos tempos pré-determinados como: pré-dose (D0), em 24h (D1), 48h (D2), 72h (D3), 168h (D7), 338h (D14) e 672h (D28), e depois extrapolados para 840h (D35), conforme a recomendação para o monitoramento da eficácia para a CQ (WHO, 2003), utilizando o módulo de um compartimento do complemento PKSolver® (ZHANG *et al.*, 2010) do ME.

Os modelos assumiram cinética de primeira ordem, com dose extravascular oral, seguindo o esquema terapêutico padronizado para malária vivax com CQ (Brasil, 2010). O modelo monocompartimental foi utilizado para ajustamento dos parâmetros em todos os cenários propostos e as concentrações foram então simuladas novamente pelo modelo inicial de RNL com os parâmetros K_a , K_{el} e V , ajustados, utilizando a Análise Não Compartimental (ANC), a fim de avaliar a exposição das cepas de plasmódio à CQ.

White (2002) recomenda para fármacos com meia-vida de eliminação longa, a área sob a curva de concentração em função do tempo (ASC), no sangue ou plasma, para associar a farmacocinética à resposta terapêutica. Este parâmetro foi útil para captar tanto a concentração da CQ, quanto a duração da exposição em determinado período de tempo. As medidas foram estimadas em quatro momentos distintos: área total, de zero até o último ponto quantificável, em 672 horas ($ASC_{0 \rightarrow 672}$), área total

⁴ Modelos de simulação que não contém nenhuma variável aleatória. São classificados como determinísticos, ou seja, para um conjunto conhecido de dados de entrada teremos um único conjunto de resultados de saída.

⁵ Modelos que possuem uma ou mais variáveis aleatórias como entrada, que levam a saídas aleatórias. É utilizada quando pelo menos uma das características operacionais é dada por uma função de probabilidade.

extrapolada até o infinito, área parcial da curva, de zero até o limite de tempo em que a concentração declinava abaixo da Concentração Mínima Efetiva (CME) ($ASC_{0 \rightarrow (t_{CME})}$), e a área do dia 7 (D7), extrapolada até o infinito ($ASC_{7 \rightarrow \infty}$) para avaliação da exposição residual.

A área parcial sob a curva, observada do tempo zero até 672 horas ($ASC_{0 \rightarrow 672}$) foi determinada utilizando o método linear dos trapézios. A extrapolação da área parcial ($ASC_{0 \rightarrow t}$) a um tempo infinito ($ASC_{0 \rightarrow \infty}$) foi estimada assumindo cinética de perfil exponencial após a dose oral da formulação. De forma que, $ASC_{0 \rightarrow \infty} = ASC_{0 \rightarrow 672} + C_{final}/K_{el}$, onde C_{final} , refere-se a concentração do último ponto quantificável na curva de concentração *versus* tempo e K_{el} é o valor da constante de eliminação. O tempo médio de permanência (TMP) após administração oral foi calculado pela razão entre a área medida sob o primeiro momento da curva e a área parcial sob a curva, observada do tempo zero até 672 horas ($ASMC/ ASC_{0 \rightarrow 672}$).

As concentrações máximas e mínimas alcançadas em cada cenário nos momentos pré-definidos geraram perfis que foram plotados como curvas de concentração em função do tempo. A concentração máxima atingida ($C_{máx}$) e o tempo no qual a mesma aparece ($T_{máx}$) foram obtidos diretamente dos dados simulados. A constante (K_{el}) foi estimada a partir da equação de regressão linear entre o logaritmo natural (\ln) da concentração e o tempo. As estimativas do tempo de meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) foram derivadas diretamente a partir desta constante, empregando a equação $T_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$. Os valores de *clearance* oral (Cl) foram obtidos pela razão entre a dose administrada e a $ASC_{0 \rightarrow \infty}$ e os volumes aparentes de distribuição foram obtidos pela razão entre o *clearance* oral e a K_{el} (BARRY *et al.*, 1994; MOORE *et al.*, 1996, 1999; WANG *et al.*, 1999).

3.3.4.1 Modelo de Simulação

O modelo utilizado nas simulações para estimação dos parâmetros para CQ no PKSolver foi de 1 compartimento com fase de absorção e eliminação de 1ª ordem, seguindo uma administração de uma simples dose extravascular, mostrado na Figura 8.

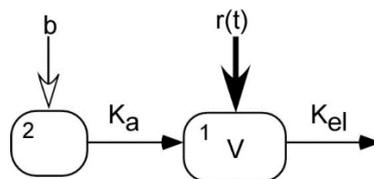


Figura 8. Modelo linear de 1 compartimento intravenoso $r(t)$ ou de absorção (b) de primeira ordem, parametrizado pelas constantes de absorção (K_a) e eliminação (K_{el}).

A princípio, foram utilizadas nas simulações, equações integradas para descrever as concentrações livres de CQ (C) em função do tempo, dadas como variável (y) após administração de uma simples dose oral de PQ em 24 horas. A equação foi dada por:

$$y(t) = \frac{D \cdot K_a}{(V / F)(K_a - K_e)} \left(e^{-K_e t} - e^{-K_a t} \right)$$

Equação 2. Equação para estimativa da concentração após dose oral única

Na Equação 2, D corresponde a dose administrada; V , o volume de distribuição; F , a biodisponibilidade; k_a , a constante de absorção de primeira ordem, K_e ou K_{el} a constante de eliminação e t , o tempo em que a concentração foi observada.

Foi assumido no modelo os parâmetros de entrada obtidos inicialmente com dados da literatura considerando a distribuição logarítmica normal. Com base na meia-vida de eliminação da CQ as observações foram realizadas em função do tempo, no pré-dose ($t=0$), com as demais observações pós-dose realizadas nos intervalos de tempos de meia hora, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 18, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 336, 672 e 840 horas.

A biodisponibilidade dos comprimidos foi pressuposta como sendo quase completa ($F=0,9$). As taxas de absorção (K_a), eliminação (K_{el}), depuração (Cl) e o volume de distribuição (V) são descritos na Tabela 5. Considerou-se a dispersão de ± 2 desvios padrão para todos os parâmetros simulados.

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos de entrada no modelo de simulação para CQ.

Fármaco	K_{el} (h^{-1})	K_a (h^{-1})	V/F (L)	Cl ($L \cdot h^{-1}$)	$T_{1/2}$ (h)	F
CQ	0,0085	0,492	3500	29,75	81,55	0,9

Fonte: Basco, *et al.*, 2011.

Após a simulação individual no modelo de dose oral única, os dados foram extrapolados para o modelo de dose múltipla, seguindo o princípio da superposição com a finalidade de avaliar o impacto devido à não adesão para cada cenário, considerando o período de tratamento e as respectivas concentrações de CQ.

A Equação 2 foi então convertida para descrever a concentração em qualquer momento após n doses iguais com intervalo de dosagem constante usando a "função de dose múltipla" (Equação 3):

$$e^{-Ke.t} \rightarrow \left[\frac{1 - e^{-n.Ke.\tau}}{1 - e^{-Ke.\tau}} \right] \cdot e^{-Ke.t}$$

Equação 3. Função de dose múltipla, considerando o tempo (t) e o intervalo de dose (τ).

Tal que:

$$C = \frac{F.D.Ka}{V.(Ka - Ke)} \cdot \left(\left[\frac{1 - e^{-n.Ke.\tau}}{1 - e^{-Ke.\tau}} \right] \cdot e^{-Ke.t} - \left[\frac{1 - e^{-n.Ka.\tau}}{1 - e^{-Ka.\tau}} \right] \cdot e^{-Ka.t} \right)$$

Equação 4. Equação geral para concentração média (C), com Dose e intervalo (τ) uniformes.

Na equação 4, τ corresponde o intervalo entre doses de 24 horas, considerado no esquema recomendado pelo MS. O regime apropriado em dose múltipla foi evidenciado a partir do cálculo da concentração média no estado de equilíbrio ($C_{méd}^{ee}$) (EE), considerando que a média no EE não corresponde a média das concentrações do pico e vale, mas está baseado na área sob a curva (ASC). Esta tornou-se útil para estimar a exposição do plasmódio à CQ. A área sob a curva de concentração em função do tempo foi dividida pelo intervalo de dosagem (τ), a partir da Equação 5.

$$C_{méd}^{ee} = \frac{ASC}{\tau}$$

Equação 5. Equação para estimativa da concentração média no estado de equilíbrio.

O valor de $C_{máx}$ (Equação 6) foi calculado no momento $t = t_{pico}$ (Equação 7), depois da administração de múltiplas doses (quando n se aproxima de ∞).

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{F \cdot D \cdot ka}{V(ka - kel)} \cdot \left[\frac{e^{-kel \cdot t_{pico}}}{1 - e^{-kel \cdot \tau}} - \frac{e^{-ka \cdot t_{pico}}}{1 - e^{-ka \cdot \tau}} \right]$$

Equação 6. Equação para estimativa da concentração máxima no momento do pico.

Onde t_{pico} foi depende da dose administrada, sendo:

$$t_{pico} = \frac{1}{ka - kel} \cdot \ln \frac{ka(1 - e^{-kel \cdot \tau})}{kel(1 - e^{-ka \cdot \tau})}$$

Equação 7. Equação para o tempo no momento do pico de concentração.

No caso da $C_{m\acute{i}n}$, foi assumido que as doses subsequentes foram dadas após a fase de absorção completa, ou seja, após que a concentração plasmática tivesse alcançado o pico, com $e^{-ka \cdot \tau}$ próximo de zero (momento da próxima dose ou dose de vale), como demonstrado na Figura 9. Neste caso a equação foi simplificada (Equação 8).

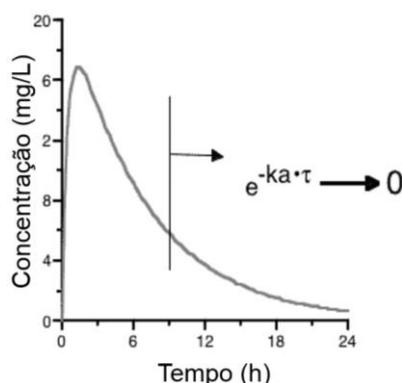


Figura 9. Concentração mínima no momento da próxima dose. Fonte: Copyright © 2001-2014. Bourne.⁶

$$C_{m\acute{i}n} = \frac{F \cdot D \cdot ka}{V \cdot (ka - kel)} \cdot \left[\frac{e^{-kel \cdot \tau}}{1 - e^{-kel \cdot \tau}} \right]$$

Equação 8. Equação para estimativa da concentração mínima depois de múltiplas doses oral.

O acúmulo do fármaco durante a administração de doses múltiplas foi avaliado, examinando a relação entre a concentração mínima no estado estacionário e a concentração no fim do primeiro intervalo de dosagem (τ), após a primeira dose.

⁶ <http://www.boomer.org/c/p1/Ch15/Ch1502.html>

3.3.4.2 Cenários de Não Adesão

Para avaliar o impacto devido a não adesão, perfis de concentrações dos fármacos em função do tempo foram gerados para 12 cenários. A equação 9 foi utilizada para criar combinações possíveis de perfis de falhas nas tomadas dos comprimidos de CQ no esquema curto de três dias.

$$c = \frac{DT!}{dP!(DT - dP)!}$$

Equação 9. Análise combinatória para determinação de perfis de não adesão.

Onde c é o total de combinações de perdas possíveis, DT é o total de dias de tratamento, dP é o número de doses perdidas em dias. As doses perdidas (dP) foram simuladas em combinações simples de diferentes arranjos dos dias de falhas (d), conforme análise combinatória, demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6. Arranjos combinatórios de possíveis perfis de não adesão para CQ.

ID	DT	Perda de Doses (npd)	Combinações (C)	Arranjos npd (d)
ADT	3	0	1	0 ₍₀₎
P1	3	1	3	1 ₍₁₎ , 1 ₍₂₎ , 1 ₍₃₎
P2	3	2	3	2 _(1,2) , 2 _(1,3) , 2 _(2,3)
ID	DT	Reposição de Doses (nrd)	Combinações (C)	Arranjos nrd (d)
P1R1	3	1	2	1 ₍₂₎ , 1 ₍₃₎
P2R1	3	1	1	1 ₍₃₎
P2R2	4	2		2 ₍₃₎ , 2 ₍₄₎
ID	DT	Descuido no Horário (dh)	Combinações (C)	Arranjos nrd (d)
+6	3	1	2	1 ₍₂₎ , 1 ₍₃₎
+12	3	1	2	1 ₍₂₎ , 1 ₍₃₎
+18	3	1	2	1 ₍₂₎ , 1 ₍₃₎

D: n.º de dias de tratamento; npd: número de doses perdidas; nrd: número de reposições; dh: descuido no horário; C: n.º de combinações possíveis; d: dia da perda da dose. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Como pressuposto para os modelos, também foi assumido que a primeira dose tenha sido supervisionada. Após análise prévia dos cenários possíveis, com base na probabilidade à priori os seguintes cenários foram selecionados: a adesão total (ADT), sem perdas ou atrasos; doses perdidas (P1, P2) sem reposição, com perda de uma

dose no 2º ou no 3º dia; perda de duas doses (P2) no 2º e 3º dia; perda de uma dose (2º dia) com 1 reposição no 3º dia (P1R1). Em situação mais extrema, foram simuladas perdas de duas doses (2º e 3º dias) com uma reposição de uma dose (P2R1) e duas doses (P2R2) no 4º dia. Também foram avaliadas o retardo das doses, tomadas com 6, 12, 18 horas de atraso (+6h, +12h e +18+), no segundo e no terceiro dia. A perda de três doses não foi avaliada e foi considerada como abandono do tratamento ou não adesão total. O resumo descritivo dos cenários estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Cenários de avaliação do impacto devido à não adesão para CQ.

Cenários	Tempo retardo (h)	n.º Perdas (n)	Dia perda/retardo	n.º reposições	Dia da reposição	Dose reposição (mg)	Dose total ingerida (mg)	TPRT (h)
ADT		-	-	-	-	-	1500	
P1		1	2º	-	-	-	1050	24
P1		1	3º	-	-	-	1050	24
P2		2	2º/3º	-	-	-	600	48
P1R1		1	2º	1	3º	450	1500	24
P2R1		2	2º/3º	1	4º	450	1500	48
P2R2		2	2º/3º	2	4º	900	1500	48
+6	6	0	2º/3º	-	-	-	1500	6
+12	12	0	2º/3º	-	-	-	1500	12
+18	18	0	2º/3º	-	-	-	1500	18

TPRT: Tempo provável de risco no tratamento. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

3.3.4.3 Determinação dos parâmetros farmacocinéticos

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos foi feita a partir das concentrações geradas pelas equações do modelo de RNL, inseridas na planilha do MS, considerando os seguintes argumentos:

1ª condicional: Se $(t_0 \geq \text{intervalo de dose}(\tau))$; foi utilizado a Equação 10.

$$C = \frac{F \cdot D \cdot Ka}{V \cdot (Ka - Kel)} \cdot \left(\left[\frac{1}{1 - e^{-Kel \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-Kel \cdot (t_0 - t)} - \left[\frac{1}{1 - e^{-Ka \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-Ka \cdot (t_0 - t)} \right)$$

Equação 10. Equação condicional parametrizada para determinação das concentrações (C) em qualquer tempo, com Dose e intervalo (τ) uniformes, obedecendo a 1ª condicional.

2ª condicional: Caso contrário; utilizou-se a equação 11, como demonstrada a seguir:

$$C = \frac{F \cdot D \cdot Ka}{V \cdot (Ka - Kel)} \cdot \left(\left[\frac{1}{1 - e^{-Kel \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-Kel \cdot (\tau + t_0 - t)} - \left[\frac{1}{1 - e^{-Ka \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-Ka \cdot (\tau + t_0 - t)} \right)$$

Equação 11. Equação condicional parametrizada para determinação das concentrações (C) em qualquer tempo, com Dose e intervalo (τ) uniformes, obedecendo a 2ª condicional.

3.3.4.4 Critérios de avaliação e procedimentos estatísticos

As análises farmacocinéticas compartimentais e não compartimentais foram realizadas com o PKSolver, complemento de análise de dados para Microsoft Excel, e validados com o programa ADAPT 5® v.5.0 (Biomedical Simulations Resources/University of Southern California).

Para avaliar o impacto devido a não adesão sobre as doses perdidas, repostas ou retardadas, conforme as respostas das simulações, a análise à priori, assumiu uma variação significativa de 20% na comparação dos parâmetros farmacocinéticos entre o grupo controle (ADT-100%) e os grupos de não aderentes, tanto no MTD quanto no MEST. A fim de expressar possíveis alterações nos parâmetros farmacocinéticos da CQ foi estabelecido um fator de impacto devido a não adesão ($fINA$) e sua taxa correspondente ($TINA$), conforme as equações 12 e 13, a seguir:

$$fINA = \frac{(p_{NA} - p_{ADT})}{p_{ADT}}$$

Equação 12. Fator de impacto devido à não adesão.

$$TINA (\%) = \frac{(p_{NA} - p_{ADT}) * 100}{p_{ADT}}$$

Equação 13. Taxa de impacto devido à não adesão.

Onde: p_{ADT} é o valor do parâmetro estimado no cenário de adesão total padrão (ADT) e p_{NA} é o parâmetro estimado em cada cenário de não adesão. A avaliação do impacto devido a não adesão no MTD foi feita exclusivamente com base no $fINA$, enquanto que no MEST as fontes de variação de cada parâmetro foram registradas e os grupos gerados em cada cenário de não adesão foram comparados com o padrão por análise de variância (ANOVA), considerando o nível de significância de 5%.

A avaliação do risco devido às possíveis doses subterapêuticas foi expressa como “Tempo estimado de risco durante o tratamento” (TERT), dado em horas e

calculado pela diferença na extensão do tempo na faixa sub terapêutica entre o padrão (ADT) e de cada cenário avaliado. Como avaliação dos modelos, além das fontes de variações internas, dadas como: coeficiente de correlação (r); Soma dos quadrados dos resíduos (SS); Erro padrão ponderado dos resíduos (ER); Critério de informação de Akaike (AIC) (AKAIKE, 1981) e Critério de informação de Schwarz (SC) (SCHWART, 1978), foi proposto o fator de proporcionalidade entre os cenários de não adesão e o padrão de adesão total (ADT), calculado pela correlação linear de Pearson.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

A avaliação de indicadores epidemiológicos, associados às visitas in loco no município de Anajás permitiu descrever que demandas sociais no arquipélago do Marajó, resultante da carência de serviços básicos, como saneamento, saúde e educação, distribuição populacional irregular e instabilidade fundiária reduzem a qualidade de vida dos marajoaras em relação a outras regiões do país, requerendo ações governamentais efetivas para implantação de um modelo de desenvolvimento em parceria com a sociedade local, capaz de mudar a face de atraso, pobreza e da incidência de doenças na região.

Dos 16 municípios que compõem as microrregiões do arquipélago do Marajó, Anajás apresentou maior incidência de malária em 2013. Entre os anos de 2009 a 2013 a média anual de casos notificados foi 12.833 ± 6.655 , correspondendo a 49% (IC: 48,6-49,5%) do total de casos do arquipélago durante este período. A Figura 10 apresenta a série histórica de 2004 a 2013 dos casos de malária por *P. vivax* no estado do Pará e nos municípios de Breves e Anajás, que concentram a maior incidência no Marajó.

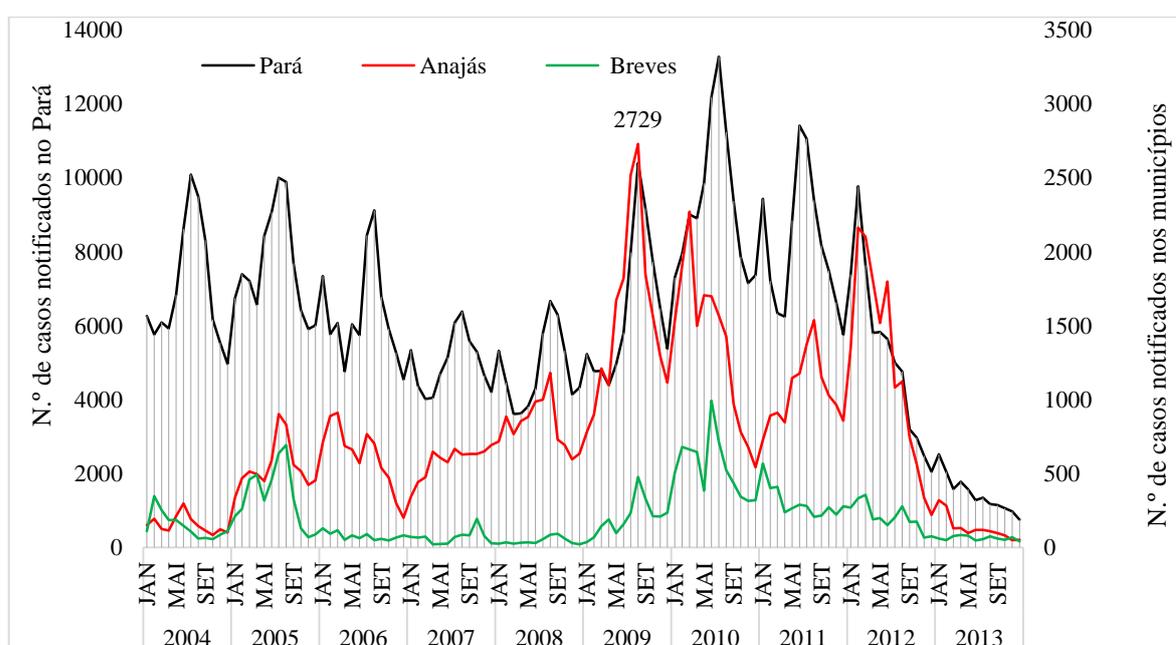


Figura 10. Análise da série histórica do número de casos de malária por *P. vivax* entre 2004 e 2013 em Anajás e a comparação com o número de casos notificados no estado do Pará. Fonte: SIVEP-Malária, DATASUS/MS. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

A concordância dos picos sazonais entre o estado do Pará e Anajás, obtida pelo Coeficiente de Correlação de *Kendall* (0,7140; $p=0,0020$), indica contribuição significativa do município à incidência da doença no estado. A exemplo, em agosto de 2009, Anajás contribuiu com 2.729 casos, o que corresponde a 26,3% (IC: 25,3-26,9%) das notificações registradas em todo o estado.

