



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

MICHELLE VALÉRIA DIAS FERREIRA

**ESTIMATIVA DA DOSE E DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA
CLOROQUINA EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium vivax* NA
AMAZÔNIA BRASILEIRA**

BELÉM - PA

2019

MICHELLE VALÉRIA DIAS FERREIRA

**ESTIMATIVA DA DOSE E DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA
CLOROQUINA EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium vivax* NA
AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Doutorado em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

BELÉM - PA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

F383e Ferreira, Michelle Valéria Dias
Estimativa da dose e dos parâmetros farmacocinéticos
da cloroquina em pacientes com malária por *Plasmodium*
vivax na amazônia brasileira / Michelle Valéria Dias Ferreira.
— 2019.
77 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira Vieira
Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em
Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical,
Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.

1. Farmacocinética. 2. Dose. 3. Cloroquina. 4.
Plasmodium vivax. 5. Malária. I. Título.

CDD 610

MICHELLE VALÉRIA DIAS FERREIRA

**ESTIMATIVA DA DOSE E DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA
CLOROQUINA EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium vivax* NA
AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.
Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

Data da Avaliação: _____

Conceito: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira
(UFPA - Orientador)

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues
(UFPA - Membro)

Prof. Dr. Eduardo Dias Almeida
(UFPA - Membro)

Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos
(UFPA - Membro)

Prof. Dr. José Eduardo Gomes Arruda
(UFPA - Membro)

DEDICATÓRIA

Aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha fortaleza;

Aos meus pais, aos quais devo a minha vida;

Ao meu orientador, ao qual devo essa pesquisa;

À Universidade Federal do Pará - UFPA, pelo apoio estrutural;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pelo apoio financeiro;

Ao Núcleo de Medicina Tropical - NMT, pela oportunidade de realizar o curso de pós-graduação;

Aos pacientes, os quais são os motivos desta pesquisa;

E por fim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse estudo.

“Conhecer não é demonstrar nem
explicar, é aceder à visão”.
Antonie de Saint-Exupéry

RESUMO

A malária causada pelo *Plasmodium vivax* ainda constitui importante problema de saúde pública no Brasil, com 169,000 casos reportados em 2018. O tratamento é baseado na administração de cloroquina e primaquina, usado há mais de 60 anos com eficácia e segurança no país. Porém, há vários aspectos relacionados ao uso da cloroquina a serem elucidados na Amazônia. O estudo objetivou estimar a dose administrada e os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina por modelo não compartimental, associando-os a idade e ao sexo. Foram incluídos 161 pacientes com malária por *P. vivax* residentes no município de Anajás, Pará, destas 81 crianças e 80 adultos. A parasitemia média à admissão das crianças foi 2,644 e dos adultos de 1,210 por mm³ de sangue. Os pacientes apresentaram parasitemia negativa no final de 28 dias de seguimento. As doses de cloroquina variaram de 20,2 a 28,9 mg/kg nas crianças e de 16,3 a 34,09 mg/kg nos adultos. A proporção de doses abaixo de 25mg/kg variou de 29,4% a 63,6% entre as crianças e foi de 59% em adultos. A comparação entre as doses requeridas e as administradas foram inferiores nas faixas etárias de 4-8 anos (U = 64; p = 0,007), 9-11 anos (U = 32; p < 0,001) e de 12-14 anos (U = 18; p < 0,0001). As concentrações sanguíneas de cloroquina após 168 horas variaram de 107 a 440 ng/ml nas crianças e nos adultos de 201 a 582 ng/ml, e do metabólito de 167 a 412 ng/ml nas crianças e de 178 a 482 nos adultos. Os parâmetros farmacocinéticos derivados foram: área sob a curva até o 28 dia e, a seguir, extrapolada ao infinito, concentração máxima, clearance total, meia vida de eliminação, volume de distribuição e tempo médio de residência, os quais foram semelhantes a outros grupos populacionais e corroboraram sua elevada meia vida de eliminação e amplo volume de distribuição, não foram influenciados pelo sexo, entretanto, a idade reduziu de forma significativa o volume de distribuição e o clareamento do fármaco em crianças. Os resultados indicam que a cloroquina permanece efetiva na área de estudo, mas, a maioria dos pacientes receberam sub doses do fármaco. Os parâmetros farmacocinéticos não foram influenciados pelo sexo, contudo a idade modificou a distribuição e a eliminação do fármaco.

Palavras Chave: Malária. *Plasmodium vivax*. Cloroquina. Desetilcloroquina. Dose. Farmacocinética.

ABSTRACT

Malaria caused by *Plasmodium vivax* is still an important public health issue in the Brazilian Amazon basin, with 169,000 cases recorded in 2018. The treatment is based on the concurrent administration of chloroquine and primaquine. Despite the efficacy and tolerability over 60 years of use, there are several issues related to chloroquine uses that should be elucidated in the Brazilian Amazon. The aims of the present study were to estimate the doses administered and to assess the pharmacokinetics parameters of chloroquine by a no-compartmental approach associating with patients age and gender. A prospective study of cases was carried out in the municipality of Anajas, PA, with 161 patients diagnosed with malaria caused by *P. vivax*, 81 children and 80 adults. The geometric mean of parasites at admission were 2,644 in children and 1,210 per mm³ of blood in adults. Parasites were cleared from the peripheral blood within 28 days. The doses of chloroquine administered ranged from 20,2 to 28,9 mg/kg in children and 16,3 to 34,09 mg/kg in adults. The proportions of patients with chloroquine doses below 25 mg/kg ranged from 29,4% to 63,6% in children and 59% in adults. The required doses were lower than the given doses in ages ranges of 4-8 years (U=64; p=0,007), 9-11 years (U=32; p<0,001) and 12-14 years (U=18; p<0,0001). Blood chloroquine concentrations in 168h in ng/ml ranged from 107 to 440 in children and 201 to 582 in adults. Blood levels of desethylchloroquine ranged from 167 to 412 in children and 178 to 482 in adults. The pharmacokinetics parameters derived from no-compartmental approach were elimination rate constant, area under the curve at day 28, extrapolated to infinite, maximum concentration, total clearance, elimination half-life, volume of distribution and meantime of residence. Overall, the data were similar to those found in other population groups and confirmed the high elimination half-life and a large volume of distribution of the drug. There was no significant influence of gender, but the age decreased significantly the clearance and the volume of distribution. The results permit to conclude that chloroquine is yet effective in the research area. Most of the patients received sub-doses of chloroquine. The pharmacokinetics parameters were not influenced by gender, but the age promoted a significant decrease in the volume of distribution and in the clearance, with the lower values in children.

Key-word: Malaria. *Plasmodium vivax*. Chloroquine Desethylchloroquine, Dosing regimen. Pharmacokinetics

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Mapa de risco de transmissão da malária no Brasil, 2017.	15
Figura 2 -	Ciclo biológico do <i>Plasmodium vivax</i> .	19
Figura 3 -	Estrutura química da cloroquina.	25
Figura 4 -	Fluxograma do estudo.	47
Figura 5 -	Distribuição das doses de cloroquina, em mg/kg, administradas a crianças (C) e adultos (A).	50
Figura 6 -	Concentrações sanguíneas de cloroquina e desetilcloroquina nas diferentes faixas etárias em 168 horas após início do tratamento.	51
Figura 7 -	Curva tempo (horas) X concentração sanguínea de cloroquina (ng/ml) de pacientes adultos e crianças	54
Quadro 1 -	Esquema curto de tratamento de malária não complicada causada pelo <i>P. vivax</i> no Brasil.	23
Quadro 2 -	Esquema Longo de tratamento de malária não complicada causada pelo <i>P. vivax</i> no Brasil.	24
Quadro 3 -	Comparação de doses de cloroquina recomendadas pelo MS e OMS.	28
Quadro 4 -	Estimativa da parasitemia a partir da avaliação semiquantitativa.	42
Quadro 5 -	Classificação da faixa etária adotada no estudo de acordo com Manual de Tratamento em malária do MS.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais dos pacientes incluídos no estudo.	48
Tabela 2 -	Doses de cloroquina administradas as diversas faixas etárias.	50
Tabela 3 -	Concentrações sanguíneas de cloroquina, em ng/ml, em pacientes adultos segundo o sexo, em diferentes intervalos de tempo.	51
Tabela 4 -	Parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em pacientes adultos do sexo masculino e feminino obtidos em modelo não compartimental.	52
Tabela 5 -	Concentrações sanguíneas de cloroquina, em ng/ml, em pacientes do sexo masculino, segundo a idade, em diferentes intervalos de tempo.	53
Tabela 6 -	Parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em pacientes adultos e crianças obtidos em modelo não compartimental.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC – Área de Superfície Corporal
AUC – Área Sob a Curva
CIM – Concentração Inibitória Mínima
CL – Clearance Total do Fármaco
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
 $C_{máx}$ – Concentração Máxima do Fármaco
EPI – Equipamentos de Proteção Individual
G6PD – Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase
IDH – Índice de Desenvolvimento Humano
 K_{el} – Constante de Eliminação do Fármaco
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde
PCR – Reação em Cadeia de Polimerase
 $T_{1/2}$ – Tempo de Meia Vida Terminal do Fármaco
 $T_{máx}$ – Tempo Máximo para alcançar a $C_{máx}$
TMR – Tempo Médio de Residência do Fármaco
UFPA – Universidade Federal do Pará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Malária vivax	15
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.1.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	16
2.1.3 TRANSMISSÃO.....	17
2.1.4 CICLO BIOLÓGICO.....	18
2.1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	19
2.1.6 DIAGNÓSTICO.....	21
2.1.7 TRATAMENTO.....	22
2.2 Cloroquina	24
2.2.1 ESTRUTURA QUÍMICA.....	24
2.2.2 MECANISMO DE AÇÃO.....	25
2.2.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	26
2.2.4 CONTRA INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES.....	26
2.2.5 EFEITOS ADVERSOS.....	26
2.2.6 DOSES DE CLOROQUINA PARA O TRATAMENTO DA MALÁRIA VIVAX.....	27
2.2.7 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO A CLOROQUINA.....	29
2.3 Farmacocinética da cloroquina	30
2.3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	30
2.3.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS.....	31
2.3.3 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DA CLOROQUINA.....	33
2.3.3.1 Absorção.....	34
2.3.3.2 Distribuição.....	34
2.3.3.3 Biotransformação.....	35
2.3.3.4 Excreção.....	35
2.3.4 VARIAÇÕES DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS CLOROQUINA.....	36
3 OBJETIVOS	37
3.1 Geral	37

3.2 Específicos	37
4 METODOLOGIA	38
4.1 Aspectos Éticos	38
4.2 Casuística	38
4.2.1 LOCAL DE ESTUDO.....	38
4.2.2 TIPO DE POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	39
4.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	39
4.2.4 TAMANHO AMOSTRAL.....	40
5.1.5 TRATAMENTO E SEGUIMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL.....	41
4.3 Procedimentos	42
4.3.1 DIAGNÓSTICO DA MALÁRIA E DETERMINAÇÃO DA PARASITEMIA.....	42
4.3.2 QUESTIONÁRIO SOCIAL E CLÍNICO.....	42
4.3.3 DETERMINAÇÃO DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS: PESO, ALTURA e ÁREA DA SUPERFÍCIE CORPÓREA (ASC).....	43
4.3.4 ESTIMATIVA DA DOSE ADMINISTRADA DE CLOROQUINA.....	43
4.3.5 COLETA DE SANGUE PARA DETERMINAÇÃO DE CLOROQUINA E DESETIL CLOROQUINA.....	44
4.2.6 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE CLOROQUINA E DESETILCLOROQUINA.....	44
4.2.7 ESTIMATIVA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS.....	46
4.3 Análise estatística dos dados	46
5 RESULTADOS	47
5.1 Características basais dos participantes do estudo	48
5.2 Doses administradas de Cloroquina	49
5.3 Avaliação da exposição a Cloroquina	50
5.4 Parâmetros farmacocinéticos da cloroquina	51
5.4.1 INFLUÊNCIA DO SEXO.....	51
5.4.2 INFLUÊNCIA DA IDADE.....	52
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos ICS/UFPA	71

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	74
ANEXO C – Termo de Aceite Livre e Esclarecido.....	75
APÊNDICE A – Questionário de investigação em malária.....	76

1 INTRODUÇÃO

A malária humana é uma doença infecciosa febril e aguda, que ocorre, principalmente, nas regiões tropicais do planeta. É causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que são transmitidos ao homem durante o repasto sanguíneo de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* infectadas pelo parasita (MS, 2010a). Cinco espécies causam a doença em humanos: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. Dentre estas, se destaca o *P. vivax*, o qual dada sua ampla distribuição geográfica, coloca aproximadamente metade da população mundial sob risco de contrair a infecção (WHO, 2017).

No Brasil, a malária por *P. vivax* foi responsável por 87% dos casos em 2018, seguida pelo *P. falciparum* e *P. malariae* (SIVEP, 2019). Não há registros de *P. knowlesi* no país. Um estudo recente revelou casos autóctones de *P. simium* em humanos na mata Atlântica do Rio de Janeiro, os quais foram caracterizados como casos de antropozoonose, dado que esta espécie infecta, preferencialmente, primatas não humanos (BRASIL et al, 2017).

Entre os anos de 2000 a 2014 houve considerável declínio, de cerca de 30%, dos registros da doença no país (WHO, 2015c). No entanto, em 2017 e 2018 o número de casos aumentou de forma súbita, com cerca de 170,000 notificações, em cada ano (SIVEP, 2019). Este incremento também foi reportado em outros países da região das Américas, levando a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) a recomendar, as autoridades de saúde destes países, o fortalecimento das ações de vigilância e controle da doença, a fim de não comprometer as conquistas já alcançadas para sua almejada eliminação (OPAS, 2018).