A Figura 11 apresenta os valores do IPA, isto é a razão entre o número total de casos e o total de habitantes, de municípios da Ilha de Marajó entre 2009 a 2013. Os casos importados notificados no município representaram $5,7\% \pm 1,9$. Embora tenha ocorrido redução significativa do risco de transmissão na região, demonstrados pelos valores médios na linha de tendência, Anajás foi o único município que em 2013 ainda apresentou valores elevados (IPA=116,7). Destaca-se também o IPA de 953,7 no ano de 2009 no município, quando foram registrados 26.118 casos, dos quais 18.555 (71%) pelo *P. vivax*.

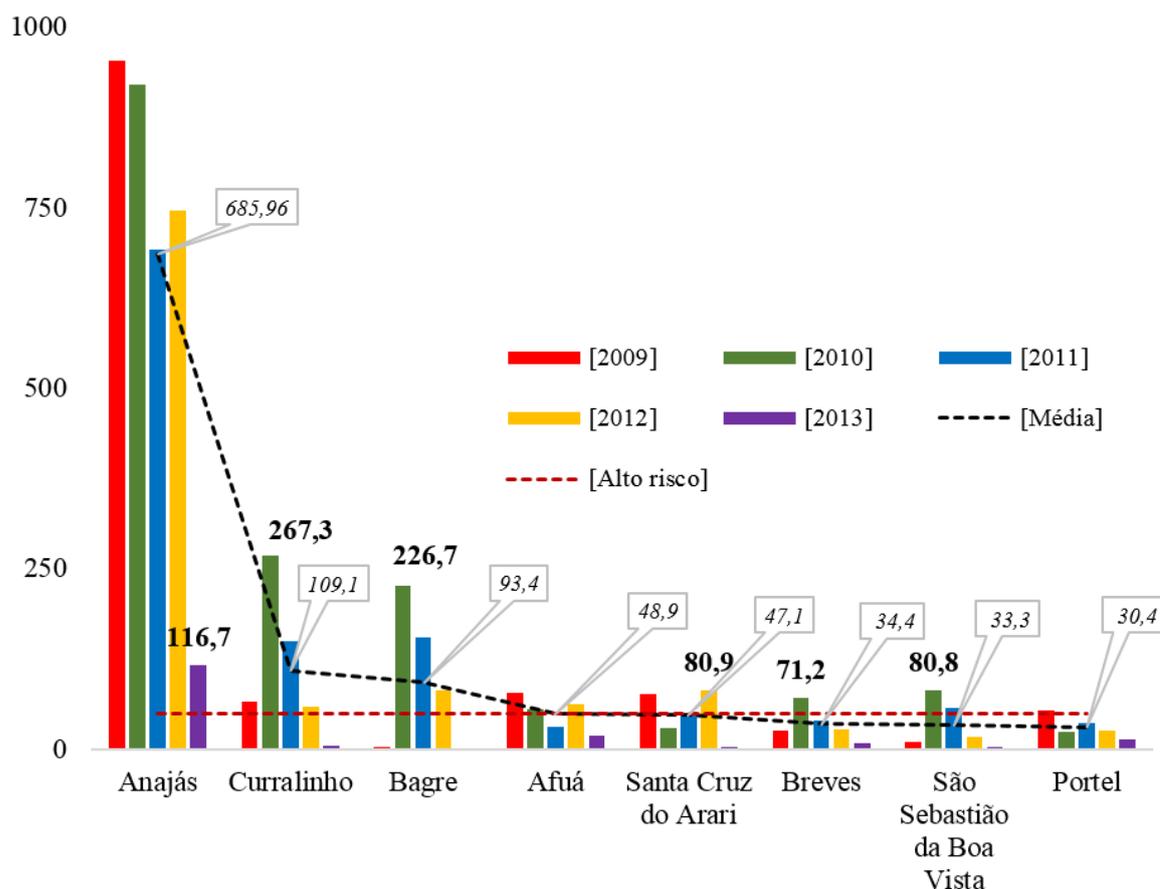


Figura 11. Índice parasitário anual (IPA) de municípios do Marajó, classificados como de alto risco (IPA >50) entre 2009 a 2013. A linha pontilhada em preto apresenta os valores médios de IPA. Os valores destacados correspondem ao maior valor de IPA no período avaliado. Fonte: SIVEP-Malária, DATASUS/MS. Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

As características sócio-demográficas e a associação com os níveis de adesão medida na Escala Dicotômica Total (EDT) são apresentadas na Tabela 8. Dos 135 indivíduos incluídos no estudo, 82 (60,7%; IC95% 51.1-67.4) foram do sexo masculino, e a idade média foi 29 ± 13 anos. Com a estratificação da amostra por localidade de residência, 66 foram provenientes da zona rural do município de Anajás (48.9%; IC95% 40.0-56.3), notificados na unidade do laboratório municipal de endemias. A avaliação da adesão por meio da EDT mostrou uma prevalência de 31,1% (IC95% 23,0-37,8; n=42) de não aderentes. No modelo de análise multivariada aplicada não foi evidenciado associação significativa entre os níveis de maior adesão com zona de residência, sexo e faixa etária.

Tabela 8. Prevalência da não adesão ao tratamento da malária e associação com dados sociodemográficos estimados conforme a escala MMAS-5 dicotômica total (EDT).

Parâmetro	Não aderentes (n=42)		Aderentes (n=93)		Total (n)	OR ¹	IC (95%)	OR p-valor ²
	n	% - (IC95%)	n	% - (IC95%)				
Zona								
Urbana	24	34,8 – (24,6-43,5)	45	65,2 – (53,6-73,9)	69	1,42	(0,68-2,96)	0,347
Rural	18	27,3 – (16,7-36,4)	48	72,7 – (62,1-81,8)	66			
Sexo								
Masculino	30	36,6 – (26,8-45,1)	52	63,4 – (52,4-72,0)	82	1,97	(0,90-4,32)	0,090
Feminino	12	22,6 – (11,3-32,1)	41	77,4 – (66,0-84,9)	53			
Faixa etária (anos)								
18 – 39	33	31,1 – (21,7-39,6)	73	68,9 – (59,4-76,4)	106	1		0,894
40 – 59	7	29,2 – (12,5-41,7)	17	70,8 – (54,2-83,3)	24	1,47	(0,23-9,25)	
60 – 75	2	40,0 – (0,0-60,0)	3	60,0 – (20,0-80,0)	5	1,62	(0,22-11,89)	

¹ Teste de Regressão logística (Odds Ratio - dados brutos). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

4.2 PERCEPÇÃO ACERCA DA DOENÇA, TRATAMENTO E FATORES DE RISCO À NÃO ADESÃO

Nas avaliações acerca da percepção da doença e seu tratamento deve-se levar em conta dois universos amostrais, quer seja, os profissionais de saúde, bem como a população em geral, assim com a integração destes grupos. Foi observada percepção altamente positiva nos profissionais locais que atuam em saúde pública. Percebeu-se também que há perfeito conhecimento acerca da causa-efeito de eventos associados aos agravos à saúde.

O reconhecimento da importância da malária em Anajás e em outros municípios da mesorregião do Marajó foi evidenciada nas entrevistas. As informações técnicas relativas a doença foi acrescida da dimensão do universo político, que refletiu o

comprometimento dos investimentos em estruturas, que por sua vez objetivaram a otimização de ações de combate e controle da doença.

O uso inadequado de instrumentos de gestão constituiu fator limitante para implantação de intervenções mais eficazes para promoção da saúde local, tanto por parte dos gestores, quanto dos trabalhadores em saúde. Entretanto, avanços para controle da doença no município tem sido empreendido, como a capacitação de lideranças, drenagem de áreas alagadas de risco, pequenas obras de saneamento para eliminação de criadouros do vetor, aterro, limpeza das margens dos criadouros, modificação do fluxo da água, controle da vegetação aquática, melhoramento da moradia e das condições de trabalho da população e uso racional da terra.

Outras estratégias conjuntas contribuíram para o controle da malária, tais como a criação de canais de informação a população sobre a doença, a orientação e informação a população flutuante do município, o aumento do número de laboratórios volantes, a capacitação de voluntários das comunidades distantes da sede do município para diagnóstico, tratamento e mapeamento de criadouros para controle da população de anofelinos. Por fim, exemplo curioso foi a implantação do “malariômetro” em uma comunidade rural, onde eram registrados os casos novos e classificada a incidência da doença na comunidade a fim de acionar a equipe de endemias do local.

A percepção acerca da doença foi diferenciada na comunidade. Alguns relataram o medo ou temor do acesso malárico, justificando o comportamento de ansiedade e apreensão daqueles que já apresentaram infecções passadas, ao pressupor novamente os mesmos sinais e sintomas. Contudo, alguns indivíduos se vangloriam por terem apresentado vários episódios da doença e que acreditavam ter resistido, graças a sua determinação. Estes consideraram-se quase imunes, ao ponto de se permitirem determinar a melhor forma de tratamento. Outros pacientes foram motivados pela vontade de superação dos intemperes dos episódios maláricos, e se demonstram confiantes na terapia, mesmo conhecendo seus agravantes, considerando-a como um “mal necessário à cura”.

Muitos acreditam que para cura da doença, torna-se necessário esforço para o enfrentamento dos sinais e sintomas da doença associados às reações adversas ao trato gastrointestinal causadas pelos AM. Corroborando este fato, a debilidade e os distúrbios gastrointestinais foram as principais queixas da comunidade.

Chama atenção o relato sobre a forma farmacêutica de comprimidos, a quantidade e as características sensoriais, como o sabor amargo da CQ. Foram descritas alternativas para mascarar o sabor desagradável como a inserção dos comprimidos em massa interna do pão francês ou ingerida com doce de goiaba, acompanhada de bastante líquido. Outro consenso na comunidade foi a percepção de que a redução dos sintomas da doença ocorre a partir do terceiro dia de tratamento, com diminuição gradativa da febre e da cefaleia, persistindo as vertigens e zumbido no ouvido. A sensação de cura estabelecida, neste caso, é percebida em torno do sétimo dia de tratamento.

A população demonstrou pouca percepção acerca das medidas clássicas de prevenção individual da doença, tais como o uso de mosquiteiros impregnados com inseticida, o uso de telas nas portas e janelas, o uso de repelente e, ainda, evitar locais de banho em horários de maior atividade do mosquito, isto é, pela manhã e final da tarde. A exemplo, alguns mosquiteiros distribuídos pelos órgãos oficiais foram recortados e utilizados na proteção de hortaliças.



Figura 12. Características peridomiciliar em área urbana no município de Anajás. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Na Figura 12 apresenta-se os peridomicílios da sede do município, com destaque para a ausência de telas de proteção nas janelas e infraestrutura precária. Na interação entre o profissional de saúde e a comunidade sobrevivem aspectos sócio econômicos e culturais do marajoara, ao considerar suas raízes indígenas, impressas em seu comportamento.

A princípio, a elevada mobilidade populacional entre as 212 comunidades ribeirinhas do município dificulta a interação entre profissionais de saúde e a comunidade, contudo, o número elevado de notificação provenientes da zona rural aponta elevada mobilidade populacional, favorecida pelo acesso fácil à sede do município por via fluvial.

Apesar de existirem 26 unidades notificantes distribuídas no município, sendo duas na zona urbana e vinte e quatro na zona rural, a maioria dos casos foram registrados na sede do município. A busca ativa nas comunidades rurais mostrou-se instável e ineficiente, a exemplo do ano de 2012, em que haviam apenas cinco barcos para servir os agentes de saúde nas ações preventivas, dos quais dois estavam em manutenção.

A rejeição da estratégia terapêutica ao surgimento dos primeiros eventos adversos é um exemplo clássico em diversos grupos étnicos. No entanto, o comportamento típico e genuíno do povo desta região, sugere avaliação mais acurada das doses dos AM usadas em indivíduos com biótipo marajoara. Isto é corroborado, pelo estado nutricional da população, na maioria das vezes, regido por subsídios puramente regionais, prontamente acessíveis e de certa forma, ainda primitivos, oriundos da caça e pesca e do cultivo de tubérculos como a mandioca e batata.

Outro ponto importante destacado foi a “cultura do tratamento incompleto” ou do “meio tratamento”, que está relacionada a necessidade de subsistência. Tão logo a intensidade dos sinais e sintomas reduz, o indivíduo retorna a suas atividades habituais, geralmente ligadas ao extrativismo do açaí e do palmito, adentrando-se novamente em área de risco. Por fim, o alcoolismo foi considerado um fator importante neste município, pois além da interação medicamentosa, haviam problemas psicossociais envolvidos nos relatos, que podem ter levado ao tratamento parcial.

4.3 VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO DE MEDIDA DE ADESÃO

4.3.1 Estimativa da não adesão

A prevalência de não adesão, à priori, foi de 31,1% (n: 42; IC95%: 23,7-36,7%), considerando a escala total com respostas dicotômicas. A estimativa foi baseada apenas nas respostas "sim" da MMAS-5, as quais foram agrupadas de acordo com o valor da mediana. Na análise univariada, foi observada diferença significativa entre as frequências relativas de respostas "sim" em relação à quantidade de itens respondidos. A diferença também foi significativa quando as frequências acumuladas (% ac), com base na mediana, foram comparadas entre os grupos aderentes e não aderentes (Tabela 9).

Tabela 9. Proporção de respostas dos pacientes aos itens do instrumento de avaliação psicométrica da não adesão (MMAS-5).

	Respostas "Sim" para	n	%	%ac¹	Corte²	p-valor³
Aderentes	0 itens respondido	15	11,11			
	1 item respondido	37	27,41	68,9	(>=3,0)	
	2 itens respondidos	41	30,37			
Não Aderentes	3 itens respondidos	10	7,41			<i>< 0,0001</i>
	4 itens respondidos	25	18,52	31,1	Mediana < (3,0)	
	5 itens respondidos	7	5,19			

¹ Frequência relativa acumulada com base no corte; ²Corte mediano (faixa de escores entre 0-5); ³ p-valor do Qui-quadrado para um nível de significância de 5%. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

As comparações entre os níveis de adesão, considerando as diferentes escalas de resposta no MMAS-5 foram efetuadas e estão demonstradas na Figura 13. A proporção de não aderentes foi maior quando avaliada com respostas na EL (53,6%, IC95%: 62,1-80,3) e menor na EDO (27,3%, IC95%: 16,7-37,9).

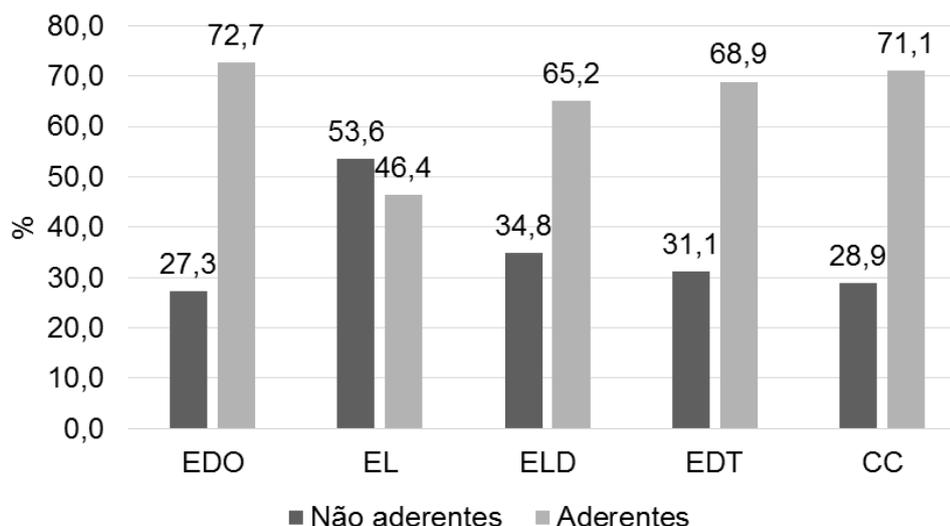


Figura 13. Comparação dos níveis de adesão entre as diferentes escalas de medida: Escla Dicotômica original (EDO); Escala de Likert (EL); Escala de Likert Dicotomizada (ELD); Escala dicotômica Total (EDT) e a Contagem de Comprimidos (CC). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

4.3.2 Consistência interna e validação concorrente

Na avaliação da consistência interna, inicialmente foram consideradas as comparações entre os grupos de aderentes e não aderentes entre as diferentes escalas de respostas do MMAS-5, e pelo método da contagem de comprimidos. Na avaliação das escalas de respostas, apenas a EL não foi capaz de mostrar diferença significativa entre os níveis de adesão. Os dados estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Avaliação dos níveis de adesão ao tratamento antimalárico em diferentes escalas de respostas do método psicométrico e da contagem de comprimidos.

Escalas	Não aderentes			Aderentes			<i>p</i> -valor
	n	(%)	IC (95%)	n	(%)	IC (95%)	
MMAS-5 (EDO) (n=66)	18	27,3	16,7-37,9	48	72,7	60,6-81,8	<0,0001*
MMAS-5 (EL) (n =69)	37	53,6	62,1-80,3	32	46,4	34,8-56,5	0,5353
MMAS-5 (ELD) (n=69)	24	34,8	24,6-43,5	45	65,2	53,6-73,9	0,0033*
MMA-5 (EDT) (n=135)	42	31,1	23,0-37,8	93	68,9	61,5-74,8	0,0002*
Contagem de comprimidos (CC) (n=135)	39	28,9	21,5-34,8	96	71,1	63,0-77,8	<0,0001*

*Qui-quadrado significativo para nível $\alpha < 0,05$. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Entretanto quando as proporções entre aderentes e não aderentes estimadas nas escalas do MMAS-5 foram comparadas com a contagem de comprimidos (validador), somente a EL demonstrou diferença significativa em ambos os grupos (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação das proporções dos níveis de adesão medidos pelo MMAS-5 em diferentes escalas de respostas com a contagem de comprimidos.

Avaliação da adesão	EDO (n=66)	EL (n=69)	ELD (n=69)	EDT (n=135)	CC (n=135)
Não aderentes (%)	27,3 (0,9362)	53,6 (0,0091)*	34,8 (0,5393)	31,1 (0,8769)	28,9 (1)
Aderentes (%)	72,7 (0,9601)	46,4 (0,0288)*	65,2 (0,6747)	68,9 (0,9192)	71,1 (1)

*Qui-quadrado significativo para nível $\alpha < 0,05$. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

A análise descritiva da distribuição das medidas das respostas (itens respondidos) na MMAS-5, nas diferentes escalas de respostas estão apresentados na Tabela 12 mostrou maior dispersão dos resultados, com base nos desvios padrão, nas escalas dicotômicas (EDO, ELD e EDT) e menor variabilidade na EL, com valor médio de 4,68; mediana de 4,8 e menor desvio padrão da média ($dp=0,65$).

Tabela 12. A análise descritiva da distribuição das medidas das respostas na MMAS-5 nas diferentes escalas de resposta.

Escalas	N	Mínimo	Máximo	M ¹	DP ²	Me ³
MMAS-5 (EDO)	66	0,0	1,0	3,02	1,27	3,00
MMAS-5 (EL)	69	1,0	6,0	4,68	0,65	4,80
MMAS-5 (ELD)	69	0,0	1,0	2,70	1,50	3,00
MMAS-5 (EDT)	135	0,0	1,0	2,85	1,40	3,00
Cont. de comprimidos	135	6	24	18,6	5,31	20

¹M: Média aritmética; ²DP; Desvio padrão; ³Me: Mediana. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

4.3.2.1 Análise de confiabilidade das medidas de adesão ao tratamento

A comparação entre os dados coletados em diferentes escalas de resposta mostrou consistência interna moderada aceitável, tanto no instrumento original de Morisky de 4 itens (MMAS-4), quanto após adição do item referente a autorreplicação das doses (MMAS-5), com destaque para as respostas na escala de Likert, com valor de alfa de Cronbach de 0,717, indicando que a inclusão do item contribui de forma significativa para a consistência interna da mesma. A consistência interna foi mais baixa quando os sujeitos respondiam na escala dicotômica (Tabela 13).

Tabela 13. Análise de confiabilidade para as versões da MMAS em diferentes tipos de resposta.

Escalas	n	MMAS-5*	MMAS-4*
MMAS-5 (EDO)	66	0,508	0,609
MMAS-5 (EL)	69	0,717	0,672
MMAS-5 (ELD)	69	0,657	0,630
MMAS-5 (EDT)	135	0,599	0,621

*Valores de alfa de Cronbach nas diferentes MATs. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Na definição dos parâmetros de avaliação de consistência interna, a Tabela 14 apresenta o resultado do teste de correlação linear entre cada item do MMAS-5 com o escore total da escala. O escore total foi definido como a soma de todos os valores respondidos em cada item (excluindo o item sob avaliação). A Tabela também apresenta os valores de alfa de Cronbach se o item é removido do instrumento, comparando ao valor original de alfa, sem a exclusão do item.