Dentre as estratégias de controle da doença se destacam o diagnóstico e o tratamento precoces e adequados. O esquema terapêutico padrão para malária por *P. vivax* sem complicações consiste na associação de cloroquina e primaquina, a qual tem sido usada de forma eficaz por mais de 60 anos. Porém, há relatos de recorrência parasitária atribuídos a ambos os fármacos (COMMONS et al, 2018), bem como, de resistência de cepas de *P. vivax* à cloroquina no Brasil, Etiópia, Indonésia, Malásia, Myanmar, Papua Nova Guiné, Peru, ilhas de Salomão e

Tailândia (WHO, 2010; PRICE et al, 2014). A maioria dos casos de resistência atribuída à cloroquina, incluindo no Brasil, foi de grau moderado, não justificando sua substituição nestas áreas endêmicas (WHO, 2015). No país, estes fármacos são disponibilizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (MS, 2010b).

A eficácia terapêutica da cloroquina depende do tempo de exposição do parasita a concentrações efetivas do fármaco. Portanto, além da resistência da cepa circulante de *Plasmodium*, outros fatores que modifiquem a exposição podem levar ao fracasso terapêutico. Por exemplo, aqueles relacionados ao medicamento (dose administrada corretamente ajustada ao peso do paciente, qualidade do fármaco dispensado e formas farmacêuticas usadas) e ao paciente (adesão plena ao tratamento, idade, peso, estado nutricional, gravidez, polimorfismos de enzimas de biotransformação, comorbidades e interações medicamentosas). De fato, estes fatores têm sido associados a alterações significativas nas concentrações sanguíneas de cloroquina, e foram significativamente relevantes para o desfecho dos casos (KARUNAJEEWA et al, 2010; PROJEAN et al, 2003; SALAKO, WALKER e IYUN, 1984; SIQUEIRA et al, 2014; WHO, 2011).

A dose administrada é determinante para exposição adequada do *P. vivax* à cloroquina. A mensuração das concentrações sanguíneas do fármaco em intervalos de tempo pré-determinados permite avaliar a exposição, assim como, estimar seus parâmetros farmacocinéticos através de modelos compartimentais e não compartimentais (HOGLUND et al, 2016, WHO, 2011). Baird e colaboradores (1997) recomendaram a monitorização das concentrações sanguíneas de cloroquina e de seu principal metabólito, desetilcloroquina, até o 28º dia após o início do tratamento.

No Brasil, estudos que avaliaram a exposição aos antimaláricos são escassos, por exemplo, os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em pacientes com *P. vivax* ainda não foram descritos, assim como, há poucas informações relativas às doses de cloroquina administrada às diferentes faixas etárias. Preencher essas lacunas no tratamento da doença é relevante para otimização dos esquemas terapêuticos, dado o elevado número de casos anuais. Portanto, o presente estudo objetiva descrever o perfil farmacocinético da cloroquina em pacientes com malária por *P. vivax*, sem complicação, residentes na Amazônia brasileira que foram tratados com doses de cloroquina e primaquina preconizadas pelo Ministério da Saúde, a fim de responder as seguintes questões: As doses de cloroquina asseguram a

exposição adequada do *P. vivax* ao fármaco? Os parâmetros farmacocinéticos na população de estudo são semelhantes a outros grupos populacionais? O sexo e a idade influenciam os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

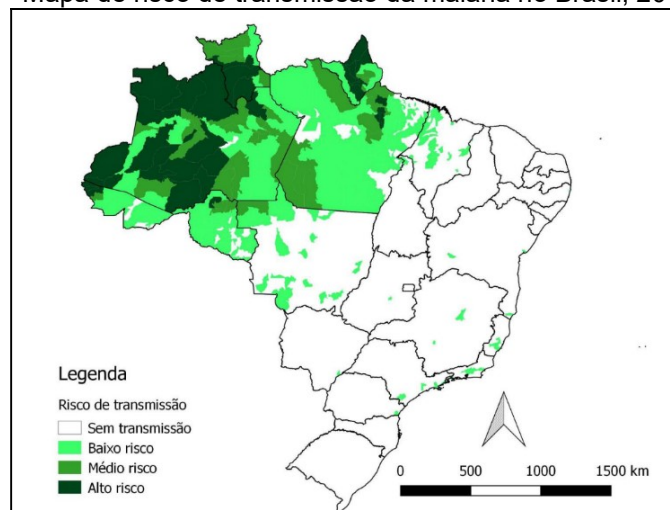
2.1 Malária vivax

2.1.1 EPIDEMIOLOGIA

O *P. vivax* é a espécie de *Plasmodium* com maior distribuição mundial, quando comparado às demais espécies que infectam o homem (WHO, 2015a). Na região das Américas é responsável por 74,1% dos casos de malária (WHO, 2018). No Brasil, a maioria dos casos (99,9%) ocorre na região Amazônica (RECHT et al, 2017), onde a distribuição é heterogênea, coexistindo áreas de alto e baixo risco de transmissão (FIGURA 1) (MS, 2018).

Nos últimos dois anos, o país reportou aproximadamente 190,000 casos de malária ao ano, representando aumento de 50%, quando comparado a 2016. Destes, cerca de 90% foram causados pelo *P. vivax*. O Estado do Amazonas apresentou o maior número de notificações, com 72,132 casos, seguido pelo Estado do Pará, com 45,577 casos. Neste último, se destacou o município de Anajás que registrou 4,830 casos da doença, dos quais, 4,551 causados pelo *P. vivax* (SIVEP, 2019).

Figura 1 - Mapa de risco de transmissão da malária no Brasil, 2017



Fonte: MS, 2018,

Características intrínsecas ao *P. vivax*, como a baixa carga parasitária que retarda o diagnóstico e propicia o surgimento dos casos assintomáticos, nos quais os pacientes albergam parasitas transmissíveis ao mosquito vetor, assim como, a presença das formas latentes hepáticas, responsáveis pelas recidivas e que são indetectáveis pelos métodos de diagnóstico atuais, constituem um desafio para o controle da doença, pois favorecem a manutenção do parasita nos países onde a doença está em fase de eliminação (HOWES et al, 2016).

2.1.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O *P. vivax* é um protozoário pertencente ao filo Apicomplexa, Ordem Eucoccidiidae, Subordem Haemosporinae, Família Plasmodiidae, Gênero *Plasmodium* (LEVINE, 1988). A espécie apresenta características diferenciais do *P. falciparum*, que ocupa o segundo lugar em notificação na Amazônia brasileira, tais como: o desenvolvimento no *Anopheles* é mais rápido, pois o ciclo esporogônico é mais curto, mesmo em regiões de baixa temperatura; há formação precoce de gametócitos no sangue periférico do homem, o qual pode se tornar fonte de infecção para o *Anopheles* antes do diagnóstico e tratamento, os quais podem ser tardios em virtude da baixa densidade parasitária; apresenta formas hepáticas dormentes (hipnozoítas) causadoras das recidivas da doença e somente eliminadas pela primaquina, usada na rotina clínica com restrição, dada sua toxicidade ao sistema hematopoiético (OLLIARO et al, 2016, WHO, 2015a).

Além disso, o *P. vivax* apresenta cepas como *Chesson* (típica de zona tropical), *Hibernans*, *Madagascar*, *St. Elizabeth* e *Norte Coreana* (típicas de zonas temperadas) e a *Norte Indiana*, as quais apresentam características intrínsecas próprias, como período de incubação, número de merozoítas por esquizonte, reatividade antigênica, suscetibilidade aos antimaláricos, virulência e intervalos entre as recaídas, o que também dificulta o controle da doença (WHITE, 2011).

2.1.3 TRANSMISSÃO

O *P. vivax* é transmitido ao homem pelo repasto sanguíneo da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, que precisa de sangue para o amadurecimento dos seus ovos (CDC 2018). Cerca de 70 espécies de *Anopheles* podem albergar o *Plasmodium*. Na região da Américas, nove espécies são consideradas vetores da doença: *An. albimanus*, *An. albitarsis*, *An. aquasalis*, *An. braziliensis*, *An. darlingi*, *An. neivai*, *An. nuneztovari*, *An. pseudopunctipennis* e *An. punctimacula* (SINKA et al, 2012).

No Brasil, as espécies de maior capacidade vetorial são *An. darlingi*, *An. albitarsis* e *An. aquasalis* (PIMENTA et al, 2015). Destes, o *An. darlingi* é considerado o vetor mais eficiente, dada sua maior distribuição territorial. É uma espécie altamente antropofílica, que possui como criadouros águas naturais sombreadas e claras com pouca correnteza como lagoas, lagos e rios com vegetação submersa, entretanto, também pode ser encontrado em águas turvas, poluídas e pouco salobras, demonstrando sua capacidade de adaptação às alterações do ambiente (SINKA et al, 2010). Danos ambientais decorrentes do desmatamento estão relacionados ao aumento da população de *An. darlingi*, com consequente impacto no risco de transmissão da doença (VITTOR et al, 2009). Ressalte-se que esta espécie é capaz de sustentar a transmissão mesmo em áreas com baixa densidade populacional (WHO, 2015a).

O *An. darlingi* apresenta picos de atividade ao amanhecer e ao anoitecer, entretanto pode durar à noite inteira, tanto no interior quanto no entorno das residências (TADEI e DUTARY-THATCHER, 2000). Por isso, as medidas de controle vetoriais empregadas como os mosquiteiros impregnados com inseticidas de longa duração e a borrifação de inseticidas no interior das residências, tem apresentado eficácia considerável em áreas de assentamento rural (MARTINS-CAMPOS et al, 2012).

Além disso, sugere-se que o vetor se adapte ao comportamento humano, conforme relatado em área de mineração na Venezuela, na qual o pico de atividade noturna se associou ao horário de maior atuação dos mineradores (SINKA et al, 2010).

Outras formas de transmissão da malária consideradas raras são: transfusão sanguínea, compartilhamento de objetos perfurocortantes como seringas e agulhas, e durante a gestação (malária congênita) (MS, 2010a).

2.1.4 CICLO BIOLÓGICO

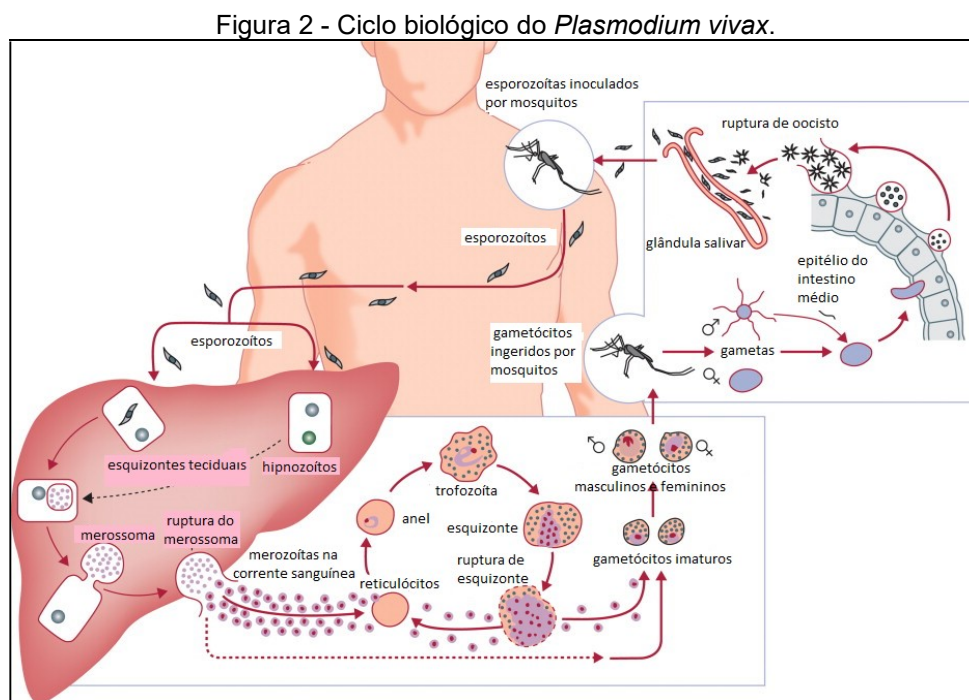
O *P. vivax*, assim como as outras espécies de *Plasmodium* causadores da malária no homem, precisa de dois hospedeiros para realizar seu ciclo de vida, a saber: o mosquito *Anopheles*, no qual se multiplica por reprodução sexuada e o homem, onde se reproduz de forma assexuada (FIGURA 2). Durante o repasto sanguíneo da fêmea infectada do mosquito anofelino no homem, elas inoculam os esporozoítas presentes em suas glândulas salivares, os quais alcançam a corrente sanguínea do hospedeiro humano e se dirigem ao fígado, onde penetram através dos sinusóides hepáticos, dando início ao ciclo pré-eritrocítico (LIMA-JUNIOR e PRATTRICCIO, 2016).

No hepatócito, os esporozoítas se diferenciam em esquizontes teciduais, os quais realizam sucessivas divisões por esquizogonia, produzindo milhares de merozoítas anucleados, os quais são circundados por uma membrana parasitófora, e passam a ser denominado de merossoma, ou podem não completar a reprodução e se tornar latentes, passando a ser chamados de hipnozoítas (MUELLER et al, 2009). Esta última forma é responsável pelas recidivas da doença, que podem ocorrer meses a anos após a infecção inicial (KROTOSKI et al, 1989). Os merossomas se rompem e liberam milhares de merozoítas na corrente sanguínea (MS, 2010b).

O ciclo passa a ser denominado de eritrocítico, e os merozoítas tem predileção por glóbulos vermelhos jovens (reticulócitos), nos quais invadem e se diferenciam em diversas formas de trofozoítos, como de anéis, quando jovem, e ameboide ou irregular, quando maduro até a forma de esquizonte, os quais sofrem divisão celular por esquizogonia, formando vários merozoítas, que rompem os eritrócitos jovens e invadem a corrente sanguínea, infectando novos eritrócitos. Após sucessivas multiplicações, alguns merozoítas se diferenciam em gametócitos, que

amadurecem na corrente sanguínea periférica e são ingeridos pelos anofelinos durante o repasto sanguíneo. (MS, 2009).