Os itens com coeficientes item-total menores que 0,35 foram indicativos de baixa consistência interna. Estes devem ser reformulados, enquanto que as correlações acima de 0,35 foram estatisticamente significativas. Os itens i-1 e i-2 apresentaram correlações moderadas (0,51-0,71) em todas as escalas de respostas.

Tabela 14. Consistência interna dos itens para as versões da MMAS-5 em diferentes tipos de resposta.

Parâmetros de consistência interna	Escalas	Itens ¹				
		i-1	i-2	i-3	i-4	i-5
Correlação item-total (Valores de <i>r</i> de Spearman)	EDO	0,62	0,55	0,31	0,09	0,07
	EL	0,66	0,51	0,39	0,14	0,48
	ELD	0,71	0,61	0,27	0,19	0,33
	EDT	0,67	0,57	0,28	0,13	0,17
Valores de <i>alfa</i> de Cronbach se o item for excluído (Valores originais de alfa)	EDO (0,508)	0,229	0,242	0,439	0,585	0,609
	EL (0,717)	0,555	0,622	0,710	0,752	0,672
	ELD (0,657)	0,461	0,500	0,666	0,704	0,634
	EDT (0,599)	0,373	0,406	0,582	0,657	0,623

¹(i-1) Você se esqueceu de tomar os medicamentos? (i-2) Você se descuidou com o horário de tomada dos medicamentos? (i-3) Você deixou de tomar os medicamentos, por sua iniciativa, por se ter sentido melhor? (i-4) Você deixou de tomar os medicamentos, por sua iniciativa, após se ter sentido pior? (i-5) Você tomou um ou mais comprimidos, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?.
Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

A média das correlações foi maior para a EL e a menor correlação foi do item 5 na EDO, indicando baixa confiabilidade para estimar auto replicação das doses nesta escala. Quando os itens i-1, i-2 ou i-3 foram excluídos do instrumento a consistência interna diminuiu, contudo, aumentou quando i-4 foi retirado. A inclusão do i-5 (MMAS-5) melhorou a confiabilidade da escala somente quando as respostas foram dadas na EL ou na ELD.

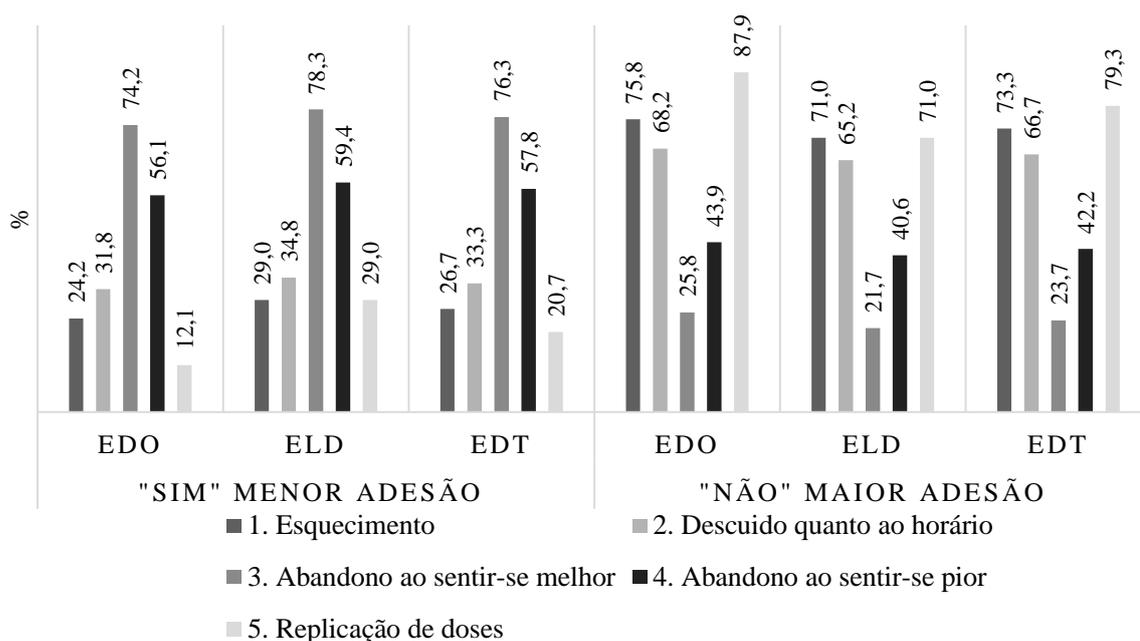


Figura 14. Avaliação inter-item da MMAS-5, com respostas na escala dicotômica "Sim" (menor adesão) e "Não" (maior adesão) nas escalas EDO, ELD e EDT. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Na avaliação inter-item do MMAS-5, o maior nível de adesão, demonstrado pelas respostas negativas, foi quanto à prática de replicação de doses (item-5), com 87,9% (EDO), 71% (ELD) e 79,3% (EDT), e o esquecimento das tomadas (item-1), com 75,8%, 71% e 73,3%, respectivamente. Por outro lado, a característica de menor adesão foi o abandono das doses quando o indivíduo sentia-se melhor (item-3) ou pior (item-4) em todas as escalas (Figura 14).

Tabela 15. Descrição das dimensões do comportamento de não adesão na tomada dos antimaláricos avaliada na MMAS-5, com base nas respostas em Escala de Likert (EL).

Categorias	1		2		3		4		5		6	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Esquecimento	1	1,4	4	5,8	1	1,4	14	20,3	9	13,0	40	57,9
2. Descuido quanto ao horário	0	0,0	6	8,7	6	8,7	12	17,4	16	23,2	29	42,0
3. Abandono ao sentir-se melhor	1	1,4	9	13,0	16	23,2	28	40,6	4	5,8	11	15,9
4. Abandono ao sentir-se pior	1	1,4	1	1,4	9	13,0	31	44,9	5	7,2	22	31,9
5. Replicação de doses	0	0,0	0	0,0	0	0,0	16	23,2	17	24,6	36	52,2

(Escala de Likert) 1: sempre; 2: quase sempre; 3: com frequência; 4: às vezes; 5: raramente; 6: nunca. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Já na avaliação das respostas pela escala Likert (EL) o abandono do tratamento ao sentir-se melhor ou pior foi a dimensão que mais contribuiu para caracterização de não adesão com alta incidência de resposta “às vezes”, indicando imprecisão (Tabela 15).

4.3.3 Validade concorrente das medidas de adesão ao tratamento

A Tabela 16 apresenta a validade concorrente do construto, verificada pelos coeficientes de correlação de *Spearman* das medidas de adesão. A correlação foi mais forte quando as respostas foram dadas na ELD ($r = 0,84$), indicando correlações significativas quando comparadas com a contagem de comprimidos.

Tabela 16. Matriz de correlação entre os valores das medidas de adesão ao tratamento em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos (valores de r de *Spearman*).

Escalas/Método	MMAS-5 (EDO)	MMAS-5 (EL)	MMAS-5 (ELD)	MMAS-5 (EDT)
MMAS-5 (EDO)	-	-	-	-
MMAS-5 (EL)	-0,08	-	-	-
MMAS-5 (ELD)	-0,09	0,68*	-	-
MMAS-5 (EDT)	-0,10	0,37*	0,47*	-
Contagem de comprimidos (CC)	0,69*	0,66*	0,84*	0,77*

* $p < 0,05$ (EDO, $n = 66$; EL, ELD, $n = 69$; EDT, CC, $n = 135$). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Os dados na Tabela 17 mostram que a análise de concordância observada entre os métodos foi boa na EDO, com taxa geral de 87,9%, $Kappa = 68,3\%$ e na EL com 80%, $Kappa = 60,4\%$. Na EL dicotomizada (ELD), os valores foram mais significativos, apresentando alto nível de concordância (93%) e o valor de $Kappa = 83,9\%$, considerada ótima, segundo a aferição pela escala adaptada de Landis e Kock (1977). Os resultados na EDT foram, no entanto, menores, com taxa de 73,4% e o valor de $Kappa = 41,5\%$, considerada regular.

Tabela 17. Relação de concordância entre a classificação obtida pelos métodos de avaliação da adesão ao tratamento em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos.

Escalas	Contagem de comprimidos (CC)				Total	Kappa ¹
	Não aderentes		Aderentes			
	n	(%)	n	(%)		
MMAS-5 (EDO)						
Não aderentes	13	72,2	5	27,8	18	0,683
Aderentes	3	6,3	45	93,8	48	
Total	16	24,2	50	75,8	66	
MMAS-5 (EL)						
Não aderentes	23	62,2	14	37,8	37	0,604
Aderentes	0	-	32	100,0	32	
Total	23	33,3	46	66,7	69	
MMAS-5 (ELD)						
Não aderentes	21	87,5	3	12,5	24	0,839
Aderentes	2	4,4	43	95,6	45	
Total	23	33,3	46	66,7	69	
MMAS-5 (EDT)						
Não aderentes	34	81,0	8	19,0	42	0,771
Aderentes	5	5,4	88	94,6	93	
Total	39	28,9	96	71,1	135	

¹Escala de Kappa, adaptada de Landis e Koch (1977). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

A especificidade estimada para a medida MMAS-5 com respostas na escala de Likert foi significativa, no entanto, apresentou baixa sensibilidade para avaliação da não adesão. Melhores resultados foram encontrados após conversão a escala dicotômica (ELD), cuja concordância especificidade e sensibilidade foram superiores a 90% (Tabela 18).

Tabela 18. Validação dos métodos de avaliação da não adesão ao tratamento da malária em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos.

Escalas	N	Concordância (%)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	VPP	VPN	LR+	LR-
MMAS-5 (EDO)	66	88	81	90	0,72	0,94	0,24	0,27
MMAS-5 (EL)	69	80	100	69	0,62	1,00	0,33	0,54
MMAS-5 (ELD)	69	93	91	93	0,87	0,95	0,33	0,35
MMAS-5 (EDT)	135	73	87	92	0,81	0,95	0,29	0,31

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; LR+: Likelihood ratio (teste +) ou prevalência real; LR-: Likelihood ratio (teste -) ou prevalência estimada. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

No processo de validação do instrumento, embora a EL tenha apresentado 100% de especificidade, a sensibilidade foi menor, comparada às outras escalas de respostas. Com base nos valores de sensibilidade e valor preditivo positivo do método psicométrico, a estimativa mais segura de medida de não aderentes foi de 0,87 estimado pela ELD, que corresponde a uma taxa de 33,3% de não adesão assegurada pela escala de Likert na sua forma dicotomizada.

4.4 FATORES DE RISCO À NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIMALÁRICO

4.4.1 Prevalência e medidas de associação

O total de 135 pacientes preencheram os critérios de inclusão no segundo estudo para avaliação da vulnerabilidade e fatores de risco à não adesão. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (60,7%; IC95% 52,6-67,4). A idade variou entre 18 e 75 anos com média de 29 ± 12 anos. Sessenta e seis pacientes residiam em áreas rurais do município de Anajás (48,9% IC95% 40,0-56,3).

A prevalência de não adesão, foi de 31,1% (n: 42; IC95%: 23,7-36,7%), considerando a escala total com respostas dicotômicas. As associações entre os grupos de pacientes aderentes e não aderentes com as seguintes características epidemiológicas foram estimadas pela análise de regressão logística: gênero, faixa etária, área ou zona de residência (rural e urbana), densidade parasitária na admissão e o prazo para o tratamento após os primeiros sintomas (PTPPS), dado como tempo decorrido entre os primeiros sinais e sintomas da doença e o início de tratamento. No entanto, nenhum preditor estatisticamente significativo foi observado em ambos os grupos (Tabela 19).

A densidade parasitária na admissão do seguimento variou de 10 a 50.000 formas assexuadas de *P. vivax* por mm^3 de sangue com média geométrica de 939 ± 8.796 e de 974 ± 9.764 para os pacientes considerados aderentes e 864 ± 6.183 para os não aderentes. O menor intervalo de tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o início do tratamento foi inferior a 24 horas e o maior tempo decorrido foi de 10 dias.

Tabela 19. Prevalência da não adesão ao tratamento da malária e associação com dados sociodemográficos estimados conforme a escala dicotômica MMAS-5.

Variáveis	Não aderentes (n=42)		Aderentes (n=93)		Total (n=135)	p-valor ²
	(n)	(%)	(n)	(%)	n (%)	
Zona						
Urbana	24	34,8	45	65,2	69 (51,1)	0,449
Rural	18	27,3	48	72,7	66 (48,9)	
Gênero						
Masculino	30	36,6	52	63,4	82 (60,7)	0,129
Feminino	12	22,6	41	77,4	53 (29,3)	
Faixa etária						
18-30 anos	30	35,7	54	64,3	84 (62,2)	0,422
31-45 anos	8	21,6	29	78,4	37 (27,4)	
46-59 anos	2	22,2	7	77,8	9 (6,7)	
60 anos ou mais	2	40,0	3	60,0	5 (3,7)	
Parasitemia (n.p*/µL)						
n.p < 100	7	35,0	13	65,0	20 (14,8)	0,472
100 ≤ n.p < 1.000	13	40,6	19	59,4	32 (23,7)	
1000 ≤ n.p < 10.000	16	29,6	48	70,4	64 (47,4)	
n.p ≥ 10.000	6	31,6	13	68,4	19 (14,1)	
PTPPS¹						
< 24 h	22	26,2	62	73,8	84 (62,2)	0,265
24 ≤ n < 48 h	13	41,9	18	58,1	31 (23,0)	
≥ 48 h	7	35,0	13	65,0	20 (14,8)	

*n.p.: número de parasitas; ¹ Prazo para o tratamento após os primeiros sintomas; ² p-valor do Qui-quadrado. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

O impacto de cada resposta "sim" da MMAS-5, o qual caracteriza o comportamento de não adesão foi avaliado, considerando todos os participantes do estudo na escala dicotômica total. Na análise, à priori, sem considerar a classificação dos grupos de aderentes e não aderentes, a maioria das respostas "sim" foi observada nos itens referentes ao abandono do tratamento ao sentir-se melhor (i-3) ou pior (i-4), com prevalência de 72,6% e 54,8%, respectivamente (Figura 15).

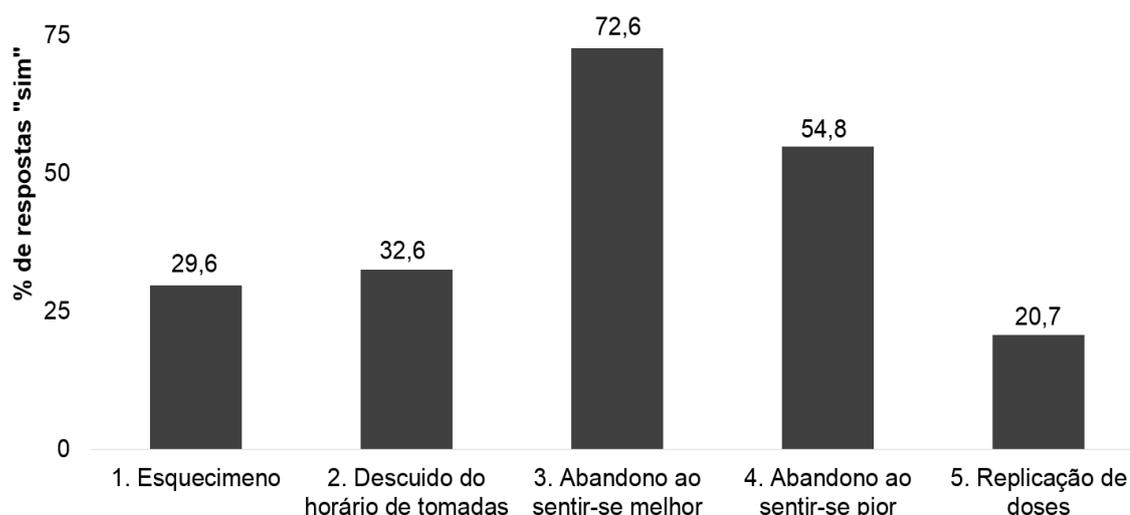


Figura 15. Prevalência de respostas "Sim" aos itens da escala dicotômica para caracterização da não adesão. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

O risco de não adesão foi avaliado utilizando o MMAS-5, com base nos preditores definidos pelos 5 itens do instrumento. O objetivo foi testar as resposta para o item adicional (i-5), referente à replicação de doses, além de verificar a força de associação entre eles. O item adicional demonstrou menor risco à não adesão nesta amostra, embora significativo (RR: 2,9).

Tabela 20. A análise de associação entre a não adesão de pacientes, classificados conforme a escala dicotômica (MMAS-5) e os fatores de exposição.

Preditores	Não aderentes (n=42)		Aderentes (n=93)		Total (n=135)	OR ¹ (IC95%)	RR	p-valor
	n	(%)	n	(%)	n (%)			
1. Esquecimento das doses								
Sim	37	(92,5)	3	(7,5)	40 (29,6)	222,0	8	<0,0001
Não	5	(5,3)	90	(94,7)	95 (70,4)	(50,5-976,9)		
2. Descuido no horário								
Sim	36	(81,8)	8	(18,2)	44 (32,6)	63,8	1	<0,0001
Não	6	(6,6)	85	(95,6)	91 (93,4)	(20,6-166,9)		
3. Abandono ao sentir-se melhor								
Sim	41	(41,8)	57	(55,2)	98 (72,6)	25,9	8	0,0001
Não	1	(2,7)	36	(97,3)	37 (27,4)	(3,4-196,6)		
4. Abandono ao sentir-se pior								
Sim	33	(44,6)	41	(55,4)	74 (54,8)	4,7		<0,0004
Não	9	(14,8)	52	(85,2)	61 (45,2)	(2,0-10,8)	3,02	
5. Automedicação								
Sim	18	(64,3)	10	(35,7)	28 (20,7)	6,2		<0,0001
Não	24	(22,4)	83	(77,6)	107 (79,3)	(2,5-15,3)	2,87	

¹ Odds Ratio obtido pelo Teste de Regressão logística. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

No entanto, um elevado Odds Ratio foi observado (OR: 222,0; IC95%: 50,5-976,9 $p=0,0001$) para o comportamento de esquecimento de tomada das doses (i-1), seguido do descuido do horário na tomada das doses dos AM (i-2), com (OR: 63,8; IC95%: 20,6-166,9 $p=0,0001$). Os itens i-1, i-2 e i-3, referentes ao esquecimento de tomada das doses, abandono ao sentir-se melhor e descuido do horário foram os que apresentaram maior risco à não adesão, sendo 17,6; 15,5 e 12,4 vezes maior, respectivamente, em relação ao grupo de aderentes (Tabela 20).

4.4.2 Recorrência da malária

Durante o período de monitoramento recomendado para avaliação da malária por *P. Vivax*, os pacientes foram acompanhados por 180 dias. Foram observados 19 casos de recorrências (14,1%) entre 10 e 136 dias após o início do tratamento. Destes, 12 casos (63,2%) foram de pacientes da área urbana do município de Anajás. Oito casos foram considerados como provável recrudescência (1-2 semanas), e 11 casos como provavelmente recaída ou uma nova infecção (8-19 semanas). A probabilidade de recorrência da infecção (recaída, recrudescência ou re-infecção) no grupo de aderentes foi significativamente menor do que no grupo não-aderente. O risco relativo de um novo episódio da doença foi de três vezes maior no grupo de não aderentes quando comparado aos aderentes (RR: 3,04; IC95%: 1,32-7,01 $p = 0,0071$) (Tabela 21).

Tabela 21. Recorrência da infecção notificada em 180 dias de monitoramento e perfil de adesão obtido pela escala dicotômica (MMAS-5).

Variáveis	Recorrentes		Não recorrentes		Total (n)	RR ¹	IC (95%)	p-valor
	n	% - (IC95%)	n	% - (IC95%)				
Não aderente	11	26,2-(14,3-35,7)	31	73,8-(57,2-83,3)	42	3,04	1,32-7,01	0,0071
Aderente	8	8,6-(4,3-11,8)	85	91,4-(83,9-95,7)	93			
Total	19	14,1-(8,9-18,5)	120	88,9-(83,7-92,6)	135			

¹ Teste de Regressão logística (Odds Ratio). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

4.5 MODELO FARMACOCINÉTICO PARA NÃO ADESÃO.

4.5.1 Perfil das concentrações em função do tempo

Os perfis das curvas de concentrações em função do tempo para CQ em todos os cenários de não adesão, gerados no MTD após o ajustamento dos parâmetros iniciais estão representados na Figura 16.