No anofelino, o micro e o macrogametócito chegam ao estômago e realizam reprodução sexuada, formando o oocineto, que se move até o intestino médio, onde penetra no epitélio e se transforma em oocisto com capacidade de replicação formando vários esporozoítas, os quais são liberados e migram às glândulas salivares, completando assim, o ciclo do parasita (MUELLER et al, 2009).



Fonte: Adaptado de MUELLER et al, 2009.

2.1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas da malária são inespecíficos e comuns a outras doenças febris, o que dificulta o rápido diagnóstico e tratamento. Caracterizam-se por episódios de febre que podem alcançar até 40°C, acompanhados ou não de cefaleia, calafrios e sudorese, que duram de 6 a 12 horas, seguidos por um período de defervescência (MS, 2010b). Outros achados clínicos são: anorexia, mialgia, dor abdominal, tosse, diarreia, agitação, delírio e anemia (WHO, 2015a).

As manifestações clínicas decorrem do rompimento das hemácias com posterior liberação de várias citocinas que atuam na termorregulação, assim como, no sistema imune. O caráter paroxístico da febre em periodicidade definida (24 a 48 h no *P. vivax*) precedida de calafrio geralmente é comum a indivíduos não imunes (KARUNAWEERA et al, 1992). Porém, a doença apresenta espectro diversificado, variando de casos assintomáticos, aqueles com sinais e sintomas brandos e moderados, denominada de forma não complicada, até os casos com sintomatologia pulmonar, cerebral, hematológica e renal graves, as quais são debilitantes e às vezes fatais, passando então a ser considerada grave (WHO, 2015a).

A malária pode ser assintomática em indivíduos residentes em áreas endêmicas com histórico de repetidos episódios, dada à imunidade parcial adquirida. Estes casos apresentam relevância epidemiológica, pois constituem reservatórios dos parasitas para o anofelino, contribuindo para manutenção da transmissão da doença (OLLIARO et al, 2016 e WHO, 2015a).

Na malária por *P. vivax*, a densidade parasitária requerida para desencadear a febre e outros sintomas clássicos é inferior àquela por *P. falciparum* (ANSTEY et al, 2009), inclusive pode ocorrer até antes do parasita se tornar detectável no sangue periférico pelo exame da gota espessa. Esta característica é comum nos casos de recaída da doença, nos quais a parasitemia, a princípio, é baixa (OLLIARO et al, 2016).

Os indivíduos residentes em áreas não endêmicas, assim como, crianças jovens, grávidas e idosos de áreas endêmicas, constituem populações de risco para as complicações da malária vivax. As manifestações clínicas são anemia grave (hematócrito < 5 mg/dL), trombocitopenia, edema pulmonar agudo, e em menor frequência, comprometimento cerebral, pancitopenia, icterícia, ruptura esplênica, hemoglobinúria, insuficiência renal aguda e choque. Coma, acidose metabólica e outras complicações neurológicas, apesar de raras, também podem ocorrer. As comorbidades, como HIV e algumas arboviroses, constituem fatores de risco para os quadros graves da doença (WHO, 2015a).

A anemia é um importante achado da malária vivax, inclusive nos casos de baixa parasitemia, pois pode evoluir para forma severa, tanto nos grupos de risco, como em pacientes em que a infecção ainda não foi tratada. Além disso, é de curso prolongado e/ou recorrente (WHO, 2015a).

Os mecanismos que levam ao agravamento da anemia ainda não estão claramente definidos, mas estudos têm sugerido que o parasita pode inibir o desenvolvimento e diferenciação das células eritrocíticas por mecanismos moleculares complexos (PANICHAKUL et al, 2015).

2.1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da malária é considerado um componente “chave” na estratégia para o controle da doença. É realizado por microscopia óptica ou por testes rápidos imunocromatográficos, os quais possibilitam a identificação da espécie de *Plasmodium*, o que é relevante para a escolha do tratamento adequado, o que evita a progressão da doença e contribui para interrupção da cadeia de transmissão. Além disso, retarda a emergência de resistência aos antimaláricos e seu uso desnecessário em doenças febris de outra etiologia (WHO, 2018).

A microscopia óptica ainda é o “padrão ouro” para o diagnóstico da malária. É realizada a partir da coleta de sangue por punção digital com auxílio de lanceta, que é disposta diretamente em lâmina de vidro, onde a amostra é preparada pela técnica do esfregaço sanguíneo ou da gota espessa. Esta última é a mais utilizada por concentrar mais os parasitos. Posteriormente, a amostra é seca e corada geralmente pela técnica de Giemsa. Por fim, é visualizada ao microscópio óptico com aumento de 100X (MS, 2009).

Este método apresenta desvantagens e vantagens, por exemplo, requer treinamento e experiência do executor, apresenta limite de detecção de cerca de 40 parasitas por μl de sangue, o que dificulta a identificação de portadores assintomáticos, portanto, possui aplicabilidade limitada em áreas na qual a doença foi controlada e se encontra na fase de eliminação. Entretanto, é de baixo custo, permite identificar a espécie de *Plasmodium* com certa facilidade e precisão, além de possibilitar a quantificação dos parasitas (WHO, 2015a).

Os testes rápidos representam alternativa diagnóstica viável em áreas nas quais as dificuldades operacionais restringem a realização de uma análise microscópica de qualidade. Trata-se de um método de imunocromatografia, isto é,

de reação entre antígeno (proteína específica produzida pelo parasita) e anticorpo específico ao antígeno ligado a um corante fixo, tendo como suporte uma fita de nitrocelulose. É realizada a partir da coleta de sangue por punção digital com auxílio de lanceta. A amostra é disposta na fita, onde ocorrerá a reação e visualização da cor indicativa da presença do parasita (WONGSRICHANALAI et al, 2007).

Diversos testes rápidos estão disponíveis no mercado, os quais variam em sensibilidade e especificidade. Geralmente são sensíveis a 200 parasitas por μL de sangue. Alguns detectam somente uma espécie, no caso o *P. falciparum*, outros, várias espécies de *Plasmodium*. São estáveis à temperatura ambiente por meses. Destaca-se que os testes imunocromatográficos disponíveis atualmente para identificar *P. vivax* apresentam desempenho adequado, porém não quantificam a carga parasitária (BAIRD et al, 2016).

Outros métodos mais sensíveis podem ser requeridos em alguns cenários endêmicos, nos quais a doença se encontra em fase de eliminação, como por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (PCR), que é capaz de detectar o DNA do parasita mesmo em densidade de 1 parasita por μL de sangue, porém são técnicas de elevado custo e que requerem técnicos qualificados (CHEN et al, 2015). Portanto, são inviáveis para o diagnóstico da infecção em áreas rurais remotas da Amazônia.

2.1.7 TRATAMENTO

O tratamento da malária por *P. vivax* objetiva a cura radical da infecção, isto é, a eliminação das formas sanguíneas e hepáticas do parasita. Para tanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda, como primeira linha, a associação de cloroquina e primaquina. A primeira elimina as formas sanguíneas assexuadas, entretanto, não tem ação sobre as formas sexuadas sanguíneas e hepáticas do parasita. Já a primaquina é efetiva contra os hipnozoítas, assim como, contra as formas sanguíneas sexuadas (WHO, 2015b).

Esta associação de fármacos tem sido usada desde a década de 50 (MANZALI de SÁ, 2011), com segurança e eficácia aceitáveis para o tratamento da

malária vivax em vários países (BEYENE et al, 2016; GANGULY et al, 2013; PRICE et al, 2014; COMMONS et al, 2018), inclusive no Brasil (NEGREIROS et al, 2016). Contudo, há relatos de resistência e da diminuição da sensibilidade da cloroquina em diferentes áreas endêmicas, como Nova Guiné, Oceania, Indonésia, Sudeste Asiático e alguns países da América do Sul (WHO, 2010). Em relação à primaquina, não há um método que avalie de forma fidedigna sua ação hipnozoítica, entretanto, estudos *in vivo* tem sugerido a provável redução de sua sensibilidade em áreas da Oceania e Ásia oriental (WHO, 2015b).

O último Guia Prático para Tratamento da Malária do Ministério da Saúde (MS) orienta sobre as indicações e uso de antimaláricos (MS, 2010b). Ressalte-se que o Manual não informa a quantidade de cloroquina requerida por quilo de peso ao dia, propondo apenas a quantidade de comprimidos, na forma base de 150 mg, para cada faixa etária ou por peso, em três dias de tratamento. Não há forma farmacêutica do medicamento para as crianças. Para primaquina, é proposto a administração de comprimidos na forma base de 5 mg para as crianças e 15 mg para adultos, em dose de 0,5 mg/kg/dia por sete dias no esquema curto de tratamento (QUADRO 1) ou 0,25 mg/kg/dia por 14 dias no esquema longo (QUADRO 2).

Grávidas e crianças menores de 6 meses utilizam apenas a cloroquina, administrada em dose única diária, preferencialmente às refeições, devido às reações adversas ao trato gastrointestinal (MS, 2010b).

Quadro 1 - Esquema curto de tratamento de malária não complicada causada pelo *P. vivax* no Brasil.

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 7º dias
	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Primaquina INFANTIL
6-11 meses 5-9 kg	1/2	1	1/4	1	1/4	1	1/2
1-3 anos 10-14 kg	1	2	1/2	1	1/2	1	1
4-8 anos 15-24 kg	1	2	1	2	1	2	2
Idade/ Peso	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Primaquina ADULTO
9-11 anos 25-34 kg	2	1	2	1	2	1	1
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2	2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	3	2	3	2	2

Fonte: MS, 2010b.

Quadro 2 - Esquema Longo de tratamento de malária não complicada causada pelo *P. vivax* no Brasil.

Idade/ Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 14º dias
	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Primaquina INFANTIL
6-11 meses 5-9 kg	1/2	1/2	1/4	1/2	1/4	1/2	1/4
1-3 anos 10-14 kg	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
4-8 anos 15-24 kg	1	1	1	1	1	1	1
Idade/ Peso	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Primaquina ADULTO
9-11 anos 25-34 kg	2	1/2	2	1/2	2	1/2	1/2
12-14 anos 35-49 kg	3	1	2	1	2	1	1/2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	1	3	1	3	1	1

Fonte: MS, 2010b.

2.2 CLOROQUINA

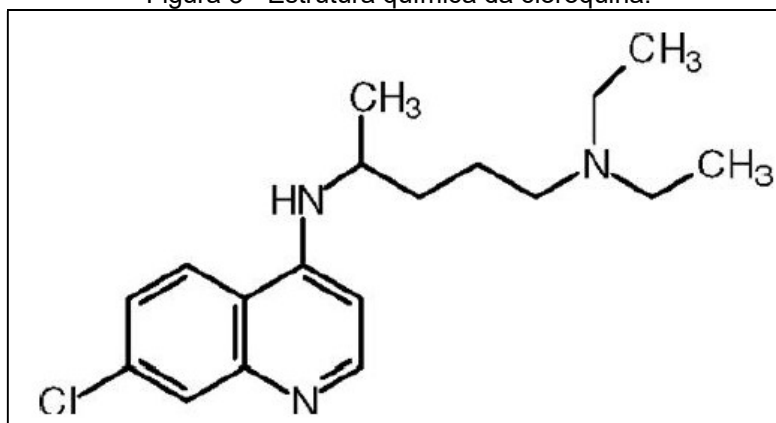
2.2.1 ESTRUTURA QUÍMICA

A cloroquina é um análogo da quinina (um alcaloide isolado de espécies de plantas do gênero *Chichona* utilizada desde o século XIX para o tratamento da malária e febres de etiologia variada), que foi sintetizada para substituí-la no tratamento da malária. Pertence à classe química das 4-aminoquinolinas, que se refere à posição de um grupo amino ligado ao anel quinolínico (FIGURA 3), ao qual é atribuída ação antimalárica. Foi testada durante a segunda guerra mundial, quando mostrou eficácia terapêutica e segurança superior a quinina, substituindo-a no tratamento da malária (MANZALI DE SÁ, 2011; ROSENTHAL, 2001).

A nomenclatura química é cloro-4-[4-(dietilamino-1-metilbutil] amino] quinolina, o peso molecular é 319,88 e a fórmula molecular $C_{18}H_{26}ClN_3$. É um pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro e de sabor amargo. É pouco solúvel em água, porém solúvel em ácidos diluídos, clorofórmio e éter. Como base livre,

apresenta-se como pó cristalino amarelo ou branco, inodoro. Também é encontrada como fosfato ou cloridrato (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1977).

Figura 3 - Estrutura química da cloroquina.



Fonte: CHUKANCHITIPAT e NA-BANGCHANG, 2017.

2.2.2 MECANISMO DE AÇÃO

A cloroquina interfere no processo de digestão do *Plasmodium*. O fármaco atravessa a membrana dos eritrócitos e se concentra nos vacúolos digestivos dos parasitas aumentando o seu pH (FOLLEY e TILLEY, 1998), o que altera a atividade de enzimas aí localizadas. Diversas enzimas foram propostas como possíveis alvos de ação da cloroquina. Outras evidências apontam para o processo de detoxificação do grupo heme, como o local de ação mais provável do fármaco. A degradação da hemoglobina produz um subproduto de heme livre (ferriprotoporfirina IX), que é tóxico para o parasita, que o polimeriza em hemozoína (pigmento malárico). Foi demonstrado *in vitro* que a cloroquina impede a polimerização de heme, por inibição da heme polimerase, expondo os parasitas a este subproduto tóxico (FOLLEY e TILLEY, 1998). Outro mecanismo proposto é a formação de complexos tóxicos entre o fármaco e o grupo heme (TRACY e WEBSTER, 2002).

2.2.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Algumas interações da cloroquina foram descritas na literatura com diferentes classes de fármacos. O paracetamol aumenta sua concentração plasmática, já a cimetidina reduz seu metabolismo e clearance. Os antiácidos reduzem a absorção. Por outro lado, a cloroquina pode reduzir a biodisponibilidade da ampicilina, metrotexato e do praziquantel, além de aumentar a concentração plasmática de ciclosporina. Também há interação farmacodinâmica, por exemplo, a coadministração de cloroquina e mefloquina reduz o limiar para ocorrência de convulsões, além de exercer efeitos antagônicos aos antiepiléticos (WHO, 2015b).