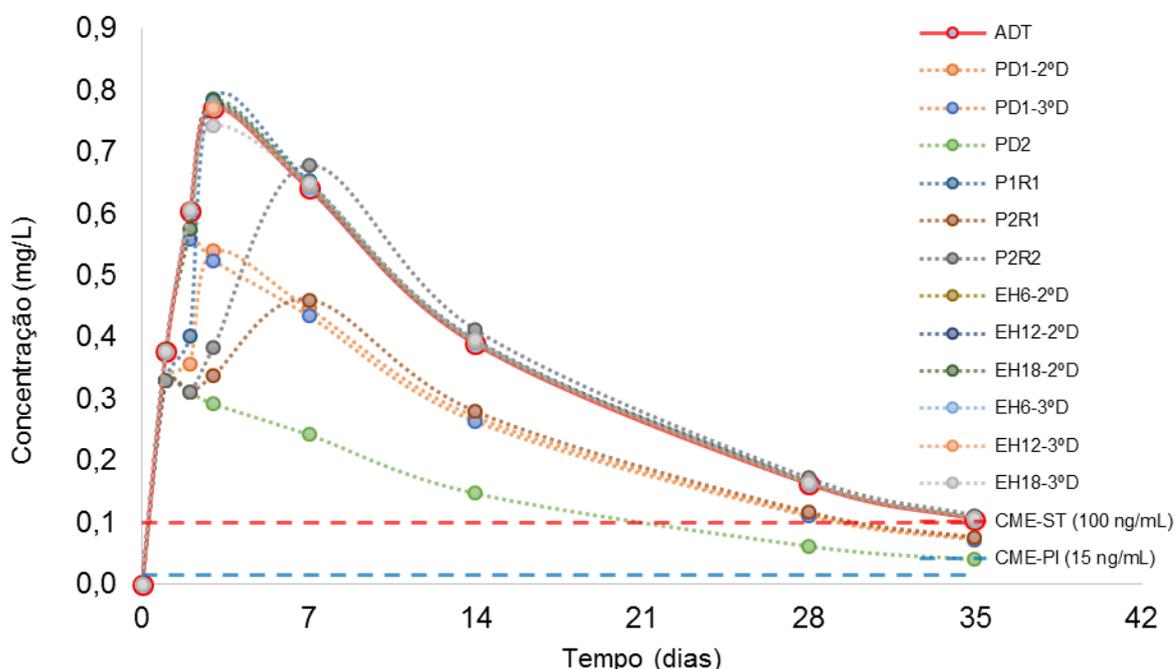


Figura 16. Curvas de concentrações em função do tempo da CQ obtidas na ressimulação por regressão não linear (RNL) do Modelo Totalmente Determinista (MTD) para todos os cenários de não adesão. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

Na Figura 16, a linha cheia da curva, refere-se ao cenário de adesão total (ADT) e as demais variações nas curvas representam os cenários de não adesão. As linhas pontilhadas horizontais representam o ponto de corte para as Concentrações Mínimas Efetivas (CME) da CQ no plasma (15 ng/mL) e 100 ng/mL no sangue total.

4.5.2 Determinação dos parâmetros farmacocinéticos da CQ

Os parâmetros gerais das simulações estimados no módulo de um compartimento pelo complemento PKSolver do ME pelos modelos determinista total

e estocástico estão descritos nas Tabelas 22 e 23, respectivamente. As concentrações alcançadas e demais parâmetros cinéticos foram obtidos após ressimulação com os seguintes valores para K_a ($0,2703 \text{ h}^{-1}$); K_{el} ($0,0027 \text{ h}^{-1}$) e V/F (2071 L). Os níveis sanguíneos foram estimados do tempo zero até 672 h (28 dias), e extrapoladas até 840 h (35 dias). As concentrações $C_{m\acute{a}x}$ e $C_{m\acute{i}n}$ observadas no cenário de adesão total (ADT) obtidas das plotagens nos tempos pré-determinados pelo monitoramento terapêutico da CQ foram de $763,6 \text{ ng/mL}$ no tempo ($T_{m\acute{a}x}$) de 72 h e de $151,2 \text{ ng/mL}$ em 672 h, respectivamente. A $C_{m\acute{i}n}$ quando extrapolado a 840 h foi de 96 ng/mL (Figura 17).

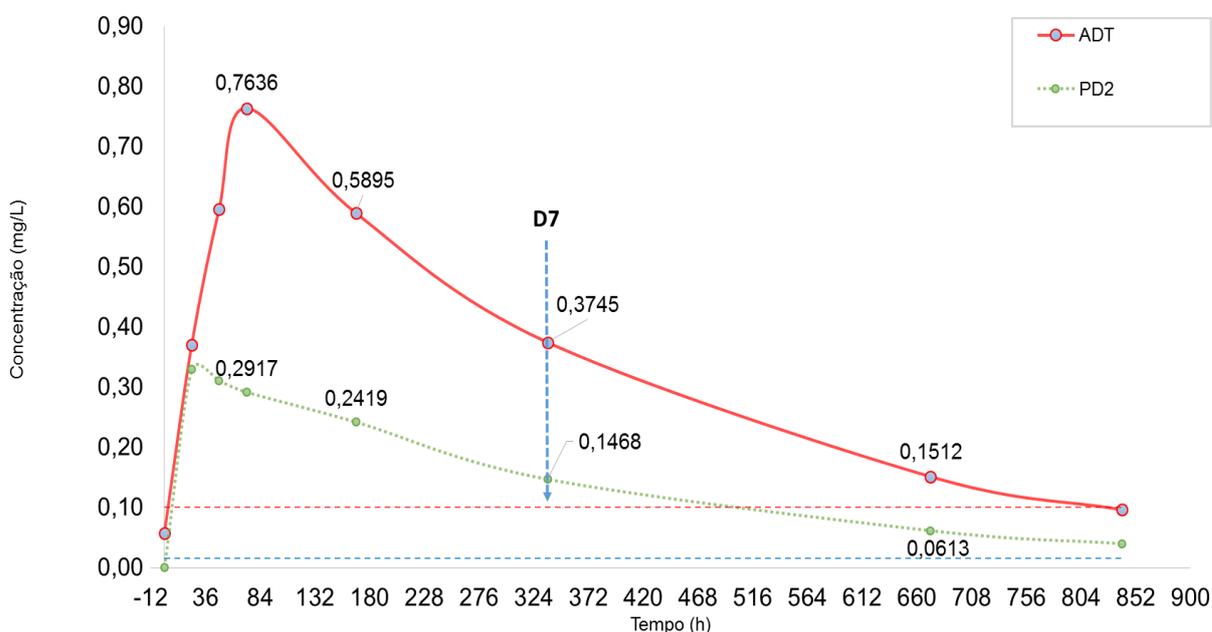


Figura 17. Concentrações sanguíneas estimadas por Regressão Não Linear (RNL) no Modelo Totalmente Determinista (MTD) nos cenários de adesão total (ADT) e perda de duas doses, sem reposição (PD2). Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

As concentrações observadas no sétimo dia de monitoramento (D7), tanto em ADT, quanto em PD2 foram estimadas acima da CME em $374,5 \text{ ng/mL}$ e $146,8 \text{ ng/mL}$, respectivamente. No entanto, no tempo de 672 h a concentração em PD2 declinou abaixo da CME para $61,3 \text{ ng/mL}$ (Figura 17).

Tabela 22. Parâmetros farmacocinéticos referentes aos perfis simulados de concentração em função do tempo gerados nos cenários de adesão e não adesão, utilizando o Modelo Totalmente Determinista.

Parâmetros	Controle	Perda sem reposição			Perda com reposição			Descuido do horário 2ºDia			Descuido do horário 3ºDia		
	ADT	PD1(D2)	PD1(D3)	PD2(D3/D4)	P1R1 (D3)	P2R1 (D3)	P2R2 (D4)	+6 (D2)	+12 (D2)	+18 (D2)	+6 (D3)	+12 (D3)	+18 (D3)
K _a (h ⁻¹)	0,2775	0,4779	0,4079	0,4945	0,3338	0,5327	0,4243	0,2652	0,2520	0,2434	0,2686	0,2591	0,2534
K _{el} (h ⁻¹)	0,0026	0,0034	0,0040	0,0085	0,0022	0,0031	0,0019	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026
T _{1/2} K _a (h)	2,50	1,45	1,70	1,40	2,08	1,30	1,63	2,61	2,75	2,85	2,58	2,68	2,74
T _{1/2} (h)	262,79	204,69	174,63	81,60	308,50	220,35	369,73	262,71	262,08	263,45	265,26	267,50	270,78
V/F (L)	2085,36	2590,63	2418,52	2617,23	2229,38	2719,07	2449,03	2053,35	2018,72	1996,05	2062,09	2037,27	2022,17
CL/F (L.h ⁻¹)	5,50	8,77	9,60	22,23	5,01	8,55	4,59	5,42	5,34	5,25	5,39	5,28	5,18
T _{máx} (h)	16,94	10,43	11,47	8,36	15,08	9,69	12,83	17,56	18,27	18,80	17,42	17,95	18,32
C _{máx} (mg.L ⁻¹)	0,2064	0,1677	0,1778	0,1601	0,1951	0,1605	0,1800	0,2092	0,2124	0,2146	0,2085	0,2108	0,2123
ASC ₀₋₆₇₂ (mg.L ⁻¹ .h)	67,78	45,99	43,59	20,17	69,85	46,22	70,0820	68,81	69,88	70,90	68,94	70,15	71,21
ASC _{0-inf} (mg/L.h)	81,81	51,29	46,88	20,24	89,84	52,61	98,0119	83,06	84,28	85,69	83,51	85,25	86,93
ASMC (mg/L.h ²)	31311	15254,49	11925,63	2423,66	40254,18	16823,77	52511,41	31793,84	32201,28	32920,11	32269,29	33227,41	34302,86
TMP (h)	382,7	297,4	254,4	119,7	448,1	319,8	535,8	382,8	382,1	384,2	386,4	389,8	394,6
Diagnóstico do Modelo	ADT	PD1(D2)	PD1(D3)	PD2(D3/D4)	P1R1 (D3)	P2R1 (D3)	P2R2 (D4)	+6 (2ºD)	+12 (2ºD)	+18 (2ºD)	+6 (3ºD)	+12 (3ºD)	+18 (3ºD)
r obs-est	0,8309	0,9243	0,9258	1,0000	0,7723	0,9181	0,7414	0,8266	0,8223	0,8181	0,8256	0,8205	0,8188
SS	0,0342	0,0092	0,0102	0,0000	0,0461	0,0091	0,0460	0,0362	0,0384	0,0402	0,0362	0,0384	0,0393
SE	0,0449	0,0233	0,0245	0,0002	0,0520	0,0232	0,0460	0,0462	0,0475	0,0486	0,0462	0,0475	0,0481
AIC	-61,4990	-87,6720	-85,6320	-285,2499	-55,5602	-87,9424	0,8889	-60,3597	-59,2111	-58,2649	-60,3502	-59,2075	-58,7427
SC	-58,5118	-84,6848	-82,6448	-282,2627	-52,5730	-84,9552	0,8889	-57,3725	-56,2239	-55,2777	-57,3630	-56,2204	-55,7555

V/F: Volume de distribuição (L) normalizado pela fração de biodisponibilidade; CL/F: Clearance (L.h⁻¹) normalizada pela fração de biodisponibilidade; T_{máx}: Tempo da concentração máxima (h); C_{máx} (mg/L): Concentração plasmática máxima; ASC₀₋₆₇₂: Área sob a curva de concentração em função do tempo observado até 672h; ASC_{0-∞}: Área sob a curva de concentração em função do tempo observado até 672h e extrapolado até o infinito; ASMC: área sob o primeiro momento da curva; TMP: Tempo médio de permanência; r: coeficiente de correlação; SS: Soma dos quadrados dos resíduos; SE: Erro padrão ponderado dos resíduos; AIC: Critério de informação de Akaike; SC: Critério de informação de Schwarz.

Tabela 23. Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos referentes aos perfis simulados de concentração em função do tempo de 100 indivíduos gerados pelo método de Monte Carlo nos cenários de adesão e não adesão, utilizando o Modelo Estocástico.

Parâmetros	Controle	Perda sem reposição			Perda com reposição			Descuido do horário 2ºDia			Descuido do horário 3ºDia		
	ADT	PD1(D2)	PD1(D3)	PD2(D3/D4)	P1R1 (D3)	P2R1 (D3)	P2R2 (D4)	+6 (D2)	+12 (D2)	+18 (D2)	+6 (D3)	+12 (D3)	+18 (D3)
K_a (h^{-1})	0,2703	0,4897	0,4085	0,4760	0,4082	0,6237	0,4239	0,2882	0,2983	0,2997	0,2746	0,2708	0,3052
K_{el} (h^{-1})	0,0027	0,0035	0,0037	0,0093	0,0024	0,0029	0,0019	0,0027	0,0026	0,0025	0,0026	0,0027	0,0025
$T_{1/2}K_a$ (h)	2,63	1,47	1,83	1,51	1,91	1,19	1,67	2,71	2,59	2,48	2,62	2,68	2,40
$T_{1/2}$ (h)	257,60	202,39	190,29	75,55	298,35	240,92	364,76	267,45	267,45	278,92	265,03	262,19	282,37
V/F (L)	2070,97	2572,20	2390,89	2614,38	2260,26	2731,95	2404,52	2121,03	2056,77	2006,25	2030,19	2001,72	2069,68
CL/F ($L.h^{-1}$)	5,64	8,94	8,87	24,23	5,36	7,96	4,61	5,60	5,35	5,00	5,35	5,31	5,10
$T_{máx}$ (h)	17,45	10,45	12,28	8,65	13,72	9,07	12,98	17,72	17,23	16,83	17,53	17,73	16,52
$C_{máx}$ ($mg.L^{-1}$)	0,2075	0,1696	0,1804	0,1595	0,1939	0,1607	0,1830	0,2044	0,2102	0,2165	0,2124	0,2155	0,2095
ASC ₀₋₆₇₂ ($mg.L^{-1}.h$)	67,18	45,80	47,01	18,72	67,32	48,61	70,81	67,42	69,62	73,07	69,96	70,54	71,33
ASC _{0-inf} ($mg/L.h$)	80,81	51,17	51,77	18,76	85,79	57,10	98,56	82,38	84,69	90,26	84,94	85,17	88,55
ASMC ($mg/L.h^2$)	30687	15273,50	14598,42	2107,14	37780,44	20195,98	52503,71	32675,30	33135,18	36780,04	33074,26	32657,11	36504,21
TMP (h)	375,4	294,1	277,2	111,2	433,2	349,3	528,6	389,7	389,6	405,9	386,1	382,1	410,8
Diagnóstico do Modelo	ADT	PD1(D2)	PD1(D3)	PD2(D3/D4)	P1R1 (D3)	P2R1 (D3)	P2R2 (D4)	+6 (D2)	+12 (D2)	+18 (D2)	+6 (D3)	+12 (D3)	+18 (D3)
r obs-est	0,8277	0,8351	0,8438	0,9406	0,7602	0,8258	0,7058	0,7978	0,8133	0,7776	0,7780	0,7805	0,7802
SS	0,0401	0,0249	0,0246	0,0075	0,0527	0,0231	0,0612	0,0453	0,0413	0,0559	0,0540	0,0558	0,0514
SE	0,0477	0,0376	0,0378	0,0203	0,0546	0,0366	0,0595	0,0506	0,0489	0,0572	0,0557	0,0567	0,0548
AIC	-59,9507	-69,1958	-68,6983	-94,3846	-54,4511	-69,9583	-50,5748	-57,4805	-58,3344	-51,9705	-53,3036	-52,5267	-53,6623
SC	-56,9635	-66,2086	-65,7111	-91,3974	-51,4639	-66,9711	-47,5876	-54,4933	-55,3472	-48,9833	-50,3164	-49,5395	-50,6751

V/F: Volume de distribuição (L) normalizado pela fração de biodisponibilidade; CL/F: Clearance ($L.h^{-1}$) normalizada pela fração de biodisponibilidade; $T_{máx}$: Tempo da concentração máxima (h); $C_{máx}$ (mg/L): Concentração plasmática máxima; ASC₀₋₆₇₂: Área sob a curva de concentração em função do tempo observado até 672h; ASC_{0-∞}: Área sob a curva de concentração em função do tempo observado até 672h e extrapolado até o infinito; ASMC: área sob o primeiro momento da curva; TMP: Tempo médio de permanência; r: coeficiente de correlação; SS: Soma dos quadrados dos resíduos; SE: Erro padrão ponderado dos resíduos; AIC: Critério de informação de Akaike; SC: Critério de informação de Schwarz.

4.5.3 Medidas de exposição

A área total sob a curva de concentração da CQ avaliada até 28 dias ($ASC_{0 \rightarrow 672}$) foi 279,7 mg.L⁻¹ h. e de 342,2 mg.L⁻¹ h, quando extrapolada até o infinito para o cenário de adesão total. Tanto a área total, quanto as áreas parciais, do tempo zero até o tempo que a concentração declinava abaixo da CME ($ASC_{0 \rightarrow (t_{CME})}$) e da exposição residual pela área do dia 7 até infinito ($ASC_{7 \rightarrow \infty}$) o impacto da não adesão foi estatisticamente significativo apenas com perda de duas doses sem reposição, causando diminuição de cerca de 60%. A diferença também foi significativa quando houve apenas uma reposição parcial no quarto dia, com redução de 30% em todas as áreas sob a curva estimadas. Não foi evidenciada diferença significativa nas concentrações estimadas de CQ quando houve descuido do horário no segundo e terceiro dias.

O tempo médio de permanência (TMP) da CQ foi estimado em 375,4 horas, considerando a adesão total. Quando foram simulados os cenários de não adesão, a redução do TMP foi estimada em 21,7% (81,3 h) com perda de apenas uma dose no segundo dia e de 26,2 % (98,2 h) com a perda no terceiro dia. Entretanto, a perda de duas doses sem reposição reduziu o TMP em 70,4 % (11 dias). Por outro lado, quando simulada a reposição de apenas uma dose no terceiro dia houve incremento de apenas 15,4 % (57,8 h) no TMP. A redução do tempo de duas doses perdidas com a reposição de apenas uma dose no quarto dia não foi significativa. No entanto, com reposição de duas doses o tempo de permanência da CQ foi acrescido em 40,1% (153,2 h). A análise de variância não demonstrou diferença significativa no TMP da CQ quando os indivíduos retardavam as doses em até 18 horas.

Diferença significativa foi observada entre o cenário de adesão total e o comportamento de não adesão com perda de duas doses sem reposição nos valores da constante de eliminação (K_{el}) que aumentou 222,1% e do clearance (CL/F) 304,3%. As taxas de absorção, também foram elevadas, com aumento de até 92%, com a reposição parcial da dose no quarto dia, quando comparado a simulação de adesão total. O impacto devido a não adesão relacionado ao descuido do horário não foi significativa.

Ao considerar a diferença no tempo de declínio da CME entre o cenário de adesão total e aqueles de não adesão, o menor risco foi avaliado quando houve

reposição integral das doses perdidas em até 48 horas e com o descuido dos horários em até 18 horas, cujas diferenças não foram significativas. O tempo de risco estimado em relação ao padrão (TERT) foi diretamente proporcional ao número de perdas de doses, sendo que o maior risco observado foi com a perda de duas doses sem reposição. Houve diminuição de aproximadamente 16 dias (375 h) entre D20 e D35 (Figura 18).

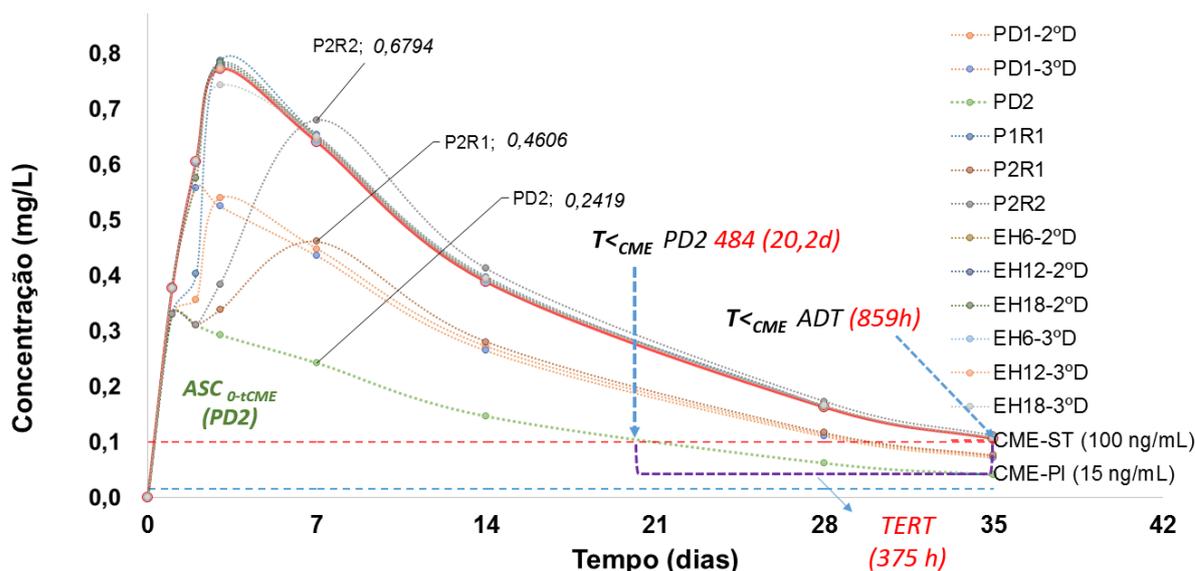


Figura 18. Concentrações estimadas de CQ em três cenários de não adesão (P2R2, P2R1 e PD2) e o Tempo Estimado de Risco do Tratamento (TERT) em relação ao cenário de Adesão Total (ADT) obtidos por Regressão Não Linear no Modelo Totalmente Determinista. Fonte: Pesquisa, Anajás-PA, Brasil, 2014.

A tabela 24 apresenta o impacto dos cenários de não adesão sobre os diversos parâmetros farmacocinéticos da CQ, estimados pelo modelo estocástico, considerando como padrão a adesão total ao tratamento. A razão das concentrações de CQ, determinada pela divisão entre a $C_{m\acute{a}x}$ e $C_{m\acute{i}n}$ (R) nos diferentes cenários de não adesão foi semelhante ao cenário de adesão total, quando avaliada pelo fator de impacto devido a não adesão (f_{INA}). A partir do sétimo dia houve redução significativa de aproximadamente 30% das concentrações de CQ resultante da perda de uma dose, tanto no segundo, quanto no terceiro dia e de 62,2% quando duas doses foram perdidas sem reposição ($p < 0,05$). Quando a reposição parcial foi simulada, observou-se redução de apenas 28,1%, entretanto, estas concentrações superaram a CME.

Tabela 24. Fator de impacto devido a não adesão sobre os parâmetros farmacocinéticos da CQ, avaliados em cada cenário.

Parâmetros	Perda sem reposição			Perda com reposição			Descuido do horário 2ºDia			Descuido do horário 3ºDia		
	PD1(D2)	PD1(D3)	PD2(D3/D4)	P1R1 (D3)	P2R1 (D3)	P2R2 (D4)	+6 (D2)	+12 (D2)	+18 (D2)	+6 (D3)	+12 (D3)	+18 (D3)
K_a (h^{-1})	0,722	0,470	0,782	0,203	0,920	0,529	-0,044	-0,092	-0,123	-0,032	-0,066	-0,087
K_{el} (h^{-1})	0,284	0,505	2,221	-0,148	0,193	-0,289	0,000	0,003	-0,003	-0,009	-0,018	-0,029
$T_{1/2}$ (h)	-0,221	-0,335	-0,689	0,174	-0,161	0,407	0,000	-0,003	0,003	0,009	0,018	0,030
V/F (L)	0,242	0,160	0,255	0,069	0,304	0,174	-0,015	-0,032	-0,043	-0,011	-0,023	-0,030
CL/F ($L \cdot h^{-1}$)	0,595	0,745	3,042	-0,089	0,555	-0,165	-0,015	-0,029	-0,045	-0,020	-0,040	-0,059
R ($C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$)	-0,003	0,061	0,121	-0,006	-0,064	-0,067	0,000	0,000	-0,002	-0,016	-0,031	-0,046
ASC ₀₋₆₇₂ ($mg \cdot L^{-1} \cdot h$)	-0,297	-0,298	-0,595	0,000	-0,297	0,001	0,005	0,009	0,011	0,005	0,009	0,011
ASC _{0-inf} ($mg/L \cdot h$)	-0,298	-0,302	-0,600	0,004	-0,294	0,012	0,005	0,009	0,011	0,005	0,009	0,012
AUC _{0-tCME} ($mg/L \cdot h^2$)	-0,300	-0,304	-0,604	0,004	-0,296	0,011	0,001	0,002	0,003	0,001	0,002	0,003
AUC _{7-inf}	-0,301	-0,321	-0,622	0,019	-0,281	0,061	0,005	0,010	0,014	0,005	0,010	0,015
TMP (h)	-0,217	-0,262	-0,704	0,154	-0,070	0,408	0,038	0,038	0,082	0,029	0,018	0,094
TPRT (h)	24	24	48	24	48	48	6	12	18	6	12	18
TERT (h)*	-138	-149	-375	+7	-127	+22	+2	+3	+5	+2	+4	+6
TERT (%)*	-16,0	17,3	43,6	0,8	14,8	2,6	0,2	0,3	0,6	0,2	0,5	0,7
$T_{<CME}$	721	710	484	866	732	881	861	862	864	861	863	865
fP	0.9949	0.9954	0.6377	1.0000	0.9977	0.9998	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	0.9999

V/F: Volume de distribuição (L) normalizado pela fração de biodisponibilidade; CL/F: Clearance ($L \cdot h^{-1}$) normalizada pela fração de biodisponibilidade; $T_{m\acute{a}x}$: Tempo da concentração máxima (h); $C_{m\acute{a}x}$ (mg/L): Concentração plasmática máxima; ASC₀₋₆₇₂: Área sob a curva de concentração em função do tempo observado até 672h; ASC_{0-∞}: Área sob a curva de concentração em função do tempo observado até 672h e extrapolado até o infinito; TMP: Tempo médio de permanência; TPRT: Tempo provável de risco do tratamento; TERT: Tempo estimado de risco do tratamento em relação ao padrão; $T_{<CME}$: Tempo em que a concentração declina abaixo da CME; TERT calculado com base na comparação com o tempo do padrão (ADT, estimado em 859h); fP: Fator de proporcionalidade.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, foram abordadas questões referentes a estimativa da adesão ao tratamento da malária por *P. vivax* em área endêmica na Amazônia brasileira, considerando-se os fatores relacionados ao comportamento do indivíduo, avaliados a partir de um instrumento de medida de adesão, validado no decorrer do estudo e variáveis como gênero, procedência, parasitemia à admissão ao tratamento e faixa etária sobre as taxas de não adesão.

Conforme Barata (1995), na década de 1950 houve intensa mobilização para eliminação da malária no Brasil. Esta encontrava sob controle, inclusive erradicada em algumas regiões endêmicas, confinando-se a transmissão, praticamente, à região amazônica. Souza (1985) relata que a ocupação desordenada desta região a partir da década de 1970, tornou-se um marco histórico na epidemiologia da doença. Vários segmentos governamentais incentivaram a construção de estradas, usinas hidrelétricas, projetos agropecuários e a extração mineral, mobilizando, de forma desordenada, milhares de trabalhadores para região.

O município de Anajás retrata de maneira fidedigna a evolução da doença no contexto da região amazônica. Localizado no arquipélago do Marajó que congrega municípios com os menores IDH do estado e dotado de características geográficas peculiares que favorecem o estabelecimento de criadouros dos Anofelinos. Por vários anos foi classificado, de acordo com o IPA, em área de alto risco de transmissão, dentre os municípios do estado. Ações combinadas de saúde pública, como drenagem de áreas alagadas de risco, obras de saneamento para eliminação de criadouros do vetor, modificação do fluxo da água e controle da vegetação aquática contribuíram significativamente para redução do IPA, a qual foi superior a 50% no último ano.

A doença é autóctone no município com picos de incidência em épocas do ano coincidentes com o término do período chuvoso. Van Lishout *et al.* (2004) destacaram que tanto os anofelinos, quanto o plasmódio são sensíveis às variações da temperatura e a Amazônia apresenta condições climáticas, como temperatura e umidade, extremamente favoráveis ao crescimento do vetor, às margens de coleções de águas paradas, límpidas e sóbrias. Anajás apresenta padrão característico de precipitação pluviométrica, com média de 2.553 mm³/ano e duas estações do ano; a seca de maio

a outubro e chuvosa de novembro a abril. Percebe-se claramente na série histórica apresentada na Figura 9 a maior ocorrência da doença no período mais seco.

A distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas de elevado poder residual teve impacto significativo na carga da doença em diversas áreas endêmicas, que em conjunto com a introdução de derivados das artemisininas como esquizonticida de primeira linha, foram efetivos, em especial para o *P. falciparum*, entretanto, influenciou pouco a incidência de *P. vivax*.

Diferentes fatores justificam a diferença da efetividade destas medidas preventivas entre espécies de plasmódio, como: o rápido clareamento parasitário promovido pela artemisinina, os relapsos tardios dos hipnozoítos e os casos assintomáticos de malária por *P. vivax*. Entretanto, estudos observacionais em Anajás, permitiram a identificação de duas variáveis que contribuem para manutenção do IPA em nível moderado, quer sejam, o desconhecimento de parte da população acerca do uso correto de mosquiteiros e a irregularidade das ações de busca ativa dos casos. Estas, com intervenções efetivas, possibilitariam a identificação e tratamento dos casos assintomáticos, que constituem verdadeiros reservatórios da doença.

Os gestores municipal e estadual de saúde executaram diferentes ações objetivando superar os entraves relativos a busca ativa de casos e a mobilidade populacional que contribuem tanto para a continuidade da endemia, quanto para falta de eficácia do tratamento. Houve distribuição de mosquiteiros, microscópios e meios de locomoção (carros, motocicletas e pequenos barcos), além de diversas ações de capacitação profissional. Contudo, estas ações foram pontuais e determinadas pelas demandas políticas, as quais foram variáveis no decorrer do tempo.

A percepção acerca da doença e seu tratamento, assim como, dos fatores de risco para manutenção da endemia pelos profissionais de saúde que atuam no município foi precisa. Por outro lado, a percepção e atitudes dos membros da comunidade foram extremamente diferenciados em relação a doença, em especial, aqueles relacionados ao comportamento de não-adesão ao regime terapêutico proposto.

As características epidemiológicas da doença na Amazônia, com maior incidência em adultos do sexo masculino em franca atividade produtiva, aliadas a cultura marajoara, na qual o homem é o provedor familiar, impõem o retorno as atividades laborais tão logo cessem os sinais e sintomas da malária, via de regra,

levando à não-adesão plena à terapêutica proposta, disseminando-se assim, a chamada cultura do "meio-tratamento" na qual parte dos medicamentos distribuída é tomada e outra parte guardada para outro episódio febril. Este padrão de comportamento pode ser perfeitamente evidenciado no elevado número de respostas positivas ao abandono de tratamento ao sentir-se melhor. O acesso malárico resulta da liberação de substâncias químicas durante o rompimento da hemácia e liberação dos esquizontes na corrente sanguínea. O tempo médio de clareamento da parasitemia das cepas circulantes na Amazônia e consequente abrandamento dos sinais e sintomas é, em média 60,5 h. Via de regra o abandono é maior no último dia de uso da CQ.

Estudo anterior realizado na região amazônica por Pereira *et al.* (2011) destinado a estimar a influência de instruções verbais e escritas sobre a adesão aos AM, relatou baixa adesão entre homens, no entanto, sem a influência da idade. Isso pode estar associado ao abandono do tratamento pelo retorno precoce às suas ocupações ao se sentir melhor (Osório-de-Castro *et al.*, 2011). Neste estudo, a amostra apresentou OR=1,97 (CI95%: 0,90-4,32; p=0,129) para o gênero masculino, no entanto, sem significância estatística, não indicando associação entre o perfil de não adesão e o gênero, o que pode ser devido ao tamanho amostral e semelhança de gênero dos participantes incluídos.

A elevada mobilidade, associada às dificuldades de acessibilidade, provavelmente pode comprometer a interação entre profissionais de saúde e o paciente. Em um estudo realizado por Onyango *et al.* (2012) em zona rural do Quênia foi constatado que a distância entre a residência e os serviços de saúde foi fator determinante para não adesão devido à falta de orientações fundamentais sobre o uso racional dos AM.

Em Anajás, a maioria dos casos provém da zona rural, embora sejam notificados na sede do município. No entanto, neste estudo, a distância das instalações de saúde não se associou à não adesão, o que pode ser creditado às ações da equipe de saúde local, presente nas unidades notificantes da zona rural, bem como, ao serviço de vigilância epidemiológica do laboratório de endemias da zona urbana. De modo semelhante, o tempo decorrido desde o início dos sinais e sintomas até o tratamento não influenciou o comportamento de não adesão, o que

pode ser atribuído ao diagnóstico precoce e tratamento oportuno disponível em Anajás e nas comunidades rurais do entorno.

Foram descritas variações consideráveis nos indicadores de qualidade dos serviços de saúde em países africanos quando comparados entre as zonas urbana e rural as quais contribuem para elevadas taxas de não adesão em áreas rurais. McCombie (1996) relatou que áreas urbanas geralmente apresentam menor incidência da doença, assim como, taxas mais elevadas de atendimento nas unidades de saúde. No meio rural se sobressaem as práticas culturais, uso de AM tradicionais, automedicação, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, dentre outros, como a baixa renda per capita, baixa escolaridade e comorbidades, escassez de medicamentos.

O relato frequente de reações adversas do trato gastrointestinal e o sabor amargo da CQ percebidos pela população também foram considerados determinantes para o comportamento de não-adesão ao tratamento. Segundo Grietens *et al.* (2011) a incidência de reações adversas foi proporcional ao abandono de tratamento, em estudo de adesão entre os pacientes ao longo da estrada Iquitos-Nauta, na Amazônia peruana. Foi utilizado um esquema com 7 dias de PQ para a cura radical de *P. vivax* e a adesão foi estimada em apenas 62,2%. Sem dúvidas, a ocorrência de efeitos adversos decorrentes da terapia impacta de forma significativa o comportamento de não adesão, levando ao aumento do abandono do tratamento ao se sentir pior com uso do fármaco.

Estes resultados também corroboram os achados de Pereira *et al.* (2011), evidenciando que os pacientes estavam dispostos a seguir o regime proposto nos primeiros três dias de tratamento, quando os sinais e sintomas são mais evidentes e incluem os calafrios característicos. No entanto, como a diminuição dos sintomas, as reações adversas do fármaco superaram as vantagens percebidas do uso dos fármacos, comprometendo a adesão plena.

Por fim, a dificuldade de acesso as áreas remotas, o desconhecimento sobre os riscos de esquecimento da tomada das doses e o abandono do tratamento ao sentir-se melhor entre o terceiro e quarto dias devem ser considerados na percepção do paciente frente ao uso de AM, pois a não adesão é determinante para infecções recorrentes e emergência de cepas resistentes (GRIETENS *et al.*; TAKEUCHI *et al.*, 2010). Desta forma, melhorar a percepção da comunidade sobre a real função dos

AM, principalmente da PQ, para prevenir a transmissão da malária, além de promover um sistema realista de observação direta do tratamento, organizado a nível da comunidade, pode resultar na melhoria da adesão e aumento da cura radical do *P. vivax* nesta área.

Os estudos de estimativa da não adesão são complexos, com componentes ambientais aliados ao comportamento do paciente, por exemplo, a adesão plena a determinado regime terapêutico depende da expectativa do paciente frente a evolução clínica, a possibilidade de evolução a óbito e a complexidade do esquema terapêutico adotado. Na infecção pelo HIV, por exemplo, a adesão plena foi estimada em 88,3%, em diferentes tipos de câncer em 79,1%, doenças gastrintestinais em 80,45%, nas doenças infecciosas em 74% e diabetes em 67,5% (DiMATTEO, 2004).

A ausência de protocolos padrões nos estudos de adesão se reflete no emprego de métricas diferenciadas e dificulta os estudos de metanálise, para comparação e tomada de decisão para adequação do esquema terapêutico. Souares *et al.* (2008) sugeriram que os métodos de autorrelato podem ser mais viáveis, quando comparados com a determinação dos níveis plasmáticos de fármacos, que requerem a coleta invasiva de amostras e logística de campo complexa. A principal limitação, segundo Bosworth (2006) é a vulnerabilidade destes métodos para superestimar a adesão e subestimar as taxas de não adesão.

No entanto, recentemente, em um estudo de revisão, Tan e Patel (2014) avaliaram os instrumentos de autorrelato Morisky, referentes a forma de uso de anti-hipertensivos, tanto o de quatro itens, quanto o de oito itens. Os autores afirmaram que estes ainda têm sido usados em vários estudos psicométricos, pois satisfazem critérios como: adequação psicométrica, viabilidade e facilidade de uso em ambiente de cuidados primários, ampla aplicabilidade, importância para os ensaios clínicos, relevância para saúde pública, capacidade para melhorar o engajamento do paciente e o baixo custo.

Com intuito de melhorar a precisão da medida de adesão pelo autorrelato, Morisky *et al.*, (2008) publicaram um artigo modificando sua proposta original de 4 itens (MMAS-4) para oito (MMAS-8). Os sete primeiros itens representavam categorias de respostas dicotômicas com sim ou não e o último item foi elaborado para uma resposta do tipo Likert de cinco pontos. O novo instrumento, quando comparado ao instrumento original, apresentou maior sensibilidade e especificidade

de 93% e 53%, respectivamente, e valor de alfa de Cronbach foi de 0,83, acima do limite de aceitação. Posteriormente, MMAS-8 tornou-se bastante utilizado em vários contextos clínicos e diferentes populações, além de ser traduzido e validado em outras línguas.

Neste sentido, com base na Teoria Clássica dos Testes (TCT), este estudo procurou validar um instrumento estruturado que fosse de fácil de aplicação, e com linguagem adequada às comunidades de Anajás. Utilizando-se do estudo original de Morisky, e agregando informações dos estudos observacionais prévios realizados no município, foi proposto a adição de um item relacionado a auto replicação das doses, de forma semelhante ao trabalho de Delgado e Lima (2001). O instrumento foi então validado com cinco perguntas (MMAS-5), referentes ao comportamento de não adesão, empregando uma escala dicotômica (sim/não) e do tipo “Likert”, posteriormente dicotomizada, utilizadas para diferenciar características específicas entre grupos avaliados.

O estudo foi promissor, considerando a afirmação de Sancineto *et al.* (2008), que demonstraram que múltiplas opções de resposta nas escalas tipo Likert são mais sensíveis às variações de comportamento, assim como podem revelar níveis subestimados de respostas. Os níveis de adesão, neste caso, puderam mais bem definidos no processo de validação da escala em termos de sua confiabilidade e consistência interna. Este fato, embora contestado pela TRI emergente, foi corroborado com a literatura em Psicometria clássica, que demonstra que itens com mais categorias de resposta e com definições mais claras geralmente levem a resultados mais favoráveis em termos de consistência interna (DAWIS, 1992; JOHN, BENET-MARTÍNEZ, 2000; WEEMS, 2004; WENG, 2004).

A exemplo, as taxas de não adesão estimadas pelo MMAS-5 variaram entre 27,3% para respostas em escala dicotômica e 53,6% para respostas na escala de Likert (EL). A diferença entre grupos de aderentes e não aderentes foi observada nas diferentes formas de respostas da escala, à exceção da EL, que apresentou maior especificidade ao superestimar indivíduos com menor adesão, tendendo ao equilíbrio desta proporção. Entretanto, quando os resultados nas diferentes escalas foram comparados às taxas obtidas pela contagem de comprimidos, a maior concordância foi observada na EL.

Para Cervantes (2005) a avaliação da consistência interna de um instrumento é a melhor ferramenta de estimativa da confiabilidade. Uma escala confiável e segura é aquela que ao ser aplicada para dois ou mais indivíduos com a mesma atitude a respeito da dimensão investigada, reproduz resultados coerentes. Desta forma, o coeficiente alfa de Cronbach (α) é, sem dúvida, o coeficiente mais utilizado, e os valores podem variar entre 0 a 1, sendo que quando mais próximo de 1, maior sua confiabilidade. A referência mínima para assegurar a confiabilidade pelo valor de α é de 0,70 (Rodeghier, 1991).

Portanto, o MMAS-5 apresentou consistência interna moderada e a inclusão do item-5, contribuiu de forma significativa para a estrutura do instrumento. A melhoria na consistência interna foi ratificada quando percebida a redução do α de Cronbach no caso da exclusão do item, em especial, quando as respostas foram dadas na EL e em sua forma dicotomizada (ELD). Isso pode assegurar que a proposição de um item novo e sua manutenção no instrumento em determinada escala de resposta pode ser testada e validada.

Na avaliação inter-item da MMAS-5, o abandono do tratamento ao sentir-se melhor ou pior foi a dimensão que mais contribuiu para caracterização de não adesão na EDT e EL com alta incidência de respostas “às vezes”, indicando, neste caso, uma imprecisão cognitiva para resposta ao item. No tratamento da malária, a imprecisão da resposta resulta tanto dos efeitos adversos, no caso da piora, corroborando estudos observacionais, quanto da necessidade de retorno ao trabalho, no caso da melhora, uma vez que o tempo médio de clareamento da parasitemia das cepas circulantes na Amazônia e consequente abrandamento dos sinais e sintomas é em torno de 60 horas (GOMES, 2006).

No estudo de validade concorrente, as medidas de correlação foram moderadas ou baixas, mas se mostraram semelhantes ou maiores àquelas relatadas em outros estudos (ELM *et al.*, 2007; KOSCHACK *et al.*, 2010; THOMPSON *et al.*, 2000; VANELLI *et al.*, 2011). As correlações entre as medidas de adesão ao tratamento em diferentes escalas de respostas e a contagem de comprimidos foram significativas, indicando que foram medidas satisfatoriamente. Destaca-se a forte correlação quando as respostas foram dadas na ELD ($r = 0,84$). Corroborando este achado, a concordância entre os métodos revelou que quando EL foi dicotomizada (ELD), os valores tornaram-se mais significativos, apresentando alto nível de

concordância, bem como, especificidade e sensibilidade elevadas. Portanto, a versão da MMAS-5 com resposta pela escala de Likert em sua forma dicotomizada demonstrou ser consistente e confiável (α de Cronbach = 0,657) e pode ser recomendada para estimar as taxas de não adesão aos AM em área endêmica, apresentando valores aceitáveis de especificidade e sensibilidade.

A aplicação do instrumento validado indicou que o nível de não adesão estimado em Anajás, simplesmente pela escala dicotômica foi elevado, com prevalência de 31,1% e de 33,3%, estimado em uma escala de resposta do tipo Likert na sua forma dicotomizada. Estes resultados corroboram com estudos em outros países da América do Sul (GRIETENS *et al.*, 2010; LLANOS-ZAVALAGA *et al.*, 2001; YÉPEZ *et al.*, 2000), que utilizaram a associação de CQ e PQ para tratamento da malária por *P. vivax*.

As diferentes variáveis preditoras (gênero, idade, área de residência, densidade parasitária na admissão e o tempo para o tratamento desde o aparecimento dos primeiros sintomas) não representaram fatores de risco para o comportamento de não adesão. Por outro lado, as variáveis psicométricas estimadas pela MMAS-5, indicaram que a interrupção das doses ou o abandono do tratamento quando sentiam-se bem ou quando a medicação produzia eventos adversos foram determinantes para não adesão.