Uma interação interessante é a coadministração da cloroquina e primaquina, que aumenta as concentrações plasmáticas da última e de seu principal metabólito, carboxiprimaquina, reduzindo a taxa de relapso de hipnozoítas (PUKRITTAYAKAMEE et al, 2014).

2.2.4 CONTRA INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

A cloroquina é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou algum composto aminoquinolínico. O uso de doses elevadas é perigoso e pode levar a óbito em poucas horas, requerendo cuidados médicos especiais, podendo ocorrer tonturas, sonolência, cefaleia, distúrbios gastrointestinais, evoluindo à perda visual súbita, convulsões, hipocalcemia, hipotensão e arritmia cardíaca (WHO, 2015b).

2.2.5 EFEITOS ADVERSOS

A cloroquina é bem tolerada nas doses terapêuticas usadas no tratamento da malária, contudo pode acarretar pruridos, com maior frequência em pessoas de pele

escura; distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, que podem ser amenizados pela administração do medicamento às refeições; cefaleia; elevação de enzimas hepáticas com evolução a hepatite medicamentosa; arritmias cardíacas caracterizadas pelo alargamento do complexo QRS e do intervalo QT. Outros efeitos com menor frequência de ocorrência são miopatia, diminuição da audição, fotossensibilidade, alopecia e anemia aplástica. Por fim, o fármaco raramente pode causar distúrbios do sistema nervoso central como convulsões e alterações mentais. Alterações oculares como retinopatia estão associadas ao uso crônico de altas doses, geralmente superior a cinco anos contínuos, no tratamento de doenças reumáticas (WHO, 2015b).

2.2.6 DOSES DE CLOROQUINA PARA O TRATAMENTO DA MALÁRIA VIVAX

Nas regiões onde o *P. vivax* se mantém sensível à cloroquina, a OMS preconiza a dose total de 25 mg de base/kg de peso corporal, a qual é bem tolerada e eficaz nos casos não complicados em adultos, crianças e grávidas. É administrada por via oral sob a forma de comprimidos. Recomenda-se a administração no primeiro dia de 10 mg de base/kg, seguida de 10 mg de mg/kg no segundo e 5 mg/Kg no terceiro dia (WHO, 2015b). No Brasil, a dose de cloroquina recomendada pelo MS é a mesma para uma ampla faixa de peso e idade, o que, na maioria dos casos, não corresponder àquela recomendada pela OMS. Por exemplo, segundo o MS, para crianças de 15 a 24 kg é recomendado o uso de um comprimido de 150 mg de cloroquina por dia, totalizando 450 mg. Já segundo a OMS, a dose total para uma criança de 15 kg é de 375 mg e para uma de 24 kg de 600 mg (QUADRO 3). Além disso, na Amazônia brasileira a maioria das Unidades de Saúde de localidades de difícil acesso não possui balança para pesagem dos pacientes, e geralmente, as doses são dispensadas de acordo com a idade (GOMES et al, 2015).

Quadro 3 - Comparação de doses de cloroquina recomendadas pelo MS e OMS.

IDADE/PESO	DOSE DE CLOROQUINA RECOMENDADA PELO MS (Comprimidos de 150 mg base de CLOROQUINA)			DOSE DE CLOROQUINA RECOMENDADA PELA OMS (Dose total de 25 mg/Kg)		
	1° dia	2° dia	3° dia	1° dia	2° dia	3° dia
6-11 meses 5-9 kg	½	1/4	1/4	10 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg
1-3 anos 10-14 Kg	1	1/2	1/2			
4-8 anos 15-24 kg	1	1	1			
9-11 anos 25-34 kg	2	2	2			
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2			
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	3	3			

Fonte: Adaptado de MS, 2010 e WHO,2015b.

Diversos estudos indicam que a dose de cloroquina administrada a crianças é inadequada, por exemplo, uma meta-análise de Commons et al (2018) demonstrou que o fármaco geralmente é administrado em baixas doses a crianças com idade inferior a 5 anos. Este achado é relevante, pois pode acarretar exposição a concentrações sub terapêuticas, aumentando o risco de recorrência parasitária precoce e a emergência de resistência. Siqueira et al (2014) reportaram na Amazônia brasileira tempo maior para clareamento da parasitemia em crianças jovens, de 6 meses a 3 anos, e associaram o achado ao uso de sub doses de cloroquina. Añez et al (2016) também relataram uso de doses sub terapêuticas em crianças bolivianas com malária vivax tratada com cloroquina. Já Ursing et al (2014) demonstraram o uso de doses sub terapêuticas em crianças africanas com malária por *P. falciparum*. De forma conjunta, estes autores são unânimes em recomendar o aumento da dose do fármaco para crianças mais jovens.

Vários fatores podem levar a exposição a concentrações sub terapêuticas de cloroquina, principalmente nas faixas etárias mais jovens, os quais se relacionam tanto aos pacientes (clareamento mais rápido do fármaco em crianças mais jovens, as intensas mudanças fisiológicas em curto intervalo de tempo que as crianças jovens apresentam, ampla faixa de peso corporal dos adultos, comorbidades, etc.) quanto ao antimalárico dispensado (indisponibilidade de formulações farmacêuticas adequadas às crianças, a dificuldade de ingerir comprimidos, as incertezas das doses na partição dos comprimidos, etc.) (DUCHARME e FARINOTTI, 1996).

A dose de um fármaco é baseada no peso corporal, na idade ou na área da superfície corporal (ASC). Em crianças, a estimativa da dose de quimioterápicos baseada na ASC é um procedimento comum no tratamento de diversos tipos de câncer infantil. Sem dúvidas, é considerado um dos melhores índices para cálculo de doses infantis em crianças acima de 10 Kg (LU e ROSENBAUM, 2014; KEARNS et al, 2003; SHI e DERENDORF, 2010; LACK e STUART-TAYLOR, 1997).

Entretanto, para simplificar a administração de antimaláricos a crianças, adolescentes e adultos residentes em áreas endêmicas remotas, a OMS recomenda que as doses sejam baseadas no peso corporal (mg/kg) do paciente.

2.2.7 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO À CLOROQUINA

A avaliação da exposição do *Plasmodium* aos antimaláricos é componente chave dos estudos de eficácia terapêutica, pois contribui para interpretação dos desfechos dos casos (WHO, 2011).

O padrão ouro para estimar a exposição é a mensuração das concentrações dos fármacos em compartimentos sanguíneos em determinado período após o início do tratamento. Diferente dos estudos destinados à descrição de parâmetros farmacocinéticos, os quais requerem amostragem intensiva, a avaliação da exposição, pode ser realizada, em uma única amostragem, o que é relevante nas áreas endêmicas remotas, por exemplo, na região amazônica, onde a maioria dos casos ocorre em pequenos vilarejos distantes da sede do município (WHO, 2011).

Para antimaláricos com meia vida prolongada, como a cloroquina, recomenda-se que a mensuração de seus níveis sanguíneos em D7, isto é, 168 horas após o início do tratamento. Os resultados obtidos, são comparados aqueles oriundos de casos com desfecho favorável em diferentes grupos populacionais (WHITE et al, 2008).

A cloroquina pode ser mensurada no plasma, soro e sangue total. Dada sua distribuição diferenciada entre componentes do sangue, e sua concentração nos elementos figurados, em especial, as hemácias, o uso de sangue total tem sido

recomendado nos estudos de avaliação da exposição ao fármaco (BERGQVIST e DOMEIJ-NYBERG, 1983).

A mensuração dos níveis de cloroquina e de seu metabólito em fluidos corporais também tem sido usada para caracterizar a resistência ao fármaco, considerada a presença de parasitas no sangue periférico em D28, após tratamento com doses adequadas de cloroquina na presença de concentrações plasmáticas do fármaco e de seu metabólito acima de 100 ng/ml (BAIRD, 2004).

2.3 Farmacocinética da cloroquina

2.3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A farmacocinética é um ramo da farmacologia que avalia como o organismo processa o medicamento desde sua administração até a eliminação. Para tanto, calcula-se, por meio de equações matemáticas, os parâmetros relacionados à absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Além disso, é possível inferir, para alguns fármacos, as concentrações presentes no local de ação, como por exemplo, para os antimaláricos que atuam como esquizotomicidas sanguíneos (URSO; BLARDI e GIORGI, 2002).

A absorção se refere à passagem do fármaco de seu local de administração para a corrente sanguínea, considerando a extensão, isto é, a quantidade e a velocidade, como que este fenômeno ocorre. A seguir, o fármaco é distribuído pela corrente sanguínea para os tecidos e órgãos. Nesta fase, ele pode estar no interior dos elementos figurados (hemácias, leucócitos e plaquetas) ou no plasma, onde está livre ou ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e α 1-glicoproteína ácida, em proporções diferentes, de acordo com suas propriedades físico-químicas. Ressalta-se que a fração livre está disponível para migrar aos tecidos onde o fármaco exercerá sua ação. Grande parte da dose administrada é biotransformada no fígado e em outros órgãos, um processo que consiste em uma série de reações químicas, para torná-lo mais polar, e como consequência, reduzir

sua distribuição tecidual e favorecer sua excreção, a qual ocorre principalmente pelos rins e pelo intestino (URSO; BLARDI e GIORGI, 2002).

O conhecimento dos parâmetros farmacocinéticos auxilia na decisão do regime de dosagem a ser usado nos ensaios clínicos de eficácia e de avaliação da toxicidade. Em relação aos quimioterápicos, permite inferir se o parasita está, ou foi exposto, assim como, por quanto tempo, a concentrações superiores à Concentração Inibitória Mínima (CIM), de forma que, seja realizado o ajuste de doses, quando necessário, para o desfecho satisfatório dos casos (WHO, 2011).

Estudos de farmacocinética da cloroquina são necessários e importantes nas diferentes áreas endêmicas, pois provém base racional para o estabelecimento do regime de doses, já que permitem estimar de forma fidedigna a exposição do *Plasmodium* ao fármaco, o que é relevante tanto para o desfecho satisfatório, quanto para evitar a exposição a concentrações excessivas, as quais podem acarretar efeitos tóxicos. Por fim, contribuem para retardar a emergência de cepas de *Plasmodium* resistentes (WHO, 2011).

2.3.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos são empregados modelos padronizados que permitem uniformizar dados provenientes de estudos de eficácia terapêutica. Sager e colaboradores (2015), reportaram cerca de 106 modelos para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos de diferentes classes de fármacos, os quais, podem ser agrupados em compartimentais, não compartimentais e fisiológicos. A escolha do modelo deve ser baseada na simplicidade em descrever um sistema biológico complexo, de tal forma, que se possam utilizar equações matemáticas que indiquem, de forma fidedigna, a concentração do fármaco no organismo em determinado intervalo de tempo (BREIMER, 2008; URSO, BLARDI e GIORGI, 2002).

A maioria dos modelos segue cinética linear, na qual uma fração constante do fármaco é eliminada por unidade de tempo, isto é, as velocidades de absorção, distribuição e eliminação são proporcionais à concentração no organismo. A

velocidade desses processos depende da via de administração, da afinidade pelos tecidos, dos órgãos responsáveis pela biotransformação, excreção etc. (STANDING, 2017).

O modelo compartimental assume o organismo como um único, ou vários compartimentos. Nos modelos multicompartimentais, admite-se um compartimento central, por exemplo, o sangue ou tecidos altamente perfundidos como fígado, coração, pulmão e rim, e vários compartimentos periféricos, onde o fármaco se acumula, contudo, a excreção do fármaco se dá, preferencialmente, pelo compartimento central. O compartimento não é uma região anatômica real, mas um conjunto de tecidos com fluxo sanguíneo e afinidades semelhantes para o fármaco, no qual este se movimenta de forma uniforme e homogênea, assim como, cada molécula do fármaco tem igual probabilidade de abandonar cada compartimento. Esta troca de massa entre compartimentos se caracteriza por constantes de velocidade (GILLESPIE, 1991).

Já o modelo não compartimental se baseia na distribuição estocástica do fármaco pelo organismo, isto é, a passagem do fármaco pelo organismo está sujeita a flutuações aleatórias. Neste modelo, é realizada uma análise do fármaco em determinado momento, independente de compartimentos e da transferência de massas. O parâmetro determinante é o tempo médio de residência do fármaco (MRT), que corresponde à média do tempo de sua permanência no organismo (GILLESPIE, 1991).

Por fim, os modelos fisiológicos são baseados na divisão do organismo em compartimentos representativos dos órgãos e tecidos, portanto, avalia-se não apenas a concentração do fármaco no sangue, como também, aquelas em locais específicos. São considerados os modelos ideais, entretanto, dada a complexidade do organismo humano, torna-se extremamente difícil sua validação, pela quantidade de informações requeridas acerca de órgão e tecidos. São modelos mecanísticos, e consideram que o corpo humano interage com o fármaco de forma integrada, isto é, eventos que ocorrem em determinado tecido ou órgão irão influenciar e serão influenciados por aqueles que ocorrem em outros órgãos, através de uma via comum, que é o fluxo sanguíneo (NESTOROV, 2003 e BOUZOM et al, 2012).

Os modelos compartimental e não compartimental requerem amostragem intensiva de sangue a fim de reduzir as fontes de variação intra e interindividual das

concentrações mensuradas em diferentes intervalos de tempo. Por exemplo, para a determinação de parâmetros relacionados à fase pós-absortiva são necessários em média quatro amostras de sangue, para ajustamento dos dados por regressão linear ou não linear (WHO, 2011, BREIMER, 2008; URSO, BLARDI e GIORGI, 2002; GILLESPIE, 1991).