A não adesão nesta abordagem foi então considerada, mantendo uma relação direta ao comprometimento do paciente com o regime terapêutico proposto, quer seja, por um comportamento baseado nas crenças e percepções individuais, ou mesmo por fatores ambientais e inerentes ao próprio tratamento. Os pacientes que se sentiam melhor ou pior, com o uso de medicamentos, podem ter sido influenciados por suas próprias convicções na sua tomada de decisão sobre a adesão plena ao tratamento.

De fato, ainda existem muitas lacunas para compreensão da não adesão. No entanto, a busca de um padrão de avaliação, que seja capaz de aproximar as respostas às suas variáveis preditoras parece ser plausível. Contudo, isto exige uma dinâmica inversa de avaliação que seja bastante apurada por uma métrica confiável, a fim de estimar concentrações efetivas durante o decorrer do tratamento. Segundo Levy (1993), a medida mais flexível e clinicamente mais significativa de não adesão é a porcentagem de tempo durante o qual as concentrações do fármaco no sangue total

ou plasma se mantêm dentro da margem terapêutica. No caso da malária, níveis acima da CME.

Apesar de que na prática clínica, normalmente, não seja possível observar a história completa de concentração do fármaco ao longo de um tratamento, podemos utilizar os dados de tempo da dose e do modelo farmacocinético para estimar o perfil das concentrações em função do tempo. Desta forma é possível estudar com propriedades a cobertura terapêutica de um fármaco (SUN, 2005). Por exemplo, o impacto da adesão na estimação de parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) de uma população tem sido considerado por Vrijens *et al.* (1999) com a estrutura de modelos hierárquicos não-lineares. Neste estudo, os autores concluíram que a estimação dos parâmetros PK/PD auxiliam na interpretação das variações no processo de exposição ao medicamento.

Neste trabalho foi adotado uma abordagem analítica por modelagem matemática para formular a relação entre a não adesão e a farmacocinética, usando a CQ como exemplo. Neste sentido, com base nos trabalhos de Fermin e Véhel (2013), foi possível simular parâmetros farmacocinéticos, considerando a não adesão como fonte de variação. Esta abordagem, entretanto, considerou a generalização do formalismo de doses múltiplas em situações de não adesão, com expressões de concentrações equivalentes para diversos cenários de baixa adesão (LI; NEKKA, 2007). Foi sugerido para categorização do impacto da não adesão, diferentes níveis, expressando a concentração do fármaco em diferentes momentos.

O impacto da não adesão sobre as concentrações plasmáticas de CQ em diversos cenários foi estimado por modelos deterministas e estocásticos. As inferências se basearam no pressuposto da adesão completa, isto é, as doses administradas como dosagens fixas, com intervalos iguais ou variados de tempo e nas variações dos cenários de não adesão. Foi possível verificar como as expressões de concentração seguiam uma rota de administração dentro de um componente principal. Este foi representado como um processo extravascular de dose oral múltipla, no qual foi superposto um componente de oscilação, que após a inclusão da informação do regime proposto seguiu estimando o comportamento cinético do fármaco no paciente, ao longo do tempo. Então à um padrão de adesão variável, associou-se uma variação adicional à oscilação da curva, a qual pode ser caracterizada em diferentes perfis.

Os modelos farmacocinéticos, neste sentido, constituem ferramentas indispensáveis nos estudos clínicos para compreensão do comportamento de um fármaco ativo, por considerar o corpo como um reservatório dependente da lei do balanço de massas (ROFFEY *et al.*, 2007). Ding *et al.* (2012), aplicaram fundamentos cinéticos para estudar as variações de concentrações em um sistema *ex-vivo*. Apesar de não substituir as avaliações *in vivo* na otimização de doses, o sistema foi útil para prever a resistência, além de fornecer informações relevantes acerca da farmacodinâmica das combinações de AM (SANZ *et al.*, 2012).

Neste trabalho, como pressupostos para o modelo de avaliação da não adesão, as concentrações de CQ de 15 ng/mL no plasma e de 30 ng/ml no soro foram consideradas como as Concentrações Mínimas Eficazes (CME) para o *P. vivax*. Também foi assumido que as concentrações de CQ no sangue total são mais elevadas do que àquelas no plasma ou soro. Além disso, os metabólitos ativos como a monodesetilcloroquina também contribuem para resposta terapêutica. Na interpretação dos modelos foi seguida a recomendação da WHO, que propõe que *P. vivax* sensíveis à CQ serão suprimidos por concentrações sanguíneas totais de 70-90 ng/mL de CQ em sinergismo com seu metabólito no vigésimo oitavo dia de tratamento (WHO, 2010).

A CQ apresenta propriedades farmacocinéticas complexas, com elevado volume aparente de distribuição (V/F) e longa meia vida terminal de eliminação ($T_{1/2}$), indicando o acúmulo do fármaco em compartimentos orgânicos. White *et al.* (1998), afirmaram que as concentrações sanguíneas e a eficácia terapêutica da CQ são determinadas principalmente pelas fases de absorção e distribuição, o que foi determinante para escolha deste fármaco para modelagem farmacocinética. Soma-se o regime simples de apenas três dias de tratamento que sugere elevada eficácia e curta exposição, bem como o conhecimento da CME, como parâmetro de eficácia.

Os parâmetros gerados evidenciaram o impacto da não adesão em cenários de perda de doses, reposição de doses e o descuido do horário de administração em um modelo ajustado de regressão não linear (RNL). A relação puramente matemática disponível pela RNL no modelo foi capaz de estimar perfis de não adesão em diferentes cenários, com uma boa sensibilidade para diferenciar parâmetros farmacocinéticos determinantes do comportamento fisiológico, frente à CQ, em um esquema curto de doses múltiplas.

Os modelos foram validados por estudos de precisão a fim de estimar de forma eficiente as variações das concentrações de PQ no sangue total (HELLGREN et al., 1993). Além disso, a confiabilidade dos dados de tomadas das doses no MTD foi importante para o delineamento preciso do impacto da não adesão devido a outras fontes de variabilidade, avaliadas no MEST. Apesar da repercussão sobre as concentrações do fármaco em sangue total, não foram consideradas as covariáveis: sexo, idade, massa corporal e densidade parasitária à admissão nos modelos.

As concentrações máximas alcançaram picos acima da CME da CQ no vigésimo oitavo dia para maioria dos cenários, com exceção da perda de duas doses sem reposição. Indicando boa margem de segurança da CQ, mesmo em situações de cumprimento parcial do tratamento, refletindo também sua elevada meia vida biológica e acúmulo nos compartimentos orgânicos.

Quando os diferentes cenários de não adesão foram comparados a adesão total, observou-se aumento significativo da K_a , K_{el} e CL no cenário de perda de duas doses, sem reposição (PD2), que levou a baixa concentração da CQ no sangue total, repercutindo no aumento significativo do tempo estimado de risco durante o tratamento (TERT), resultante do aumento da eliminação da CQ do organismo e da redução das concentrações de vale devido ao aumento da velocidade de absorção.

Com a identificação da falha no regime proposto, foi possível demonstrar que além do fator de impacto devido à não adesão (FINA), o fator de proporcionalidade (fP) foi capaz de prever os efeitos farmacocinéticos em situações de variabilidade na dose e no tempo de tomadas, bem como serviu como um bom indicador para identificar situações de não adesão.

Outro fator importante observado nos cenários de não adesão, é que mesmo com as concentrações elevadas, foi possível avaliar o risco de possíveis subdosagens pelo tempo em que as concentrações declinavam da CME, principalmente para situações de perda de doses sem reposição ou com reposição parcial da dose perdida.

A área sob a curva de concentração em função do tempo (ASC) utilizada como medida de exposição do plasmódio ao fármaco caracterizou a meia-vida terminal prolongada da CQ em cada cenário. Percebe-se que somente no cenário de perda de duas doses sem reposição houve redução significativa da ASC.

Segundo White (2013), os AM apresentam um requisito farmacocinético essencial para sua eficácia: ação dependente do tempo de exposição do parasita às

concentrações efetivas do fármaco. A eficácia, neste caso foi avaliada tanto pela exposição total, pelo pico de concentração ($ASC/C_{máx}$), quanto pela manutenção das concentrações acima da CME. Ao contrário, o tempo de risco estimado durante o tratamento (TRET) em situação de não adesão foi significativo e proporcional ao número de doses perdidas. Por fim, não foram observadas mudanças significativas nos perfis cinéticos estimados da CQ, quando houve atraso na administração dos fármacos, o que é creditado a sua longa meia-vida terminal de eliminação.

A abordagem adotada permitiu o conhecimento do efeito casual dos padrões de não adesão em dado parâmetro farmacocinético da CQ, avaliando a exposição do fármaco em perfis de não adesão específicos em cada cenário. Contudo, os dados simulados indicaram que somente a perda sem reposição de duas doses seguidas, pode acarretar efeito significativo na eficácia terapêutica da CQ. Em Anajás, é pouco provável a ocorrência deste cenário, o qual seria viável em situação extremamente específica. Por outro lado, cenário comum na Amazônia brasileira é a perda da última dose de CQ sem reposição, que nas simulações apresentadas neste estudo não acarretaram risco significativo de CME inferiores a 90 ng/mL no vigésimo oitavo dia de tratamento.

6 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- 1) A malária em Anajás ocorre em ambos os sexos, e a maioria dos casos são provenientes de zona rural, com notificações na sede do município;
- 2) Os fatores de risco como gênero, procedência, parasitemia na admissão ao tratamento e faixa etária não exerceram impacto significativo sobre as taxas de não adesão ao tratamento curto da malária vivax;
- 3) O abandono do tratamento ao se sentir melhor, pela necessidade de retorno as atividades laborais, ou pior, pelas reações adversas da CQ, foram os comportamentos determinantes para não adesão ao regime terapêutico pleno;
- 4) O instrumento para medida da adesão (MMAS-5) composto por cinco perguntas apresentou parâmetros de validação, como consistência interna, confiabilidade, precisão, sensibilidade, e especificidade satisfatórios. Isto permitiu assegurar seu emprego para estimar as taxas de não adesão ao tratamento da malária em áreas endêmicas;
- 5) A escala do instrumento que apresentou melhores valores de validação foi a escala de Likert dicotomizada;
- 6) A não adesão ao regime terapêutico pleno foi 31,1% estimado pelo MMAS-5, em uma escala total, com respostas dicotômicas (EDT) e de 33,3% medido em uma escala do tipo Likert em sua forma dicotomizada.
- 7) O risco relativo de um novo episódio da doença foi de três vezes maior no grupo de não aderentes quando comparado aos aderentes classificados pelo MMAS-5;
- 8) Os parâmetros de validação dos modelos determinista total e estocástico asseguraram seu emprego para avaliação do impacto de cenários de não adesão sobre os parâmetros cinéticos da CQ;
- 9) A perda de duas doses sem reposição foi considerada o único cenário de não adesão que pode alterar significativamente os parâmetros cinéticos da CQ e interferir na resposta terapêutica. Os níveis estimados das concentrações do fármaco foram inferiores a 90 ng/mL no vigésimo oitavo dia;
- 10) O atraso de até 18 horas na ingestão do fármaco não apresentou efeito significativo sobre os parâmetros cinéticos estimados da CQ.

REFERÊNCIAS

- ADELUSI, S. A.; DAWODU, A. H.; SALAKO, L. A. Kinetics of the uptake and elimination of chloroquine in children with malaria. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 14, n. 4, p. 483-487, 1982.
- AFENYADU, G. Y. *et al.* Improving access to early treatment of malaria: a trial with primary school teachers as care providers. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, v. 10, n. 10, p. 1065-1072, 2005.
- AGYEPONG, I. A. *et al.* Strategies to improve adherence to recommended chloroquine treatment regimes: a quasi-experiment in the context of integrated primary health care delivery in Ghana. **Social Science & Medicine**, Massachusetts, v. 55, n. 12, p. 2215-2226, 2002.
- AGYEPONG, I. A. Malaria: ethnomedical perceptions and practice in an Adangbe farming community and implications for control. **Social Science & Medicine**, Massachusetts, v. 35, n. 2, p. 131-137, 1992.
- AGYEPONG, I. A.; MANDERSON, L. Mosquito avoidance and bed net use in the Greater Accra Region, Ghana. **Journal of Biosocial Science**, Cambridge, v. 31, n. 1, p. 79-92, 1999.
- AHORLU, C. K. *et al.* Malaria-related beliefs and behaviour in Southern Ghana: Implications for treatment, prevention and control. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, v. 2, n. 5, p. 488-499, 1997.
- AKAIKE, H. Likelihood of a model and information criteria. **Journal of econometrics**, Amsterdam, v. 16, n. 1, p. 3-14, 1981.
- ALECRIM, W. D. e ALECRIM, M. G. C. Malária, In: Tavares, W. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. São Paulo: Atheneu, p 732-741, 2005.
- AL-QAZAZ, H. K. *et al.* The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v. 90, n. 2, p. 216-221, 2010.
- ALVAREZ, G. *et al.* Efficacy of three chloroquine–primaquine regimens for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 75, n. 4, p. 605-609, 2006.
- AÑEZ, A. *et al.* Therapeutic response of *Plasmodium vivax* to chloroquine in Bolivia. **Biomedica: Revista del Instituto Nacional de Salud**, Bogota, v. 32, n. 4, p. 527-535, 2012.
- ANSAH, E. K. *et al.* Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, v. 6, n. 7, p. 496-504, 2001.
- ARIAS, A. E.; CORREDOR, A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. **Tropical medicine and parasitology: official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)**, Stuttgart, v. 40, n. 1, p. 21-23, 1989.

- AYI, Irene *et al.* Research School-based participatory health education for malaria control in Ghana: engaging children as health messengers. 2010.
- BAIRD, J. K. *et al.* Chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in Guyana. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 96, n. 4, p. 339-348, 2002.
- . *et al.* Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 56, n. 6, p. 621-626, 1997.
- . *et al.* Randomized, parallel placebo-controlled trial of primaquine for malaria prophylaxis in Papua, Indonesia. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 33, n. 12, p. 1990-1997, 2001.
- . Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington DC, v. 22, n. 3, p. 508-534, 2009.
- ; MAGUIRE, J. D.; PRICE, R. N. Diagnosis and treatment of *Plasmodium vivax* malaria. **Advances in Parasitology**, London, v. 80, p. 203-270, 2011.
- BANDURA, A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. **Psychological Review**, Washington DC, v. 84, n. 2, p. 191, 1977.
- BARATA, R. C. Malária no Brasil: Panorama epidemiológico na última década. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.11, n.1, 1995.
- BARRETE, A.; RINGWALD, P. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000–2010. **World Health Organization**, 2010.
- BARRETO, M. L. *et al.* Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9780, p. 1877-1889, 2011.
- BASCO, L. K. *et al.* Methods and techniques for assessing exposure to antimalarial drugs in clinical field studies. **Methods and techniques for assessing exposure to antimalarial drugs in clinical field studies**, 2011. pp. 162 pp.
- BASSAT, Q. The use of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 12, p. e1325, 2011.
- BEAUDOIN, R. L.; AIKAWA, M. Primaquine-induced changes in morphology of exoerythrocytic stages of malaria. **Science**, New York, v. 160, n. 3833, p. 1233-1234, 1968.
- BELL, D. J. *et al.* Measurement of adherence, drug concentrations and the effectiveness of artemether-lumefantrine, chlorproguanil-dapsone or sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated malaria in Malawi. **Malaria Journal**, London, v. 8, n. 1, p. 204, 2009.
- BEUTLER, E. *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 77, n. 4, p. 779-789, 2007.
- BHARMAL, M. *et al.* Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. **Health and Quality of Life Outcomes**, London, v. 7, p. 36, 2009.

BOURNE, D. PHAR 7633. Chapter 15. Multiple oral dose administration. Copyright © 2001-2014. Disponível em: < <http://www.boomer.org/c/p4/c15/c1501.html>> Acesso em: 12 mai. 2014.

BOSWORTH, H. B.; ODDONE, E. Z.; WEINBERGER, M. (Ed.). **Patient treatment adherence: Concepts, interventions, and measurement**. Psychology Press, 2005.

BRADLEY, D. J.; TARGETT, G. A. T. Malaria: waiting for the vaccine. **Malaria: waiting for the vaccine**, 1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Terapêutica da Malária**. 6ª Ed., Brasil, 2001.

———. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Controle da Malária PNCM**, 2. ed. rev. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2004.

———. Governo Federal. Grupo Executivo Interministerial. **Plano de Desenvolvimento Territorial Sustentável para o Arquipélago do Marajó: resumo executivo da versão preliminar para discussão nas consultas públicas**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007a.

———. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Programa Nacional de Avaliação de Sistemas de Saúde: Resultado do Processo Avaliativo 2004-2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007b.

———. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília, 2010. 36 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

———. Sivep (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica). Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. 2014.

———. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. **Pará**: Anajás. 2014. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=150070>>. Acesso em: set. 2014.

BRAWLEY, L. R.; CULOS-REED, S. Nicole. Studying adherence to therapeutic regimens: overview, theories and recommendations. **Controlled Clinical Trials**, New York, v. 21, n. 5, p. S156-S163, 2000.

BRIAN HAYNES, R.; ANN MCKIBBON, K.; KANANI, R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. **The Lancet**, London, v. 348, n. 9024, p. 383-386, 1996.

BROWN, M. T.; BUSSELL, J. K. Medication adherence: WHO cares? In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2011. p. 304-314.

BRUECKNER, R. P. *et al.* 8-Aminoquinolines. In: **Antimalarial Chemotherapy**. Humana Press, 2001. p. 123-151.

BRUXVOORT, K. *et al.* How Patients Take Malaria Treatment: A Systematic Review of the Literature on Adherence to Antimalarial Drugs. **PLoS ONE**, San Francisco, n. 9, v.1, 2014. e84555. doi:10.1371/journal.pone.0084555.

CAPPELLINI, M. D.; FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **The Lancet**, London, v. 371, n. 9606, p. 64-74, 2008.

- CARMONA-FONSECA, Jaime; MAESTRE, A. Prevention of *Plasmodium vivax* malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 112, n. 2, p. 188-192, 2009.
- CASTILLO, C. M.; OSORIO, L. E.; PALMA, G. I. Assessment of therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a malaria transmission free area in Colombia. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 4, p. 559-562, 2002.
- CASTRO, M. C. de; SAWYER, D. O.; SINGER, B. H. Spatial patterns of malaria in the Amazon: implications for surveillance and targeted interventions. **Health & Place**, Oxford, v. 13, n. 2, p. 368-380, 2007.
- CERVANTES, V. Interpretaciones del coeficiente de alpha de Cronbach. **Avances en Medición**, Bogotá, v. 3, n. 1, p. 9-28, 2005.
- CHOTIVANICH, K. T. *et al.* Characteristics of *Plasmodium vivax*-infected erythrocyte rosettes. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 59, n. 1, p. 73-76, 1998.
- CLAYMAN, C. B. *et al.* 3. Toxicity of primaquine in caucasians. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 149, n. 17, p. 1563-1568, 1952.
- CLYDE, D. F. Clinical problems associated with the use of primaquine as a tissue schizontocidal and gametocytocidal drug. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 59, n. 3, p. 391, 1981.
- COHEN, S. N.; YIELDING, K. L. Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions by chloroquine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington DC, v. 54, n. 2, p. 521, 1965.
- CONFALONIERI, U. E. C; MARGONARI, C.; QUINTÃO, A. F. Environmental change and the dynamics of parasitic diseases in the Amazon. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 129, p. 33-41, 2014.
- CONGPUONG, K. *et al.* Compliance with a three-day course of artesunate-mefloquine combination and baseline anti-malarial treatment in an area of Thailand with highly multidrug resistant falciparum malaria. **Malaria Journal**, London, v. 9, n. 43, p. 125-126, 2010.
- CONRAD, P. The meaning of medications: another look at compliance. **Social Science & Medicine**, Oxford, v. 20, n. 1, p. 29-37, 1985.
- COOPER, R. G. *et al.* Chloroquine: novel uses & manifestations. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 127, n. 4, p. 305, 2008.
- CRAIG, H. M. Accuracy of indirect measures of medication compliance in hypertension. **Research in Nursing & Health**, New York, v. 8, n. 1, p. 61-66, 1985.
- CRAMER, J. A; SPILKER, B. **Patient compliance in medical practice and clinical trials**. New York: Raven Press, 1991.
- ; SCHEYER, R. D.; MATTSO, R. H. Compliance declines between clinic visits. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 150, n. 7, p. 1509, 1990.
- CRONBACH, L. J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika**, United States, v. 16, n. 3, p. 297-334, 1951.

CROPLEY, L. The effect of health education interventions on child malaria treatment-seeking practices among mothers in rural refugee villages in Belize, Central America. **Health Promotion International**, Oxford, v. 19, n. 4, p. 445-452, 2004.

DAO, N. V. H. *et al.* Vivax malaria: preliminary observations following a shorter course of treatment with artesunate plus primaquine. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford,, v. 101, n. 6, p. 534-539, 2007.

DAWIS, R. V. Scale construction. **Journal of Counseling Psychology**, Washington DC, v. 34, n. 4, p. 481, 1987.

DELGADO, A. B; LIMA, M. L. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. **Psicologia, Saúde & Doenças**, Lisboa, v. 2, n. 2, p. 81-100, 2001.

DEMING, M. S. *et al.* Home treatment of febrile children with antimalarial drugs in Togo. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 67, n. 6, p. 695, 1989.