Partindo-se da mensuração das concentrações sanguíneas do fármaco em intervalos de tempo pré-determinados, é possível construir um gráfico com o tempo de coleta do sangue plotado no eixo das abcissas e as concentrações sanguíneas nos eixos das ordenadas. A visualização direta deste gráfico permite obter a concentração máxima (C_{max}) e o tempo requerido (T_{max}) para C_{max} . A seguir, as concentrações são log transformadas (\ln), aplicados modelos matemáticos para derivação da constante de velocidade de eliminação (K_{el}), área sob a curva (AUC), extrapolação da AUC para o infinito ($AUC_{0-\infty}$), volume de distribuição (V_d), meia vida terminal ($T_{1/2}$), clareamento (CL) e tempo médio de residência do fármaco (TMR) (BREIMER, 2008; URSO, BLARDI e GIORGI, 2002; GILLESPIE, 1991).

2.3.3 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINETICAS DA CLOROQUINA

Os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina já foram determinados em diferentes grupos populacionais, assim como, em indivíduos saudáveis e em pacientes com malária por *P. vivax* e *P. falciparum*. Entre os anos de 1972 a 2017 foram publicados 50 manuscritos referentes à farmacocinética da cloroquina, destes 13 em caucasianos, 15 em asiáticos e 22 em africanos (CHUKANCHITIPAT E NA-BANGCHANG, 2017).

O modelo de dois compartimentos com absorção e clareamento linear, isto é, de primeira ordem, prediz com boa precisão os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina (HÖGLUND et al 2016), entretanto, a maioria dos estudos utilizam, com sucesso, modelo não compartimental para estimativa dos referidos parâmetros (CHUKANCHITIPAT E NA-BANGCHANG, 2017).

2.3.3.1 Absorção

A cloroquina é rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal após administração oral, com concentração plasmática máxima (C_{max}) alcançada em cerca de 30 a 60 minutos (T_{max}). Há elevada variação interindividual destes parâmetros após uso de doses terapêuticas. Após administração oral de 310 mg de cloroquina a C_{max} foi 125 ng/mL. Já após administração de 500mg, a C_{max} variou de 150 a 250 ng/mL. A biodisponibilidade oral foi estimada entre 70 a 90%, e aumentou na presença de alimentos. Estudo em voluntários saudáveis adultos que ingeriram 600mg de cloroquina base reportou que a administração do fármaco com alimentos aumentou a quantidade de fármaco absorvida, com consequente aumento da AUC e da C_{max} , entretanto, a velocidade de absorção permaneceu inalterada. A cloroquina também pode ser administrada pelas vias retal e intramuscular, contudo, com C_{max} , biodisponibilidade e T_{max} diferentes da administração oral (ADJEPON-YAMOAH et al, 1986; DUCHARME e FARINOTTI, 1996).

2.3.3.2 Distribuição

A ligação da cloroquina a proteína plasmática é estimada em 55%, em igual extensão a albumina e α -1-glicoproteína ácida. É amplamente distribuída pelos tecidos e fluidos corporais, incluindo placenta e leite materno. Apresenta volume de distribuição em adultos saudáveis elevado, variando de 116-285 l/kg, o que lhe confere meia-vida terminal de 30 a 60 dias. Há distribuição diferenciada entre os componentes do sangue total, de forma que 70-85% do fármaco está presente nas células sanguíneas, como eritrócitos, plaquetas e leucócitos. As concentrações de cloroquina nos eritrócitos são cerca de 4.05 a 8.5 vezes superiores aquelas do plasma pobre em plaquetas. Por fim, em pacientes com artrite reumatoide as concentrações do fármaco são significativamente superiores no soro, quando comparadas aquelas do plasma (GUSTAFSSON et al, 1983; DUCHARME e FARINOTTI, 1996).

O fármaco pode se acumular no fígado, baço, rim, pulmão e no sistema nervoso central. Além disso, apresenta elevada afinidade pela melanina, concentrando-se nas células epiteliais e no globo ocular, onde se deposita na íris e coróide e, em menor concentração, na córnea, retina e esclera (GUSTAFSSON et al, 1983; DUCHARME e FARINOTTI, 1996).

2.3.3.3 Biotransformação

A cloroquina é biotransformada principalmente no fígado via citocromo P450, pelas enzimas CYP2C8 e CYP3A4/5 e em menor extensão pela CYP2D6. É desalquilada à desetilcloroquina e bidesetilcloroquina, as quais correspondem a 40 e 10%, respectivamente, da concentração do fármaco original. Ressalte-se que estes metabólitos são dotados de atividade farmacológica. A desetilcloroquina possui ação antimalárica, apresenta distribuição tecidual semelhante ao fármaco original e se concentra nos elementos figurados do sangue. Estudos em roedores mostraram que as concentrações de desetilcloroquina no fígado, pulmão, coração, rins e baço foram cerca de 34 a 250 vezes superiores às plasmáticas, após 24 horas da administração intravenosa de 10mg/kg. Após administração de dose oral única de cloroquina a voluntários saudáveis, os níveis de desetilcloroquina foram superiores ao fármaco original após 48 horas (DUCHARME e FARINOTTI, 1996; PROJEAN, 2003; WHITE, 1985).

2.3.3.4 Excreção

A cloroquina é excretada por secreção tubular renal. A recuperação média do fármaco e da desetilcloroquina na urina de voluntários saudáveis correspondeu a 80% da dose administrada. A fração não absorvida é excretada pelas fezes. Além disso, a cloroquina pode ser secretada pela saliva, cujas concentrações correspondem a cerca de 53% daquelas presente no plasma e menor extensão pelo

leite materno, cuja relação entre as concentrações neste meio e no plasma é estimada entre 0,26 a 0,46. A meia vida de eliminação terminal é cerca de 20 a 60 dias. A acidificação da urina acelera a eliminação da cloroquina (MÜLLER et al, 2011; WHITE, 1985).

2.3.4 VARIAÇÕES DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA CLOROQUINA

Na-Bangchang e colaboradores (1994) reportaram aumento significativo da C_{max} , AUC_{0-28} da cloroquina e na AUC_{0-28} da desetilcloroquina em pacientes tailandeses adultos com malária vivax, quando comparados a voluntários saudáveis em uso de doses orais múltiplas do fármaco, indicando que a presença de parasita no sangue periférico altera a extensão de absorção e, em consequência, a exposição ao fármaco.

A gravidez também altera de forma significativa os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina, como meia-vida de eliminação, volume de distribuição e clearance, conforme demonstrados por Karunajeewa e colaboradores (2010) em estudo realizado com mulheres grávidas e não grávidas em Papua Nova Guiné. Já Obua et al (2008) demonstraram influência da idade na farmacocinética da cloroquina em crianças Ugandesas com malária, os quais são proeminentes nas mais jovens e caracterizadas pelo aumento do clearance e redução do volume de distribuição do fármaco, o alterou, de forma significativa, o desfecho dos casos nesta faixa etária.

Já a etnia, a deficiência da enzima Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD), responsável pela proteção de eritrócitos dos danos oxidativos, e o estado nutricional não influenciam de forma significativa os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina (CHUKANCHITIPAT e NA-BANGCHANG 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estimar a dose administrada e os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina, associando-os a idade e ao sexo de indivíduos com malária por *P. vivax* residentes na Amazônia brasileira.

3.2 Específicos

- Descrever o perfil sócio demográfico dos participantes do estudo;
- Avaliar à admissão no estudo a parasitemia, temperatura axilar, peso corporal, altura, hematócrito, hemoglobina e o número de plaquetas;
- Acompanhar o tempo de clareamento da parasitemia e da febre;
- Determinar a dose administrada, em mg/kg, de todos os pacientes incluídos no estudo;
- Estimar a diferença entre a dose requerida e aquela administrada em crianças de acordo com a área da superfície corporal;
- Avaliar a exposição através da mensuração das concentrações sanguíneas de cloroquina e desetilcloroquina dos pacientes incluídos no estudo por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE);
- Determinar por análise não compartimental os seguintes parâmetros farmacocinéticos da cloroquina: área sob a curva até o D28 (AUC_{0-28}), área sob a curva extrapolada até o infinito ($AUC_{0-\infty}$), meia vida terminal ($T_{1/2}$), clearance (CL), volume de distribuição (Vd), constante da velocidade de eliminação (K_{el}), concentração máxima (C_{max}), tempo médio de residência (TMR);
- Avaliar influência da idade e do sexo na farmacocinética da cloroquina.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará sob o número: 2.770.805/2018 e CAAE 91170718.1.0000.0018. Os riscos foram mínimos e se relacionaram: 1- ao sigilo do paciente, dos quais foram adotadas todas as precauções possíveis com identificação alfanumérica das amostras biológicas dos participantes da pesquisa. Destaca-se a baixa probabilidade do vazamento de suas informações; 2- a coleta das amostras biológicas, quando foram seguidas as medidas recomendadas de biossegurança tanto para o paciente, quanto para o pesquisador recomendados pelo Ministério da Saúde, como a assepsia do local da coleta e o uso de EPI's (Equipamentos de Proteção Individual) como luvas, máscara e jaleco, contudo o aparecimento de hematomas no local da coleta pode ter ocorrido em caráter temporário. Os benefícios foram o fornecimento de informações relevantes para o conhecimento da farmacocinética da cloroquina no tratamento da malária causada por *P. vivax* na região da Amazônia Brasileira, assim como, conhecer as doses administradas a cada faixa etária, a fim de ajustar as doses administradas e otimizar o tratamento nessa população (ANEXO A).

4.2 Casuística

4.2.1 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no município de Anajás, Estado do Pará, mesorregião do Marajó, situado nas seguintes coordenadas geográficas: 00°59'21" Sul e 49° 56'

24" Oeste de Greenwich. Possui área estimada de 6.913,640 Km² e população de 29.277 habitantes (IBGE, 2019).

Na região ocorrem duas estações climáticas bem definidas, o verão e o inverno amazônico, a primeira caracteriza-se pela diminuição de chuvas no período de junho a novembro e a segunda com aumento das chuvas no período de dezembro a maio. A precipitação média anual é de 1.800 a 3.000 mm. As temperaturas variam ao longo do ano entre 22 °C a 33 °C. A umidade relativa anual média é de 80-90%. Apesar do município está situado na Ilha do Marajó, um importante polo turístico, a maioria da população vive abaixo da linha da pobreza e o índice de desenvolvimento humano (IDH) é considerado muito baixo (0,484) (IBGE, 2019). As atividades econômicas predominantes são a pesca, as práticas agrícolas em pequenas propriedades rurais e a extração de madeira.

As determinações de cloroquina para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos foram realizadas no Laboratório de Toxicologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), situado na cidade de Belém no Estado do Pará.

4.2.2 TIPO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico longitudinal de coorte realizado no período de janeiro/2016 a dezembro/2018, com indivíduos de ambos os sexos e de diferentes faixas etárias com malária não complicada causada por *P. vivax*, dos quais foram coletadas amostras de sangue total antes, durante e após o tratamento com cloroquina. Foram selecionados aleatoriamente dentre aqueles que procuraram por demanda espontânea a Unidade de Saúde do Município de Anajás com sinais e sintomas sugestivos de malária, posteriormente confirmada pelo exame da gosta espessa. Os desfechos do estudo foram a dose administrada e as concentrações sanguíneas de cloroquina e desetilcloroquina.

4.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A seleção dos pacientes para inclusão no estudo foi realizada na Unidade Básica de Saúde de Anajás por profissional habilitado no diagnóstico e tratamento da doença. Foram incluídos aqueles com diagnóstico positivo pelo exame da gota espessa para mono infecção por *P. vivax*, de ambos os sexos, com idade entre 2 a 59 anos, com capacidade de ingerir os medicamentos e que aceitaram e autorizaram a participação no estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) os maiores de 18 anos e o TALE (Termo de aceite livre e esclarecido), os menores de 18 anos (ANEXO B e C, respectivamente).

Os critérios de exclusão foram a presença de síndrome febril não oriunda da infecção pelo *Plasmodium*, aqueles que fizeram uso de antimaláricos nas oito semanas anteriores a inclusão no estudo, os que apresentaram quadro de malária severa ou agravamento no decorrer do tratamento (anemia, febre elevada e persistente, alteração do nível de consciência, manifestações renais ou pulmonares), casos de infecção mista, deficiência relatada de G6PD, grávidas ou suspeita de gravidez, comorbidades, os que relataram alergia ou outras reações adversas à primaquina ou à cloroquina e aqueles que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2.4 TAMANHO AMOSTRAL

Em relação ao tamanho amostral para determinação dos parâmetros farmacocinéticos foi pressuposto que a diferença superior a 30% nos valores dos parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em relação àqueles reportados em pacientes com resposta terapêutica adequada, isto é com parasitemia assexuada negativa ao final de 43 dias do início da administração dos fármacos, sugere alteração da exposição a cloroquina, o que pode influenciar o resultado do tratamento ou a taxa de incidência de reações adversa dose-dependentes, requerendo adequação do esquema terapêutico. Baseando-se nos parâmetros

farmacocinéticos derivados de outros grupos populacionais, um poder de 0.8 e 0.05 para rejeição da hipótese da nulidade, estima-se a participação mínima de 12 pacientes para detectar 30% de alteração nos parâmetros farmacocinéticos da cloroquina (GUSTAFSSON et al, 1983). Já em relação a avaliação da exposição, o tamanho amostral correspondeu aquele que foram incluídos no estudo por demanda espontânea.

4.2.5 TRATAMENTO E SEGUIMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL

Os pacientes incluídos no estudo foram tratados com cloroquina e primaquina disponibilizadas pelo SUS. Foi adotado o esquema curto de tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde, com doses adequadas a idade de cada paciente (QUADRO 1, pg. 23). A administração dos medicamentos foi supervisionada, assim como, vômitos em até 30 minutos após ingestão dos fármacos e outras reações adversas foram monitoradas durante o tratamento. Na admissão ao estudo (D0), os pacientes responderam a um questionário contendo informações sociais, clínicas e laboratoriais. Além disso, foram obtidos o peso, a altura e coletado sangue para determinação de hematócrito, hemoglobina, contagem de plaquetas e mensuração dos níveis de cloroquina.