DIAS, A. M. *et al.* Adesão ao regime terapêutico na doença crónica: revisão da literatura. **Millenium**, Viseu, n. 40, p. 201-219, 2011.

DIMATTEO, M. R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. **Medical Care**, New York, v. 42, n. 3, p. 200-209, 2004.

DING, X. C. *et al.* A framework for assessing the risk of resistance for anti-malarials in development. **Malaria Journal**, London, v. 11, p. 292, 2012.

DJIMDE, A. *et al.* Use of antimalarial drugs in Mali: policy versus reality. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 59, n. 3, p. 376-379, 1998.

DOUGLAS, N. M. *et al.* Artemisinin combination therapy for vivax malaria. **The Lancet Infectious Diseases**, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 405-416, 2010.

DOWELL, J.; HUDSON, H. A qualitative study of medication-taking behaviour in primary care. **Family Practice**, Oxford, v. 14, n. 5, p. 369-375, 1997.

DUARTE, E. C.; GYORKOS, T. W. Self-reported compliance with last malaria treatment and occurrence of malaria during follow-up in a Brazilian Amazon population. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, v. 8, n. 6, p. 518-524, 2003.

ELM, J. J. *et al.* Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: The NET-PD experience. **Movement Disorders**, New York, v. 22, n. 6, p. 822-827, 2007.

ESPINO, F. E. *et al.* Perceptions of malaria in a low endemic area in the Philippines: transmission and prevention of disease. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 63, n. 4, p. 221-239, 1997.

ETTE, E. I. *et al.* Pharmacokinetics of chloroquine and some of its metabolites in healthy volunteers: a single dose study. **The Journal of Clinical Pharmacology**, Stanford, v. 29, n. 5, p. 457-462, 1989.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 1977. 3. ed. São Paulo: Andrei.

FARMER, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. **Clinical Therapeutics**, United States, v. 21, n. 6, p. 1074-1090, 1999.

- FEINSTEIN, A. R. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 150, n. 7, p. 1377-1378, 1990.
- FERMIN, L. J. *et al.* Variability and singularity arising from poor compliance in a pharmacokinetic model II: the multi-oral case. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, Springer Verlag, v. 40, n.1, p.15-39, 2013.
- FERNÁNDEZ, J. M. **Teoría de respuesta a los ítems: un nuevo enfoque en la evolución psicológica y educativa**. Ediciones Pirámide, 1990.
- FILHO, F. S. de S. *et al.* Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 13, n. 12, p. 1125-1126, 2007.
- FLETCHER, K. A.; BARTON, P. F.; KELLY, J. A. Studies on the mechanisms of oxidation in the erythrocyte by metabolites of primaquine. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 37, n. 13, p. 2683-2690, 1988.
- FOLEY, M.; TILLEY, L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 27, n. 2, p. 231-240, 1997.
- FOSTER, S. D. Pricing, distribution, and use of antimalarial drugs. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 69, n. 3, p. 349, 1991.
- FOSTER, S. Treatment of malaria outside the formal health services. **The Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 98, n. 1, p. 29-34, 1995.
- FREITAS, A. L. P.; RODRIGUES, S. G. A avaliação da confiabilidade de questionários: uma análise utilizando o coeficiente Alfa de Cronbach. **Anais do Simpósio de Engenharia de Produção–SIMPEP**, Bauru, São Paulo, v. 12, 2005.
- FRISK-HOLMBERG, M. *et al.* The single dose kinetics of chloroquine and its major metabolite desethylchloroquine in healthy subjects. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Springer Verlag, v. 26, n. 4, p. 521-530, 1984.
- GARAVELLI, P. L; CORTI, E. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*: the first case in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 86, n. 2, p. 128, 1992.
- GESSELER, M. C. *et al.* Traditional healers in Tanzania: the perception of malaria and its causes. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 48, n. 3, p. 119-130, 1995.
- GINSBURG, H.; GEARY, T. G. Current concepts and new ideas on the mechanism of action of quinoline-containing antimalarials. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 36, n. 10, p. 1567-1576, 1987.
- GOMES, Margarete do Socorro Mendonça. **Monitoramento da concentração plasmática da quinina e da mefloquina em pacientes com malária**. 2006. 128 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.
- GONÇALVES, L. A.; CRAVO, P.; FERREIRA, M. U. Emerging *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine in South America: an overview. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109(5): 534-539, August 2014.
- GONÇALVES, M. J. F.; ALECRIM, W. D. Non-planned urbanization as a contributing factor for malaria incidence in Manaus-Amazonas, Brazil. **Revista de Salud Pública**, Bogotá, v. 6, n. 2, p. 156-166, 2004.

GONZALEZ, J. S.; SCHNEIDER, H. E. Methodological issues in the assessment of diabetes treatment adherence. **Current diabetes reports**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 472-479, 2011.

GREAVES, J. *et al.* Plasma kinetics and urinary excretion of primaquine in man. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 10, n. 4, p. 399-404, 1980.

GREENBERG, J.; TAYLOR, D. J.; JOSEPHSON, E. S. Studies on Plasmodium gallinaceum in vitro: II. The Effects of Some 8-Aminoquinolines against the Erythrocytic Parasites. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, p. 163-167, 1951.

GREGOIRE, J. P. *et al.* Measurement of non-compliance to antihypertensive medication using pill counts and pharmacy records. **Journal of Social and Administrative Pharmacy**, Stockholm, v. 14, p. 198-207, 1997.

GRIETENS, K. P. *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**, Baltimore, v. 82, n. 6, p. 1017-1023, 2010.

GUPTA, P. *et al.* An alternative method for population pharmacokinetic data analysis under noncompliance. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, New York, v. 35, n. 2, p. 219-233, 2008.

GUSTAFSSON, L. L. *et al.* Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral dose. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 15, n. 4, p. 471-479, 1983.

GUSTAFSSON, L. *et al.* Pitfalls in the measurement of chloroquine concentrations. **The Lancet**, London, v. 321, n. 8316, p. 126, 1983.

HAMILTON, G. A. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. **European Journal of Cardiovascular Nursing**, Amsterdam, v. 2, n. 3, p. 219-228, 2003.

HAYNES, R. B. *et al.* Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? **Hypertension**, Dallas, v. 2, n. 6, p. 757-764, 1980.

HELLGREN, U.; ALVAN, G.; JERLING, M. On the question of interindividual variations in chloroquine concentrations. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Springer Verlag, v. 45, n. 4, p. 383-385, 1993.

HILL, D. R. *et al.* Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 75, n. 3, p. 402-415, 2006.

HOWELLS, R. E. *et al.* The chemotherapy of rodent malaria, XIII. Fine structural changes observed in the erythrocytic stages of Plasmodium berghei berghei following exposure to primaquine and menoctone. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 64, n. 2, p. 203-7, 1970.

HUGHES, D. A. Estimation of the impact of noncompliance on pharmacokinetics: an analysis of the influence of dosing regimens. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 65, n. 6, p. 871-878, 2008.

IDOWU, O. R.; PEGGINS, J. O.; BREWER, T. G. Side-chain hydroxylation in the metabolism of 8-aminoquinoline antiparasitic agents. **Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals**, Bethesda, v. 23, n. 1, p. 18-27, 1995.

JOHN, O. P.; BENET-MARTINEZ, V. Measurement: Reliability, construct validation, and scale construction. **Handbook of Research Methods in Social and Personality Psychology**. Cambridge, UK: Cambridge University Personality, 2000.

KENNA, L. A. *et al.* Modeling and simulation of adherence: approaches and applications in therapeutics. **The AAPS journal**, Arlington, v. 7, n. 2, p. E390-E407, 2005.

KHANTIKUL, N. *et al.* Adherence to antimalarial drug therapy among vivax malaria patients in northern Thailand. **Journal of Health, Population, and Nutrition**, Dhaka, v. 27, n. 1, p. 4, 2009.

KIRCHNER, L. F.; MARINHO-CASANOVA, M. L. Avaliação da adesão ao tratamento do diabetes mellitus tipo 1: Revisão de literatura. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, Londrina, v. 5, n. 1, p. 45-63, 2014.

KLEIN, R. E. *et al.* Knowledge, beliefs, and practices in relation to malaria transmission and vector control in Guatemala. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 52, n. 5, p. 383-388, 1995.

KOSCHACK, J. *et al.* Comparison of two self-rating instruments for medication adherence assessment in hypertension revealed insufficient psychometric properties. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 63, n. 3, p. 299-306, 2010.

KRIPALANI, S. *et al.* Development and Evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among Low-Literacy Patients with Chronic Disease. **Value in Health**, New York, v. 12, n. 1, p. 118-123, 2009.

KRISHNA, S.; WHITE, N. J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. **Clinical Pharmacokinetics**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 263-299, 1996.

KRISHNASWAMY, K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnutrition. **Trends in Pharmacological Sciences**, Amsterdam, v. 4, p. 295-299, 1983.

KROUSEL-WOOD, M. *et al.* New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in hypertensive seniors. **The American Journal of Managed Care**, Old Bridge, v. 15, n. 1, p. 59, 2009.

KRUNGKRAI, J. The multiple roles of the mitochondrion of the malarial parasite. **Parasitology**, London, v. 129, n. 05, p. 511-524, 2004.

LAGRAVE, M.; STAHEL, E.; BETSCHAT, B. The influence of various types of breakfast on chloroquine levels. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 79, n. 4, p. 559, 1985.

LAMBERT, R. J. W. *et al.* Monte Carlo simulation of parameter confidence intervals for non-linear regression analysis of biological data using Microsoft Excel. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 107, n. 2, p. 155-163, 2012.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. **Biometrics**, p. 363-374, 1977.

LANNERS, H. N. Effect of the 8-aminoquinoline primaquine on culture-derived gametocytes of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Parasitology Research**, v. 77, n. 6, p. 478-481, 1991.

LEVENTHAL, H.; CAMERON, L. Behavioral theories and the problem of compliance. **Patient Education and Counseling**, v. 10, n. 2, p. 117-138, 1987.

LEITE, J. C. de C. *et al.* Desenvolvimento de uma escala de auto-eficácia para adesão ao tratamento anti-retroviral. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 15, n. 1, p. 121-133, 2002.

LEVY, G. A pharmacokinetic perspective on medicament noncompliance. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 54, n. 3, p. 242-244, 1993.

LI, J.; NEKKA, F. A pharmacokinetic formalism explicitly integrating the patient drug compliance. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 34, n. 1, p. 115-139, 2007.

LIKERT, R. A technique for the measurement of attitudes. **Archives of Psychology**, 1932.

LINHUA, T. *et al.* Social aspects of malaria in Heping, Hainan. **Acta Tropica**, v. 59, n. 1, p. 41-53, 1995.

LIPOWSKY, R.; KROEGER, A.; VAZQUEZ, M. L. Sociomedical aspects of malaria control in Colombia. **Social Science & Medicine**, v. 34, n. 6, p. 625-637, 1992.

LLANOS-ZAVALAGA, F.; COTRINA, A.; CAMPANA, P. Factores asociados a la adherencia al tratamiento de Malaria en Piura y Tumbes-Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 18, n. 3-4, p. 63-70, 2001.

LÓPEZ-ANTUÑANO, F. J. Is primaquine useful and safe as true exo-erythrocytic merontocidal, hypnozoitocidal and gametocidal antimalarial drug? **Salud Pública de México**, v. 41, n. 5, p. 410-419, 1999.

MAHMOUD, B. M. Significant reduction in chloroquine bioavailability following coadministration with the Sudanese beverages Aradaib, Karkadi and Lemon. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 33, n. 5, p. 1005-1009, 1994.

MALARIA, UNCOMPLICATED FALCIPARUM. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. **World Health Organization**, 2003.

MALI, N.; KARPE, M.; KADAM, V. A review on biological matrices and analytical methods used for determination of drug of abuse. 2011.

MARQUES, M. M. *et al.* *Plasmodium vivax* chloroquine resistance and anemia in the Western Brazilian Amazon. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 342-347, 2014.

MARSH, V. M. *et al.* Improving malaria home treatment by training drug retailers in rural Kenya. **Tropical Medicine & International Health**, v. 9, n. 4, p. 451-460, 2004.

MBURU, F. M.; SPENCER, H. C.; KASEJE, D. C. Changes in sources of treatment occurring after inception of a community-based malaria control programme in Saradidi, Kenya. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 81, p. 105-110, 1987.

McCOMBIE, S. C. Treatment seeking for malaria: a review of recent research. **Social Science & Medicine**, v. 43, n. 6, p. 933-945, 1996.

- MENDIS, K. *et al.* The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 64, n. 1 suppl, p. 97-106, 2001.
- MENON, A. *et al.* Maternal administration of chloroquine: an unexplored aspect of malaria control. **The Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 91, n. 2, p. 49-54, 1988.
- MESHNICK, S. R. Chloroquine as intercalator: a hypothesis revived. **Parasitology Today**, v. 6, n. 3, p. 77-79, 1990.
- MIHALY, G. W. *et al.* Pharmacokinetics of primaquine in man. I. Studies of the absolute bioavailability and effects of dose size. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 19, n. 6, p. 745-750, 1985.
- MIHALY, G. W. *et al.* Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 17, n. 4, p. 441-446, 1984.
- MILSTEIN-MOSCATI, I. *et al.* Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. **Fundamentos de Farmacoepidemiologia**. AG Editora, p. 171-179, 2000.
- MORISKY, D. E. *et al.* Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 348-354, 2008.
- 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.
- MU, S.; LUDDEN, T. M. Estimation of population pharmacokinetic parameters in the presence of non-compliance. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 30, n. 1, p. 53-81, 2003.
- MWENESI, H. A. The role of drug delivery systems in health care: the case of self-medication. **African Journal of Health Sciences**, v. 1, n. 1, p. 42-48, 1994.
- MYERS, E. D.; BRANTHWAITE, A. L. A. N. Out-patient compliance with antidepressant medication. **The British Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 83-86, 1992.
- NA-BANGCHANG, K. *et al.* Compliance with a 2 day course of artemether-mefloquine in an area of highly multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 43, n. 6, p. 639-642, 1997.
- NÓBREGA, M. E. B. da. **Análise ecoepidemiológica da malária no município de Anajás, Pará, utilizando geoprocessamento**. 2011. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.
- OAKS JR, Stanley C. *et al.* (Ed.). **Malaria: obstacles and opportunities**. National Academies, 1991.
- OLIVEIRA-FILHO, A. B.; MARTINELLI, J. M. Casos notificados de malária no Estado do Pará, Amazônia Brasileira, de 1998 a 2006. **Epidemiol e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 3, p. 277-284, 2009.

ONYANGO, E. O. *et al.* Factors associated with non-adherence to Artemisinin-based combination therapy (ACT) to malaria in a rural population from holoendemic region of western Kenya. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 143, 2012.

ORGANISATION, W. H. World Malaria Report 2013. **Geneva: WHO**, 2013.

OSORIO, L.; PÉREZ, L. P.; GONZALEZ, I. J. [Assessment of the efficacy of antimalarial drugs in Tarapaca, in the Colombian Amazon basin]. **Biomedica: Revista del Instituto Nacional de Salud**, v. 27, n. 1, p. 133-140, 2007.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. *et al.* Conhecimentos, práticas e percepções de profissionais de saúde sobre o tratamento de malária não complicada em municípios de alto risco da Amazônia Legal. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 16, n. suppl 1, p. 1445-56, 2011.

PARÁ. Secretaria de Estado de Planejamento, Orçamento e Finanças. Diretoria de Estudos, Pesquisas e Informações Socioeconômicas. Gerência de Bases de Dados Estatísticos do Estado. Estatística Municipal – Anajás. 2008.

PASQUALI, L.; PRIMI, R. Fundamentos da teoria da resposta ao item: TRI. **Avaliação Psicológica**, v. 2, n. 2, p. 99-110, 2003.

PEREIRA, E. A.; ISHIKAWA, E. A. Y; FONTES, C. J. F. Adherence to *Plasmodium vivax* malaria treatment in the Brazilian Amazon Region. **Malaria Journal**, v. 10, n. 1, p. 355, 2011.

PETERS, W. *et al.* The chemotherapy of rodent malaria XXXVI. Part IV. The activity of a new 8-aminoquinoline, WR 225,448 against exo-erythrocytic schizonts of *Plasmodium yoelii yoelii*. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 78, n. 5, p. 467-478, 1984.

PETERS, W. *et al.* Chemotherapy and drug resistance in malaria. **Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria**, 1970.

PHILLIPS, E. J.; KEYSTONE, J. S.; KAIN, K. C. Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 5, p. 1171-1173, 1996.

PHILLIPS, R. E. *et al.* Divided dose intramuscular regimen and single dose subcutaneous regimen for chloroquine: plasma concentrations and toxicity in patients with malaria. **British medical journal (Clinical Research ed.)**, v. 293, n. 6538, p. 13, 1986.

PICHINI, S. *et al.* Drug monitoring in nonconventional biological fluids and matrices. **Clinical Pharmacokinetics**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 211-228, 1996.

PUKRITTAYAKAMEE, S. *et al.* Activities of artesunate and primaquine against asexual-and sexual-stage parasites in falciparum malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 4, p. 1329-1334, 2004.

PUKRITTAYAKAMEE, S. *et al.* Therapeutic responses to different antimalarial drugs in vivax malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 6, p. 1680-1685, 2000.

PUKRITTAYAKAMEE, S. *et al.* A comparison of two short-course primaquine regimens for the treatment and radical cure of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 82, n. 4, p. 542-547, 2010.

PYBUS, O. G. *et al.* Unifying the spatial epidemiology and molecular evolution of emerging epidemics. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 37, p. 15066-15071, 2012.

QINGJUN, Li *et al.* The effect of drug packaging on patients' compliance with treatment for *Plasmodium vivax* malaria in China. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 76, n. Suppl 1, p. 21, 1998.

QUADROS, F. M. de. **Comparação da teoria clássica dos testes com a teoria de resposta ao item aplicada ao subteste semelhanças da WASI**. 2010. 18 f. Monografia (Especialização) – Departamento de Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

RANSOHOFF, D. F.; FEINSTEIN, A. R. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. **The New England Journal of Medicine**, v. 299, n. 17, p. 926-930, 1978.

REILLEY, B.; ABEYASINGHE, R.; PAKIANATHAR, M. V. Barriers to prompt and effective treatment of malaria in northern Sri Lanka. **Tropical Medicine & International Health**, v. 7, n. 9, p. 744-749, 2002.

REINERS, A. A. O. *et al.* User adherence and reactions to malaria treatment: implications for health education. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 19, n. 3, p. 536-544, 2010.

RIECKMANN, K. H.; DAVIS, D. R.; HUTTON, D. C. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? **The Lancet**, v. 334, n. 8673, p. 1183-1184, 1989.

ROCHA, Maria de Nazaré Almeida. **Adesão ao tratamento da malária: um estudo em comunidades do entorno da usina hidrelétrica de Tucuruí – Pará**. 2008. 188 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento, Universidade Federal do Pará, Belém, 2008.

RODEGHIER, M. **Surveys with confidence: A practical guide to survey research using SPSS**. SPSS Incorporated, 1996.

ROFFEY, S. J. *et al.* What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabeled drugs. **Drug metabolism reviews**, v. 39, n. 1, p. 17-43, 2007.

ROGERS, Y. A brief introduction to distributed cognition. **Retrieved July**, v. 24, p. 1997, 1997.

ROSNER, B. **Fundamentals of biostatistics**. Cengage Learning, 2010.

ROSS, F. M. Patient compliance-whose responsibility? **Social Science & Medicine**, v. 32, n. 1, p. 89-94, 1991.

ROTMAN, A. Genetics of a primaquin-resistant yeast. **Journal of General Microbiology**, v. 89, n. 1, p. 1-10, 1975.

RUDD, P. In search of the gold standard for compliance measurement. **Archives of Internal Medicine**, v. 139, n. 6, p. 627-628, 1979.

RUEBUSH, T. K.; WELLER, S. C.; KLEIN, R. E. Knowledge and beliefs about malaria on the Pacific coastal plain of Guatemala. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 4, p. 451-459, 1992.

RUEBUSH, T. K. *et al.* Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 69, n. 5, p. 548-552, 2003.

———. Self-treatment of malaria in a rural area of western Kenya. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 73, n. 2, p. 229, 1995.

SANCINETO, C. H. *et al.* Teoria de Resposta ao Item para otimização de escalas tipo likert—um exemplo de aplicação for item response theory likert scales optimization-an application example. **Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica**, Barcelona, v. 1, n. 25, p. 51-79, 2008.

SANZ, L. M. *et al.* P. falciparum in vitro killing rates allow to discriminate between different antimalarial mode-of-action. **PloS One**, San Francisco, v. 7, n. 2, p. e30949, 2012.

SARTES, L. M. A.; DE SOUZA-FORMIGONI, M. L. O. Avanços na Psicometria: Da Teoria Clássica dos Testes à Teoria de Resposta ao Item. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 26, n. 2, p. 241-250, 2013.

SCHULTZ, L. J. *et al.* Malaria and childbearing women in Malawi: knowledge, attitudes and practices. **Tropical medicine and parasitology: official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)**, v. 45, n. 1, p. 65-69, 1994.

SCHWARZ, G. *et al.* Estimating the dimension of a model. **The annals of statistics**, v. 6, n. 2, p. 461-464, 1978.

SHERBOURNE, C. D. *et al.* Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 15, n. 5, p. 447-468, 1992.

SILACHAMROON, U. *et al.* Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 69, n. 1, p. 14-18, 2003.

SILVA, R. S. U da. *et al.* Esquemas terapêuticos encurtados para o tratamento de malaria por *Plasmodium vivax*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 235-239, 2003.

SKINNER, B. F. The behavior of organisms: An experimental analysis. 1938.

SMITH, E. R.; SCHWARTZ, W. K. Dangens chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. **The Journal of Emergency Medicine**, New York, v. 28, n. 4, p. 437-433, 2005

SOTO, J. *et al.* *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 65, n. 2, p. 90-93, 2001.

SQUARES, A. *et al.* Self-reported data: a major tool to assess compliance with anti-malarial combination therapy among children in Senegal. **Malaria Journal**, London, v. 8, p. 257, 2009.

SOUZA, C. A. M. Malária no Brasil: necessidades em ciência e tecnologia. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 37, n. supl, p. 157-64, 1985.

SOUZA, J. M. *et al.* Malária. In: LEÃO, R. N. Q. (Coord.). **Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque amazônico.** Belém: CEJUP, 1997. p. 645-669.

SPENCER, H. C. *et al.* Epidemiology of chloroquine-associated pruritus in Saradidi, Kenya. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 81, p. 124-127, 1987.

SPIELMAN, A. The behavioural and social aspects of malaria and its control. **World Health Organization**, 2003.

SRIVASTAVA, P. *et al.* A simple and rapid evaluation of methemoglobin toxicity of 8-aminoquinolines and related compounds. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 45, n. 3, p. 236-239, 2000.

STAINES, H. M.; KRISHNA, S. **Treatment and Prevention of Malaria.** Springer, 2012.

STEWART, M. The validity of an interview to assess a patient's drug taking. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 3, n. 2, p. 95-100, 1986.

SUN, J. **Stochastic models for compliance analysis and applications.** 2005. Tese de Doutorado. The Ohio State University.

SUROLIA, N.; RAMACHANDRARAO, S. P.; SUROLIA, A. Paradigm shifts in malaria parasite biochemistry and anti-malarial chemotherapy. **Bioessays**, v. 24, n. 2, p. 192-196, 2002.

TAKEUCHI, R. *et al.* Directly-observed therapy (DOT) for the radical 14-day primaquine treatment of *Plasmodium vivax* malaria on the Thai-Myanmar border. **Malaria Journal**, London, v. 9, n. 1, p. 308, 2010.

TAN, Xi; PATEL, I. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). **Innovations in Pharmacy**, v. 5, n. 3, article 165, 2014.

TAYLOR, W. R. J.; WHITE, N. J. Antimalarial drug toxicity. **Drug safety**, v. 27, n. 1, p. 25-61, 2004.

THOMPSON, K.; KULKARNI, J.; SERGEJEW, A. A. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. **Schizophrenia Research**, v. 42, n. 3, p. 241-247, 2000.

TILLEY, L.; LORIA, P.; FOLEY, M. Chloroquine and other quinoline antimalarials. In: **Antimalarial Chemotherapy.** Humana Press, 2001. p. 87-121.

TULPULE, A.; KRISHNASWAMY, K. Effect of rice diet on chloroquine bioavailability. **Drug-nutrient interactions**, v. 2, n. 2, p. 83-86, 1982.

TWAGIRUMUKIZA, M. *et al.* Research Evaluation of medication adherence methods in the treatment of malaria in Rwandan infants. 2010.

TZENG, J. I. *et al.* Assessing analgesic regimen adherence with the Morisky Medication Adherence Measure for Taiwanese patients with cancer pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 36, n. 2, p. 157-166, 2008.

URQUHART, J.; DE KLERK, E. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. **Statistics in Medicine**, v. 17, n. 3, p. 251-267, 1998.

- VALE, N.; MOREIRA, R.; GOMES, P. Quimioterapia da malária um século de Desenvolvimento de antimaláricos. **Revista de Química**, Lisboa, v. 99, p. 57-69, 2005.
- .———.———. Primaquine revised six decades after its discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Portugal, v. 44, p. 937-953, 2009.
- VAN GELDERMALSEN, A. A.; MUNOCHIVEYI, R. Knowledge, attitude and practice (KAP) relating to malaria in Mashonaland Central, Zimbabwe. **The Central African Journal of Medicine**, v. 41, n. 1, p. 10-14, 1995.
- VAN LIESHOUT, M. *et al.* Climate change and malaria: analysis of the SRES climate and socio-economic scenarios. **Global Environmental Change**, v. 14, n. 1, p. 87-99, 2004.
- VANCER JAGT, D. L.; HUNSAKER, L. A.; CAMPOS, N. M. Characterization of a hemoglobin-degrading, low molecular weight protease from *Plasmodium falciparum*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 18, n. 3, p. 389-400, 1986.
- VANELLI, I. *et al.* Adaptação e validação da versão portuguesa da escala de adesão à terapêutica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 1, p. 17-20, 2011.
- VILLALOBOS-SALCEDO, J. M. *et al.* In-vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 94, n. 8, p. 749-758, 2000.
- VIRLA, M. Q. Confiabilidade y coeficiente Alpha de Cronbach. **Telos: Revista de Estudios Interdisciplinarios en Ciencias Sociales**, v. 12, n. 2, p. 248-252, 2010.
- VITÓRIA, F.; ALMEIDA, L. S.; PRIMI, R. Unidimensionalidade em testes psicológicos: conceito, estratégias e dificuldades na sua avaliação. **Psic: Revista da Vetor Editora**, v. 7, n. 1, p. 01-07, 2006.
- VRIJENS, B; GOETGHEBEUR, E. The impact of compliance in pharmacokinetic studies. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 8, n. 3, p. 247-262, 1999.
- WALKER, O. *et al.* Single dose disposition of chloroquine in kwashiorkor and normal children-evidence for decreased absorption in kwashiorkor. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 23, n. 4, p. 467-472, 1987.
- WANG, W.; HUSAN, F.; CHOW, SHEIN-CHUNG. The impact of patient compliance on drug concentration profile in multiple doses. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 6, p. 659-669, 1996.
- ; OUYANG, S. P. The formulation of the principle of superposition in the presence of non-compliance and its applications in multiple dose pharmacokinetics. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 26, n. 4, p. 457-469, 1998.
- WARD, S. A. *et al.* Pharmacokinetics of primaquine in man. II. Comparison of acute vs chronic dosage in Thai subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 19, n. 6, p. 751-755, 1985.
- WEEMS, G. H. Impact of the number of response categories on frequency scales. **Research in the Schools**, v. 11, n. 1, p. 41-49, 2004.

WENG, Li-Jen. Impact of the number of response categories and anchor labels on coefficient alpha and test-retest reliability. **Educational and Psychological Measurement**, v. 64, n. 6, p. 956-972, 2004.

WHITE, N. J. *et al.* Chloroquine Treatment of Severe Malaria in Children. **New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 23, p. 1493-1500, 1988.

WHITE, N. J. The assessment of antimalarial drug efficacy. **Trends in Parasitology**, v. 18, n. 10, p. 458-464, 2002.

———. Qinghaosu (artemisinin): the price of success. **Science**, v. 320, n. 5874, p. 330-334, 2008.

WINCH, P. J. *et al.* Increases in correct administration of chloroquine in the home and referral of sick children to health facilities through a community-based intervention in Bougouni District, Mali. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 97, n. 5, p. 481-490, 2003.

———. *et al.* Social and cultural factors affecting rates of regular retreatment of mosquito nets with insecticide in Bagamoyo District, Tanzania. **Tropical Medicine & International Health**, v. 2, n. 8, p. 760-770, 1997.

WINTER, M. E. **Basic Clinical Pharmacokinetics**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Severe and complicated malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 84, p. 1-65, 1990.

———. **MALARIA, UNCOMPLICATED FALCIPARUM. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria.** 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/68453#sthash.rCeE44EJ.dpuf>>. Acesso em set. 2014.

———. **Guidelines for the Treatment of Malaria.** Geneva. World Health Organization, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/43417#sthash.IKTZkGmu.dpuf>> Acesso em ago. 2014.

———. **Guidelines for the Treatment of Malaria.** Geneva. World Health Organization. 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/44227#sthash.sTkMKpPc.dpuf>>. Acesso em ago. 2014

———. **World malaria report 2013.** 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/97008#sthash.A4ZtWPt6.dpuf>> Acesso em: ago. 2014.

———. **Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines.** Geneva: World Health Organization. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/112735#sthash.KVXepIfG.dpuf>>. Acesso em: ago. 2014.

WRIGHT, E. C. Non-compliance-or how many aunts has Matilda? **Lancet**, England, v. 342, p. 909-913, 1993.

WU, B.; HU, M. A Useful Microsoft Excel Add-in Program for Pharmacokinetic Analysis. **Pharmaceutica Analytica Acta**, New Haven, (2011) S11:002. doi: 10.4172/2153-2435.S11-002

YEBOAH-ANTWI, K. *et al.* Impact of prepackaging antimalarial drugs on cost to patients and compliance with treatment. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 79, n. 5, p. 394-399, 2001.

YENENEH, H. *et al.* Antimalarial drug utilization by women in Ethiopia: a knowledge-attitudes-practice study. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 71, n. 6, p. 763, 1993.

YÉPEZ, M. C. *et al.* Factores asociados con el incumplimiento del tratamiento antipalúdico en pacientes ecuatorianos. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, La habana, v. 52, n. 2, p. 81-89, 2000.

ZHANG, Y. *et al.* PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, Amsterdam, v. 99, n. 3, p. 306-314, 2010.

APÊNDICE

Apêndice 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO A (TCLE) (PROJETO ORIGINAL)

(1ª VIA DO PACIENTE)

O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar da pesquisa “**Adesão aos antimaláricos em áreas endêmicas no estado do Pará: Intervenções sustentáveis em pequenas comunidades**”, que é parte da tese de doutorado sob responsabilidade do pesquisador Eduardo Dias Almeida, e orientação do Dr. José Luiz Fernandes Vieira do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Sua participação é voluntária, sigilosa, e sua desistência não trará qualquer prejuízo para você ou seu atendimento. Será muito importante para compreendermos melhor a questão da adesão aos medicamentos, e melhorarmos as estratégias já existentes. Será feita uma entrevista, com duração aproximada de 30 minutos, a respeito da sua medicação e tratamento com antimaláricos. A entrevista será gravada, e apenas o entrevistador e a pesquisador Eduardo Almeida terão acesso às gravações originais. O(a) senhor (a) pode pular e não responder a qualquer pergunta sem dar satisfações, ou mesmo interromper a entrevista sem qualquer explicação.

Qualquer dúvida pode entrar em contato com o(a) Dr. José Luiz Fernandes Vieira, telefone (91) 3201-8823, em horário comercial.

Declaro que li ou leram para mim, e concordo em participar da pesquisa.

Local e data: / /

Assinatura do entrevistado: _____

Local e data: / /

Assinatura do entrevistador: _____.

Apêndice 1 - **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO B**
(PROFISSIONAIS DE SAÚDE)

O(a) senhor(a) está sendo convidada (a) a participar de uma pesquisa de Doutorado, realizada pelo farmacêutico Eduardo Dias Almeida da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará (UFPA). O objetivo é estudar a adesão dos pacientes com malária ao tratamento antimalárico. Esta pesquisa está sendo orientada pelo Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira. Como parte desta pesquisa será necessário a realização de entrevistas em profundidade com profissionais de saúde que trabalhem diretamente com pacientes com malária em serviços públicos de saúde do Estado do Pará. Sua entrevista terá a duração aproximada de 30 minutos e será gravada. Somente o entrevistador e o pesquisador principal terão acesso à gravação. Caso concorde em participar, seu anonimato será totalmente preservado, e o senhor pode se recusar a responder a quaisquer perguntas, interromper a entrevista ou pular respostas, sem qualquer consequência. O senhor pode interromper a qualquer momento para tirar dúvidas. Os riscos para participar desta pesquisa são mínimos, e referem-se à sua mobilização pessoal em relação ao tema abordado – o tratamento da malária. Os benefícios serão o maior conhecimento acerca do tema da adesão aos tratamentos, ainda pouco explorados no Brasil.

Após a entrevista, caso surgirem dúvidas, o senhor poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Eduardo Almeida, na Faculdade de Farmácia da UFPA, no telefone (0**91) 88275596 / 3201-8824 / 3201-7202.

Declaro que li e aceito participar da pesquisa e estou ciente e concordo que minha entrevista seja gravada.

Data e local:

Assinatura: _____

Data e local:

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Apêndice 3 - QUESTIONÁRIO SEMI-ESTRUTURADO PARA ENTREVISTA COM VOLUNTÁRIOS SADIOS E PACIENTES (PERCEPÇÃO SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTO)

Ocorrência e Atendimento

- a) Quantas malárias já teve: _____
- b) Data da última malária: ____/____/____
- c) Data do primeiro atendimento: ____/____/____
- d) Tipo de acompanhamento: Unidade de Saúde () Agente Comunitário () Nenhum ().

Avaliação Qualitativa

1. Como é um dia comum seu? (atividades diversas – local de moradia, trabalho).
2. Como procura o tratamento? (condução, etc.)
3. Fale de sua alimentação, rotina, atividades diversas (físicas e profissionais) – quais as diferenças de quando não tinha malária?
4. Comente sobre o diagnóstico de malária. Quem deu, quando e onde? Teste rápido ou colheu sangue para análise?
5. Já fez profilaxia (prevenção), que tipo?
6. Vamos falar um pouco sobre o seu tratamento. Lembra quando começou? Quais eram os medicamentos? Teve orientação na entrega? Já abandonou o tratamento antimalárico (TAM)? Qual o motivo (número de comprimidos, efeitos colaterais, etc.)? O que fez com que voltasse a se tratar? Já trocou de esquema alguma vez? Qual a razão da troca?
7. Com relação à sua aceitação ao medicamento. O que você acha que lhe ajuda a tomar a medicação (orientação ou explicação do médico, piora no quadro clínico, participação da família, vontade própria)?
8. Fale um pouco sobre a malária. Você já conhecia o tratamento? O que você faz para se prevenir?
9. Quando você tem dúvidas sobre o tratamento o que faz?
10. Que reações você sente quando faz uso do TAM.
11. Que sugestões você daria para os profissionais de saúde, para ajudarem aos pacientes que tem malária a fazer um bom tratamento?
12. Algum comentário sobre a entrevista?

Obrigado pela atenção e participação!

Apêndice 4 - CATEGORIAS E SUB-CATEGORIAS DE ANÁLISE QUALITATIVA – PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Serviço

1. Experiência prévia de atendimento;
2. Capacitação prévia e atual;
3. Fluxo de malária no serviço;
4. Mecanismo de busca ativa de contactantes, pacientes, fontes, vetores;
5. Interação com outros profissionais de malária;
6. Programas de apoio (Saúde da Família, outros)

7. Conhecimentos Técnico-científicos

1. Tipos e sub-tipos;
2. Microscopia;
3. Testes rápidos;
4. Parasitemia qualitativa;
5. Parasitemia quantitativa;
6. Registro de resultados;
7. Resistência a TAM;
8. Informações e atualizações (farmacocinética, interações);

9. Fatores que influenciam a adesão

1. Aspectos biológicos;
2. Facilitadores;
3. Prejudiciais;
4. Sugestões para melhoria da questão da adesão ao TAM em Anajás.

ANEXOS

Anexo 1 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE CASO DE MALÁRIA

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SIVEP SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NOTIFICAÇÃO DE CASO MALÁRIA			1 Nº da Notificação:	
DADOS DA NOTIFICAÇÃO	2 Data da Notificação:	3 Tipo de Detecção: <input type="checkbox"/> 1-Passiva <input type="checkbox"/> 2-Ativa	4 Sintomas: <input type="checkbox"/> 1-Com sintomas <input type="checkbox"/> 2-Sem sintomas	5 UF Notificação:		
	6 Município da Notificação:			7 Cód. Mun. Notificação:		
	8 Unidade Notificante:			9 Código da Unidade:		
	10 Nome do Agente Notificante:			11 Código do Agente:		
DADOS DO PACIENTE	12 Nome do Paciente:					
	13 Nº Cartão Nacional de Saúde:		14 Data de Nascimento:		15 Idade: <input type="text"/> Dia <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Ano	
	16 Sexo: <input type="checkbox"/> M- Masculino <input type="checkbox"/> F- Feminino	17 Paciente é gestante? <input type="checkbox"/>		1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade gestacional ignorada 5-Não 6-Não se aplica		
	18 Escolaridade: 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF 2-4ª série completa do EF 3-5ª a 8ª série incompleta do EF 4-Ensino fundamental completo 5-Ensino médio incompleto 6-Ensino médio completo 7-Educação superior incompleto 8-Educação superior completa 10-Não se aplica					
	19 Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca <input type="checkbox"/> 2-Preta <input type="checkbox"/> 3-Amarela <input type="checkbox"/> 4-Parda <input type="checkbox"/> 5-Indígena	20 Nome da mãe:				
	21 Principal Atividade nos Últimos 15 Dias: 1-Agricultura 2-Pecuária 3-Doméstica 4-Turismo 5-Garimpagem 6-Exploração vegetal 7-Caça/pesca 8-Construção de estradas/barragens 9-Mineração 10-Viajante 11-Outros					
	22 Endereço do Paciente:			23 Outro País de Residência:		
	24 UF Residência:	25 Município de Residência:		26 Cód. Mun. Resid:		
	27 Localidade de Residência:			28 Cód. Localid. Resid:		
	29 Data dos Primeiros Sintomas:		30 Recebeu tratamento para malária vivax nos últimos 60 dias? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não		31 Recebeu tratamento para malária falciparum nos últimos 40 dias? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não	
LOCAL PROVÁVEL DA INFECÇÃO	32 Outro País provável de Infecção:			33 UF provável de Infecção:		
	34 Município provável da Infecção:			35 Cód. Mun. provável Infecção:		
	36 Localidade provável da Infecção:			37 Cód. Localid. Prov. Infecção:		
DADOS DO EXAME	38 Data do Exame:	39 Tipo de exame: <input type="checkbox"/> 1-Gota espessa/Estrepto <input type="checkbox"/> 2-Teste rápido	40 Resultado do Exame: 1- Negativo; 2- F; 3- F+FG; 4- V; 5- F+V; 6- V+FG; 7- FG; 8- M; 9- F+M; 10- Ov; 11-Não F		41 Parasitos por mm ³ :	
	42 Parasitemia em "cruzes": <input type="checkbox"/> 1- < +/2 (menor que meia cruz); <input type="checkbox"/> 2- +/2 (meia cruz); <input type="checkbox"/> 3- + (uma cruz); <input type="checkbox"/> 4- ++ (duas cruzes); <input type="checkbox"/> 5- +++ (três cruzes); <input type="checkbox"/> 6- ++++ (quatro cruzes)			43 Outros Hemoparasitas Pesquisados: <input type="checkbox"/> 1-Negativo <input type="checkbox"/> 2-Trypanosoma sp. <input type="checkbox"/> 3-Microfilária <input type="checkbox"/> 4-Trypanosoma sp.+Microfilária <input type="checkbox"/> 9-Não pesquisados		
TRATAMENTO	44 Nome do Examinador:			45 Cód Examinador:		
	46 Esquema de tratamento utilizado, de acordo com Manual de Terapêutica da Malária 1- Infecções pelo P. vivax ou P. ovale com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto); 2- Infecções pelo P. vivax ou P. ovale com cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (esquema longo); 3- Infecções pelo P. malariae para todas as idades e por P. vivax ou P. ovale em gestantes e crianças com menos de 6 meses, com cloroquina em 3 dias; 4- Prevenção das recaídas frequentes por P. vivax ou P. ovale com cloroquina semanal em 12 semanas; 5- Infecções por P. falciparum com a combinação fixa de artemeter+Lumefantrina em 3 dias; 6- Infecções por P. falciparum com a combinação fixa de artesunato+mefloquina em 3 dias; 7- Infecções por P. falciparum com quinina em 3 dias, doxiciclina em 5 dias e primaquina no 6º dia; 8- Infecções mistas por P. falciparum e P. vivax ou P. ovale com Artemeter + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina em 3 dias e Primaquina em 7 dias; 9- Infecções não complicadas por P. falciparum no 1º trimestre da gestação e crianças com menos de 6 meses, com quinina em 3 dias e clindamicina em 5 dias; 10- Malária grave e complicada pelo P. falciparum em todas as faixas etárias; 99- Outro esquema utilizado (por médico) - descrever: <input type="checkbox"/>					47 Data Início do Tratamento:
SMS-UF MUNICÍPIO	12 Nome do Paciente:			15 Idade:		
	1 Nº da Notificação	38 Data do Exame	40 Resultado do Exame	44 Nome do Examinador:		

Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente

MS/SVS 22/09/2010

Anexo 2 – PARECER DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Parecer de Aprovação nº 0028/2010
Protocolo CEP/IEC - Nº 0015/10
CAAE: 0015.0.072.000-10

Ananindeua/PA, 13 de outubro de 2010.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM HUMANOS

Projeto: “Malária por *Plasmodium vivax*: análise da possível influência da composição corporal na resposta terapêutica à primaquina”

Pesquisador Responsável: ROSANA MARIA FEIO LIBONATI

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, cientificamos que o projeto em epigrafe foi considerado **aprovado**.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Este CEP se incumbirá dos procedimentos de acompanhamento preconizados pela Resolução 196/96 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Deverá ser encaminhado relatório anual e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em um prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Atenciosamente,

MANOEL DO CARMO PEREIRA SOARES
Coordenador do CEP/IEC