Seguindo as recomendações da OMS para vigilância de eficácia terapêutica e resistência a medicamentos antimaláricos, os pacientes foram convidados a retornar a unidade de saúde nos dias seguintes após início do tratamento em D1, D2, D3, D7, D14, D21 e D28, para avaliação clínica (sinais e sintomas) e coleta de sangue para contagem de parasitas. Os desfechos clínico e parasitológico seguiram os critérios adotados pela OMS (WHO, 2009).

4.3 Procedimentos

4.3.1 DIAGNÓSTICO DA MALÁRIA E DETERMINAÇÃO DA PARASITEMIA

O diagnóstico de infecção pelo *P. vivax* foi realizado pelo exame da gota espessa, mediante punção da polpa digital do dedo indicador, previamente higienizado com álcool a 70%, com lanceta estéril. O sangue foi disposto de forma concêntrica em lâminas identificadas e a seguir coradas pela técnica de Giemsa (pH 7,2). A parasitemia foi determinada a partir da avaliação semiquantitativa do número de parasitas por campo microscópico examinado, conforme apresentado no quadro 3 (MS, 2009).

Quadro 4 - Estimativa da parasitemia a partir da avaliação semiquantitativa.

PARASITOS POR CAMPO	CRUZES	PARASITOS/mm ³
40 a 60/100	+/2	200 – 300
1	+	301 – 500
2 – 20	++	501 – 10.000
21 – 200	+++	10.001 – 100.000
+ 200	++++	100.000 ou mais

Fonte: MS, 2009

4.3.2 QUESTIONÁRIOS SOCIAL E CLÍNICO

Os questionários continham informações referentes a identificação do paciente (nome, idade, local de residência, peso, altura, sexo), dados epidemiológicos (história da doença – relato de mais de um episódio de malária), clínicos (tempo de clareamento da febre) e laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, plaquetas e parasitemia a admissão) (APÊNDICE A).

4.3.3 DETERMINAÇÃO DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS: PESO, ALTURA e ÁREA DA SUPERFÍCIE CORPÓREA (ASC)

O peso de cada paciente foi aferido em balança digital calibrada (SECA®), com capacidade de 180 kg e precisão de 100g. A altura foi estimada com um estadiômetro (Altorexata®), com precisão de 1mm.

A ASC foi estimada em crianças acima de 10Kg pela fórmula de Boyd (ORIMADEGUN e OMISANJO, 2014):

$$ASC \text{ m}^2 = 0.0003207 \times \text{altura (cm)} \times 0.3 \times \text{peso (g)} - [0.0188 \times \log (\text{peso})]$$

Com base em critérios fisiológicos, foi adotado no presente estudo a classificação etária dos pacientes constante do quadro 5.

Quadro 5 - Classificação da faixa etária adotada no estudo de acordo com Manual de Tratamento em malária do MS.

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	CLASSIFICAÇÃO
2- 8	Crianças jovens
9-11	Crianças
12-14	Adolescentes
≥15	Adultos

Fonte: Adaptado de MS, 2010.

4.3.4 ESTIMATIVA DA DOSE ADMINISTRADA DE CLOROQUINA

As doses de cloroquina usadas pelos pacientes de diferentes faixas etárias foram determinadas de acordo com a quantidade de fármaco administrado por quilo de peso corporal (mg/kg). Além disso, foi determinada nas crianças a diferença entre a dose requerida e aquela administrada com base na ASC. A dose total de cloroquina administrada baseada na ASC (mg/m²) foi calculada usando a fórmula (ASC X dose administrada de cloroquina segundo MS). Já a dose requerida de

cloroquina foi determinada usando a equação $(ASC/1.73) \times$ dose total de um indivíduo adulto (1500mg) (ORIMADEGUN e OMISANJO, 2014).

Foi considerada subdosagem de cloroquina quando a quantidade de fármaco administrada por quilo de peso corporal foi inferior a 25mg/kg, bem como, quando a dose total requerida, baseada na ASC, foi inferior a dose administrada.

4.3.5 COLETA DE SANGUE PARA DETERMINAÇÃO DE CLOROQUINA E DESETILCLOROQUINA

As amostras de sangue total foram coletadas de cada paciente por punção digital com auxílio de lanceta estéril e transferida em volume de 100 μ l para papel de filtro Whatman 02, em círculos concêntricos, seca à temperatura ambiente, identificada e acondicionada individualmente em plástico de polietileno atóxico com fechamento tipo “zip”, o qual foi armazenado à temperatura ambiente por um período de até 3 meses. Para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos da cloroquina por modelagem não compartimental foram coletadas amostras de sangue em t 0, e a seguir, nos dias 3 (t 72h), 7 (t 168h), 14 (t 336) e 28 (t 672h). As concentrações de cloroquina e desetilcloroquina mensuradas no dia 7 (t168 h) foram usadas para estimar a exposição ao fármaco (WHO, 2011).

4.3.6 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE CLOROQUINA E DE DESETILCLOROQUINA

A cloroquina e a desetilcloroquina foram determinadas por CLAE, seguindo procedimentos previamente revalidados no Laboratório de Toxicologia da UFPA, de acordo com o proposto por Dua et al (1999), utilizando-se os seguintes materiais, equipamentos e métodos:

- Materiais reagentes e solventes: água ultrapura, álcool etílico a 70%, éter metil-terc-butílico, acetonitrila grau CLAE, metanol grau CLAE, ácido clorídrico

p.a., hidróxido de sódio p.a., ácido fosfórico p.a., quinidina p.a., trietilamina p.a., cloroquina p.a. e desetilcloroquina p.a.;

- Equipamentos: sistema *Aquapur AQ 0010*, homogeneizador BHS-300, *Benfer®*, banho de ultra-som Q-335D, *Quimis*, vortex Q-22ob1, *Quimis®*, centrífuga 2K15, *Sigma Laborzentrifugen*, cromatógrafo líquido de alta eficiência Flexar (Perkin Elmer, USA), composto por bomba quaternária, injetor manual reodyne (Modelo 772i), com loop de 20uL, forno de coluna, detector de Arranjo de diodo (PDA), coluna de fase reversa (X-Terra): RP- 8, 15cm, 5µm e 4.6 mm de diâmetro interno (Waters, Saint Quentin-en-Y velines, France); pré-coluna: 2.1x 10mm, sistema de integração de dados chromera 3.01.

- Método de separação do sangue total do papel de filtro: os spots de sangue adsorvidos em papel de filtro foram cortados com tesoura inox em pequenos pedaços uniformes e transferidos para tubos de polietileno com capacidade de 10 mL, adicionou-se 1,5 mL de ácido clorídrico 0,1N e agitou-se por 20 min em homogeneizador. Em seguida, submeteu-se ao banho de ultra-som por 60 min. Os fragmentos de papel foram descartados, com auxílio de bastão de vidro.

- Método de extração dos analitos de interesse: os fármacos foram extraídos do meio ácido a partir da neutralização com 0,5 ml de hidróxido de sódio 2M, seguido da adição de 100 µl de quinidina (1µg/ml), como padrão interno, e 6 ml de éter metil terc-butílico. Os tubos foram agitados em vórtex, por 15 min e centrifugados a 2000 rpm à 25°C por 15 min. A camada orgânica foi evaporada em banho de água a 60 °C.

- Método de identificação e quantificação dos analitos por CLAE: o resíduo da extração foi dissolvido em metanol e injetado no cromatógrafo em volume de 50uL, com auxílio de seringa Hamilton ®. A fase móvel foi composta por acetonitrila e solução aquosa de trietilamina à 0,1% (30:70), em pH 3,5, ajustado com ácido fosfórico a 50 %, eluída em fluxo de 1,2 ml/min. O comprimento de onda de detecção foi 254 nm.

4.3.7 ESTIMATIVA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

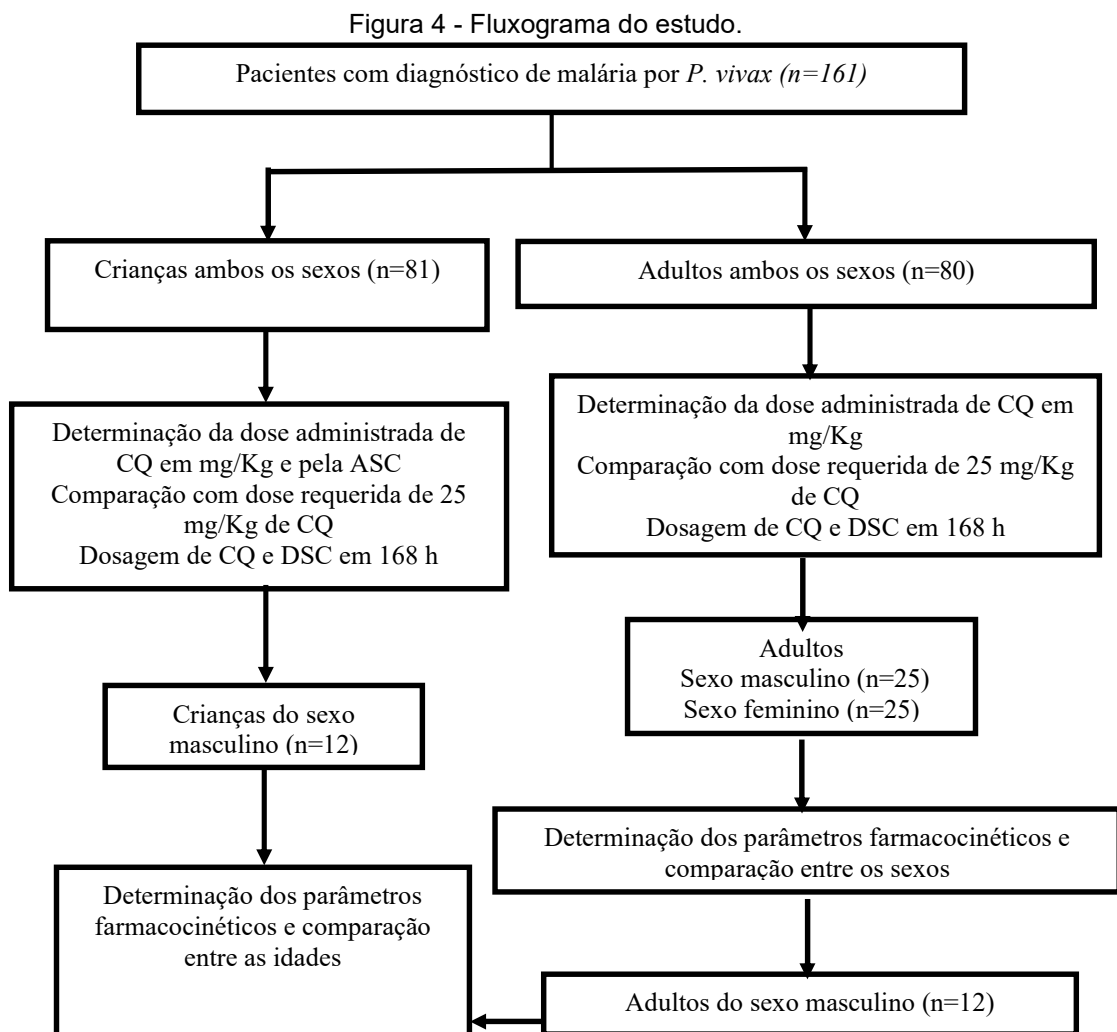
Os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina foram calculados para cada um dos pacientes e a seguir expressos como mediana e intervalo, através de modelo não-compartimental, plotando-se em um gráfico as concentrações de cloroquina, log transformadas, mensuradas em diferentes tempos. Foram determinados os seguintes parâmetros: constante da velocidade de eliminação (K_{el}), volume de distribuição (V_d), clearance total (CL), área sob a curva até o momento da última amostragem (AUC_{0-28}) com extensão para o infinito ($AUC_{0-\infty}$), meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$), concentração máxima (C_{max}), e o tempo médio de residência ($TMR_{0-\infty}$). A biodisponibilidade oral (f) para derivação dos diferentes parâmetros foi de 0.9.

4.4 Análise estatística dos dados

Os dados estão apresentados como mediana (intervalo ou percentis), frequência de ocorrência ou em percentagem. A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Lilliefors. A comparação das variáveis categóricas foi realizada pelo teste do qui-quadrado (X^2). A comparação das concentrações de cloroquina e de desetilcloroquina entre as diferentes faixas etárias foi realizada pelo teste H de Kruskal - Wallis. Os parâmetros farmacocinéticos derivados do modelo não-compartimental foram comparados entre os sexos e entre as faixas etárias pelo teste U de Mann Whitney. O nível de significância aceito foi de 5%. As análises descritivas e as diversas comparações entre variáveis foram realizadas no software Statistica v. 7,0 (StatSoft Inc. 2004, Tulsa, OK, USA). Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados no software STATA v.14,0 (StataCorp LLC, Texas-US).

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 161 pacientes com diagnóstico de malária por *P. vivax*. Destes, 81 crianças e 80 adultos de ambos os sexos. Todos os pacientes receberam as doses de cloroquina previstas de acordo com o guia de tratamento da malária do MS. A exposição ao fármaco foi avaliada em 168 h do início do tratamento. A influência do sexo foi avaliada pela comparação dos parâmetros farmacocinéticos em 25 adultos masculinos e 25 femininos aleatoriamente selecionados dentre os pacientes incluídos no estudo. De modo semelhante, a influência da idade foi avaliada pela comparação dos parâmetros obtidos em 12 crianças do sexo masculino entre 9-11 anos e 12 adultos do sexo masculino, conforme (FIGURA 4).



5.1 Características basais dos participantes do estudo

As características basais à admissão no estudo de todos os pacientes estão apresentadas na Tabela 1. A mediana da idade das crianças foi 9 (2-14) anos, e dos adultos foi 28 (15-56) anos. Não foram reportados vômitos, diarreia ou outras reações adversas no decorrer do tratamento nas faixas etárias estudadas. Todos os pacientes apresentaram parasitemia negativa ao final do seguimento clínico e laboratorial de 28 dias.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes incluídos no estudo

Característica	2-3 (n=22)	4-8 (n=18)	9-11 (n=19)	12-14 (n=22)	>15 (n=80)
Peso, kg ^a	12,6 (11,5-13,8)	19,4 (16,4-21,8)	33 (31-36)	46 (40-52)	64 (44-92)
ASC, m ² ^a	0,57 (0,54-0,60)	0,79 (0,70-0,86)	1,13 (1,09-1,2)	1,4 (1,29-1,5)	Nd
Parasitemia na admissão ^b	4420 (3,64)	3637 (2,68)	1639 (3,39)	3528 (5,92)	1215 (3,52)
Parasitemia em 72 h ^b	81,44 (52-320)	15 (10-32)	0	0	72 (2,91)
Tempo de clareamento dos parasitas, horas	60 (24-96)	48 (24-72)	48 (24-60)	48 (24-60)	60 (36-96)
História de malária, mais de um episódio, %	60	80	90	90	100
Febre a admissão, %	92	85	90	80	80
Tempo de clareamento da febre, horas	24 (12-48)	24 (12-60)	24 (12-60)	24 (12-60)	36 (12-60)
Hemoglobina, g/dl ^a	11,8 (10,9- 12,5)	12,1 (11-13,5)	12,6 (11,1-12,8)	13,4 (12,1-14,5)	13,2 (12-14)
Hematócrito, % ^a	34 (29-37)	36 (29-38)	36 (29-39)	38 (31-40)	38 (34-42)
Plaquetas, mm ³ X1000 ^a	212 (190-280)	235 (160-270)	242 (185-310)	260 (195-320)	280 (210-340)

Nd = não determinado

a= resultados expressos em mediana e intervalo

b= nº de parasitas por mm³ de sangue, resultados expressos em média geométrica e desvio padrão

5.2 Doses administradas de cloroquina

As doses totais de cloroquina administradas as crianças, em mg/kg, apresentaram distribuição normal ($p = 0,2003$) e variaram de 20,2 a 28,9 mg/kg. A percentagem de pacientes com dose total inferior a 25 mg/kg variou de 29,4 a 63,6% ($\chi^2 = 14,3$; $p = 0,0024$) nas diferentes faixas etárias infantis. A dose administrada baseada na ASC variou de 387 a 950 mg/m². As doses totais de cloroquina administradas baseadas na ASC aumentaram com a idade e foram significativamente diferentes entre os grupos etários ($H = 57,3$; $p < 0,0001$). Além disso, não apresentaram distribuição normal ($p < 0,05$). A dose total de cloroquina requerida baseada na ASC variou de 470 a 1300 mg/m². As doses requeridas foram similares àquelas administradas na faixa etária de 2-3 anos, ($U = 193$; $p = 0,2549$), entretanto, inferiores nas faixas etárias de 4-8 anos ($U = 64$; $p = 0,007$), 9-11 anos ($U = 32$; $p < 0,001$) e de 12-14 anos $U = 18$; $p < 0,0001$).

Nos adultos, as doses totais de cloroquina administradas, em mg/kg, não apresentaram distribuição normal ($p = 0,0085$) e variaram de 16,3 a 34,09 mg/kg. A percentagem de pacientes com dose inferior a 25 mg/kg foi 59%. Ressalte-se que o ajuste de dose pela área superficial total não foi realizado em adultos.

As crianças que receberam dose total igual ou superior a 25 mg/kg apresentaram parasitemia assexuada negativa ao final da administração de cloroquina, enquanto 30% daquelas que receberam doses inferiores a 25 mg/kg, apresentaram parasitemia positiva ao final do uso de cloroquina. Nestes pacientes, as médias geométricas e os intervalos da parasitemia após o término do tratamento foram de 81,4 (52-320) e 15 (10-32) parasitas/mm³ nos grupos etários de 2-3 e 4-8 anos, respectivamente. O total de 21,4% dos pacientes adultos apresentou parasitemia positiva ao final do tratamento com cloroquina, destes 50% receberam doses inferiores a 25 mg/kg. A média geométrica da parasitemia foi 72 (10-350) parasitas/mm³.

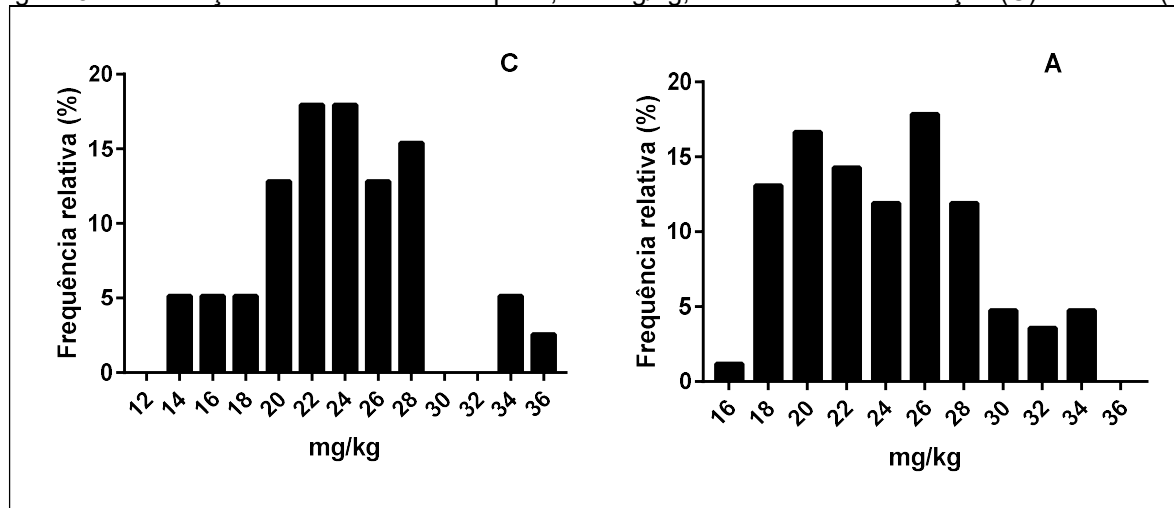
Na tabela 02 estão apresentadas as doses administradas nas diferentes faixas etárias e na figura 5 a distribuição de doses, em mg/kg, em crianças e adultos.

Tabela 2 - Doses de cloroquina administradas as diversas faixas etárias.

Faixa etária (anos)	N	Dose administrada (mg)	Dose administrada (mg/kg) *	Dose abaixo de 25mg/kg, (%)	Dose requerida (mg/m ²) *	Dose administrada (mg/m ²) *
2-3	22	300	23,7 (22,1-26)	63,6	502 (470-526)	517 (492-552)
4-8	18	450	23,5 (20,5-27,4)	56,25	688 (610-750)	566 (387-766)
9-11	19	900	26,7 (24,1-28,9)	29,4	975 (911-1039)	736 (690-805)
12-14	22	1150	22,8 (20,2-26,18)	61,9	1226 (1121-1300)	917 (812-950)
> 15	80	1500	23,44 (16,3-34,09)	59	Nd	Nd

* expressa como mediana e percentis 25 e 75

Figura 5 - Distribuição das doses de cloroquina, em mg/kg, administradas a crianças (C) e adultos (A)

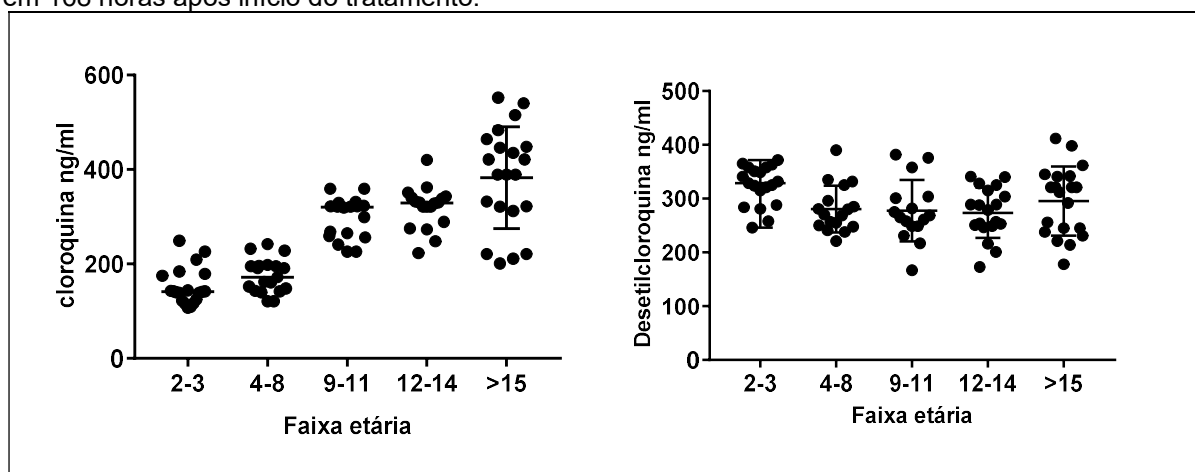


5.3 Avaliação da exposição à cloroquina

As concentrações de cloroquina mensuradas nas amostras coletadas 168 (163-169) horas após o início do tratamento variaram de 107 a 440 ng/ml nas crianças, e a mediana aumentou significativamente entre as faixas etárias ($H = 22,8$; $p < 0,001$). Em relação à desetilcloroquina, as concentrações sanguíneas variaram de 167 a 412 ng/ml, e a mediana foi similar entre os grupos etários ($H = 3,74$; $p = 0,2905$). Nos pacientes adultos, as concentrações de cloroquina variaram de 201 a

582 ng/ml e de desetilcloroquina de 178 a 482 ng /ml. Na figura 6 estão apresentadas as concentrações de cloroquina e desetilcloroquina nas diversas faixas etárias, expressas em mediana e percentis.

Figura 6 - Concentrações sanguíneas de cloroquina e desetilcloroquina nas diferentes faixas etárias em 168 horas após início do tratamento.



Nota: As barras horizontais representam a mediana e os quartis 25 e 75.

5.4 Parâmetros farmacocinéticos da cloroquina

5.4.1 INFLUÊNCIA DO SEXO

As concentrações de cloroquina mensuradas em diferentes intervalos de tempo em adultos de ambos os sexos estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 - Concentrações sanguíneas de cloroquina, em ng/ml, em pacientes adultos segundo o sexo, em diferentes intervalos de tempo.

Tempo ^a	Homens ^b n=25	Mulheres ^b n=25	P valor ^c
0	0	0	-
24	285 (75-737)	256 (245-642)	NS
72	1094 (286-1988)	1009 (295-793)	NS
168	525 (121-774)	507 (296-794)	NS
336	190 (121-349)	201 (137-285)	NS
672	66 (31-107)	69 (22-107)	NS

a=tempo em horas

b=resultados expressos em mediana e percentis

c=calculado pelo teste U de Mann-Whitney

Os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina derivados dos dados apresentados na tabela 3, ajustados pelo peso dos pacientes, empregando-se modelo não-compartimental estão apresentados na tabela 4. A comparação entre os sexos não apresentou diferença significativa. Entretanto, os parâmetros $T_{1/2}$, AUC_{0-28} , $AUC_{0-\infty}$ e o V_d foram discretamente inferiores nas mulheres e a C_{\max} , superior neste grupo.

Tabela 4 - Parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em pacientes adultos do sexo masculino e feminino obtidos em modelo não compartimental.

Parâmetro	Homens (n=25) Md*	Mulher (n=25) Md*	P
Kel (L/h)	0,0036 (0,0016-0,0060)	0,0040 (0,0028-0,0064)	NS
$T_{1/2}$ (d)	7,9 (5,8-17,1)	7,16 (4,45-10,08)	NS
C_{\max} (ng/mL)	980 (424-2081)	1008 (530-2130)	NS
AUC_{0-28} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	221 (158-284)	219 (167-313)	NS
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	245 (171-342)	240 (179-333)	NS
$TMR_{0-\infty}$ (h)	290 (194-568)	261 (173-355)	NS
V_d (L)	1740 (990-2100)	1590 (920-2310)	NS
CL (L/h)	6,11 (4,3-8,7)	6,22 (4,4-8,3)	NS

P = U de Mann-Whitney

NS = Não significativa ao nível de $p < 0,05$

Kel = constante de eliminação

$T_{1/2}$ = meia vida

C_{\max} = concentração máxima

AUC_{0-28} = área sob a curva até 28 dias

$AUC_{0-\infty}$ = extrapolação da área sob a curva até o infinito

$TMR_{0-\infty}$ = tempo médio de residência

V_d = volume de distribuição

CL = Clearance

*resultados expressos como mediana e percentis 25 e 75

5.4.2 INFLUÊNCIA DA IDADE

As concentrações de cloroquina mensuradas em diferentes intervalos de tempo em indivíduos do sexo masculino de diferentes faixas etárias estão apresentadas na tabela 5.

Tabela 5 - Concentrações sanguíneas de cloroquina, em ng/ml, em pacientes do sexo masculino, segundo a idade, em diferentes intervalos de tempo.

Tempo ^a	Crianças 9-11 anos ^b n=12	Adultos ^b n=12	P valor ^c
0	0	0	-
24	654 (71-937)	340 (75-662)	0,006
72	1112 (723-1936)	950 (360-1074)	NS
168	434 (316-648)	538 (303-774)	NS
336	124 (90-283)	203 (159-269)	NS
672	74 (36-118)	75 (38-132)	NS

a=tempo em horas

b=resultados expressos em mediana e percentis

c=calculado pelo teste U de Mann-Whitney

Os parâmetros farmacocinéticos derivados da tabela 5, ajustados pelos pesos dos pacientes, empregando-se modelagem não compartimental estão apresentados na Tabela 6. Assim como, a curva concentração plasmática X tempo em adultos e crianças do sexo masculino está apresentada na Figura 7.

Tabela 6 - Parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em pacientes adultos e crianças obtidos em modelo não compartimental.

Parâmetro	Adultos (n=12) Md*	Crianças (n=12) Md*	P
Kel (L/h)	0,0040 (0,002-0,006)	0,0040 (0,0027-0,0052)	NS
T _{1/2} (d)	7,16 (5,87-17,1)	7,04 (5,45-10,37)	NS
C _{max} (ng/mL)	1039 (740-2082)	1112 (723-2086)	NS
AUC ₀₋₂₈ (µg/ml*h)	217 (170-283)	186,5 (140-326)	NS
AUC _{0-∞} (µg/ml*h)	248 (194-303)	207,5 (173-342)	NS
TMR _{0-∞} (h)	274 (174-568)	231 (164-407)	NS
Vd (L)	1580 (1040 -2680)	1010 (520-1770)	0,0068
CL (L/h)	6,03 (4,9-7,6)	4,3 (2,6-5,1)	<0,0001

P = U de Mann-Whitney

NS = Não significante ao nível de p<0,05

Kel = constante de eliminação

T_{1/2} = meia vida

C_{max} = concentração máxima

AUC₀₋₂₈ = área sob a curva até 28 dias

AUC_{0-∞}= extrapolação da área sob a curva até o infinito

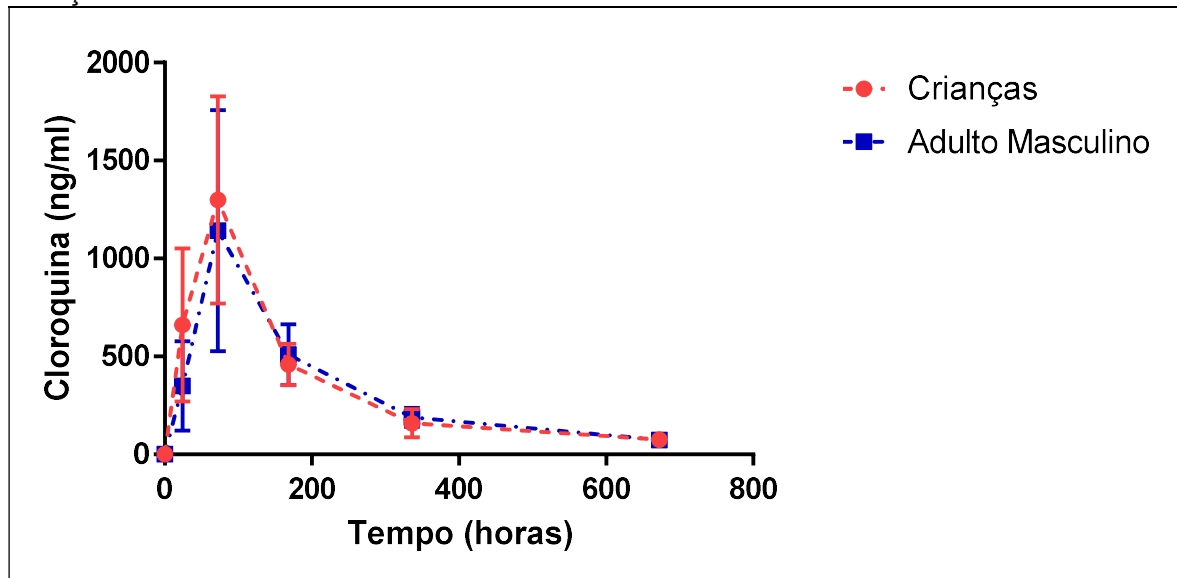
TMR_{0-∞}= tempo médio de residência

Vd = volume de distribuição

CL = Clearance

*resultados expressos como mediana e percentis 25 e 75

Figura 7 - Curva tempo (horas) X concentração sanguínea de cloroquina (ng/ml) de pacientes adultos e crianças



6 DISCUSSÃO

Apesar dos esforços empreendidos nos últimos anos para o controle da malária no Brasil, o número de casos ainda é elevado, o que lhe confere o papel de importante problema de saúde pública. Dentre as estratégias para redução dos casos, visando sua eliminação, se destacam o controle vetorial, a busca ativa por portadores assintomáticos, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, o que também colabora para interrupção da cadeia de transmissão da doença (MS, 2017).

Estudos que avaliem a efetividade de esquemas terapêuticos são essenciais, pois contribuem para o controle da malária nas diferentes áreas endêmicas (WHO, 2011). No presente estudo investigou-se a exposição do parasita à cloroquina através das determinações das doses administradas em diferentes faixas etárias, das concentrações sanguíneas do fármaco e de seu principal metabólito medidas no estado de equilíbrio e da estimativa dos parâmetros farmacocinéticos.

O perfil dos pacientes incluídos no estudo foi condizente com relatos prévios da epidemiologia da doença na região amazônica, onde a malária afeta indivíduos de todas as faixas etárias, mas predomina entre adultos jovens, os quais devido ao estilo de vida e do papel que desempenham na sociedade, constituem a parcela da população mais exposta ao anofelino. Os relatos de episódios anteriores da doença são comuns em pacientes residentes nesta área endêmica, e de relevância epidemiológica, pois conferem imunidade parcial à infecção, e em consequência baixa parasitemia acompanhada de sinais e sintomas brandos, e até mesmo ausentes, como nos portadores assintomáticos, os quais representam um dos principais desafios para eliminação da malária (GOMES et al, 2015; BARATA, 1995).

A baixa parasitemia também pode ter sido responsável pelas alterações hematológicas discretas, pois o hematócrito, a hemoglobina e a contagem das plaquetas dos pacientes do estudo se assemelharam àquelas de indivíduos saudáveis em cada faixa etária analisada (AZEVEDO, 2014; BARATA, 1995). É importante destacar que a média geométrica da parasitemia foi inversamente proporcional à idade, o que se deve, provavelmente, à reduzida imunidade parcial à doença nas faixas etárias mais jovens, as quais são consideradas grupos de risco

para agravamento da infecção (WHO, 2018). Além disso, os parâmetros hematológicos também foram menores nesta faixa etária.

Na Amazônia brasileira, a falha terapêutica à associação cloroquina e primaquina é estimada entre 1 a 5% dos casos tratados de *P. vivax* (GONÇALVES, CRAVO E FERREIRA, 2014; MARQUES et al, 2013). Acredita-se que recorrência parasitária até 28 dias após início de tratamento relaciona-se a falha terapêutica da cloroquina, e após este período, ao relapso dos hipnozoítas pela ineficácia da PQ, pois o padrão de relapso das cepas circulantes no Brasil é cerca de três meses, entretanto, casos de recorrência precoce e tardia já foram relatados nesta área (WHO, 2011; BAIRD, 2004).

No estudo, não houve recorrência parasitária precoce, indicando que a cloroquina permanece efetiva como esquizotocida sanguíneo na área de estudo, o que foi corroborado pelo tempo de clareamento dos parasitas do sangue periférico, que foi semelhante àqueles relatados em outras regiões endêmicas nas quais o fármaco é usado com sucesso no tratamento do *P. vivax*. (KROTOSKI, 2016; BAIRD, 2016; OLLIARO, 2016).

Não foram reportadas reações adversas associadas ao uso de cloroquina como prurido, náuseas, vômitos ou diarreia, que justificassem a interrupção do tratamento ou a administração de outra dose, corroborando o fato que a medicação é bem tolerada nas doses terapêuticas usuais (WHO, 2015b).

Na avaliação das doses administradas, estimada em mg/kg, observou-se que elevada proporção de pacientes recebeu doses inferiores a 25 mg/kg, com os maiores valores nas faixas etárias de 2-3 anos, 12-14 anos e > 15 anos. Nas crianças e adolescentes este achado foi corroborado pela distribuição normal das doses administradas, expressas em mg/kg.

Quando a dose do fármaco foi baseada na ASC, observou-se sub dosagem em pacientes com idade entre 4 a 14 anos. Contudo, na faixa etária entre 2-3 anos os resultados foram opostos, o que pode ser justificado pela proximidade da mediana do peso 12.6 (11.5 a 13.8) Kg ao limite de 10 Kg recomendado para determinação da dose baseada neste índice antropométrico (SHI, 2010; LACK e STUART-TAYLOR, 1997).

Portanto, pode-se inferir que o uso da ASC para estimar as doses de cloroquina é aplicável às crianças ≥ 4 anos, já naquelas com idade inferior, as doses devem ser ajustadas em mg/kg.

Nos pacientes adultos também foi observada uma elevada proporção recebendo doses inferiores a 25 mg/kg. A ausência de normalidade na distribuição das doses, expressas em mg/kg, não representou maior frequência relativa de doses próximas a recomendada, pois duas frequências relativas de doses predominaram, 26 mg/kg e 20 mg/kg.

O uso de sub doses de cloroquina em todas as faixas etárias é preocupante, pois aumenta o risco de exposição a concentrações sub terapêuticas do fármaco, contribuindo para o aumento do tempo de clareamento dos parasitas, assim como, para recorrência precoce e emergência de resistência (URSING et al, 2014; GONÇALVES, CRAVO E FERREIRA, 2014).

No presente estudo, observou-se que entre 11,2 a 30% de pacientes que receberam sub doses apresentaram parasitemia positiva ao final do tratamento, indicando aumento do tempo de clareamento dos parasitas, o que corroborou o estudo de Siqueira et al (2014), os quais mostraram que a sub dosagem de cloroquina aumentou o tempo de clareamento do *P. vivax* em crianças de 0- 6 meses de idade. Entretanto, não houve falha terapêutica, o que levou Ursing e colaboradores (2014) a recomendarem a revisão da dose preconizada pela OMS de 25 mg/kg. Contudo, é necessário investigar se a sub dosagem de cloroquina é responsável por falhas terapêuticas precoces nesta região, assim como, recomendar adequações do Manual de Terapêutica de Malária referentes às doses a serem administradas as crianças.

As concentrações sanguíneas de cloroquina e de desetilcloroquina no estado de equilíbrio, isto é, cerca de 168 horas após início do tratamento, se assemelharam àquelas relatadas em outros grupos populacionais com regime terapêutico e faixa etária semelhante ao presente estudo e que apresentaram desfecho favorável, sugerindo que os pacientes apresentaram exposição adequada ao fármaco (KOFOED et al, 2007; HOLUND et al, 2016; DUCHARME e FARINOTTI, 1996).

Houve variação significativa das concentrações sanguíneas de cloroquina entre as faixas etárias infantis avaliadas, com os menores valores na idade de 2-3 anos e os maiores entre 12-14 anos, estes últimos se assemelharam aqueles

encontrados nos pacientes adultos. Este achado pode ser justificado tanto pela maior proporção de crianças que receberam sub doses pertencer à faixa etária de 2-3 anos, quanto pelo maior clareamento do fármaco entre crianças jovens. De fato, Obua e colaboradores (2008) encontraram associação positiva e significativa entre a idade e o clearance de cloroquina na faixa etária de 0-6 anos.

As concentrações sanguíneas de desetilcloroquina foram semelhantes entre as faixas etárias estudadas, inclusive nos adultos, sugerindo provável falta de influência da idade na taxa de formação do metabólito, entretanto, na faixa etária de 2-3 anos, as concentrações de desetilcloroquina foram discretamente mais elevadas, corroborando o maior clareamento do fármaco nesses indivíduos.

Os estudos de farmacocinética da cloroquina na infecção pelo *P. vivax* são escassos, pois a maioria foi realizada em pacientes com *P. falciparum*, assim como, se destinaram a comparar os parâmetros entre voluntários saudáveis e pacientes adultos do sexo masculino de diversas etnias, como caucasianos, africanos e asiáticos (CHUKANCHITIPAT e NA-BANGCHANG, 2017). Além disso, a farmacocinética da cloroquina disponibilizada pelo Ministério da Saúde, cujos comprimidos são importados e submetidos a controle de qualidade dos lotes pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ), ainda não foi descrita.

Os parâmetros farmacocinéticos calculados nos adultos e nas crianças por modelagem não compartimental apresentaram valores condizentes àqueles reportados em outros grupos étnicos, demonstrando a adequabilidade do modelo escolhido no estudo. Em adultos, kel , C_{max} , $T_{1/2}$ e AUC_{0-28} situaram-se no intervalo de valores reportados por Na-bangchang e colaboradores (1994) em pacientes tailandeses adultos do sexo masculino com malária vivax. A meia vida do fármaco foi semelhante àquela reportada por Wetstenyn e colaboradores (1995) em caucasianos saudáveis em uso de doses profiláticas de 50 mg/dia, assim como, em adultos nigerianos saudáveis após uso de dose única oral de 600 mg (WALKER et al, 1987) e em africanos adultos após dose intramuscular de 200 mg (ADEROUNMO et al, 1986). O Clearance total e o volume de distribuição foram semelhantes àqueles reportados por Hoglund e colaboradores (2016) em pacientes tailandeses e Birmaneses com malária vivax.

De forma conjunta, estes dados corroboraram a meia vida prolongada da cloroquina, sua ampla distribuição tecidual, a semelhança dos parâmetros cinéticos entre voluntários saudáveis e pacientes com baixa parasitemia e a provável ausência de influência da etnia sobre sua farmacocinética.

O sexo não apresentou influência significativa sobre os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina em adultos com malária vivax, embora, a exposição no sexo feminino tenha sido discretamente inferior àquela do sexo masculino. Lee e colaboradores (2008) ao compararem os parâmetros cinéticos da cloroquina entre mulheres grávidas e não grávidas não encontraram diferença significativa após uso de dose total de 25 mg/kg. Os valores de K_{el} , $C_{máx}$ e $T_{1/2}$ derivados do referido estudo se assemelharam àqueles encontrados nos pacientes do sexo feminino desta casuística. Além disso, o TMR indicou exposição adequada ao fármaco. Os demais parâmetros não foram comparáveis, pois, a metodologia para estimativa foi diferente entre os estudos. Karunajeewa e colaboradores (2010) também compararam a cinética da cloroquina entre mulheres grávidas e não grávidas. As últimas apresentaram valores de K_{el} , $C_{máx}$, $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$ e CL semelhantes aos encontrados neste estudo.

Há poucos relatos da farmacocinética da cloroquina em crianças com *P. vivax* e a maioria destes foram realizadas em crianças de 0-8 anos. Além disso, os parâmetros farmacocinéticos não foram determinados na faixa etária de 9-11, que foi um dos objetivos do presente estudo. A AUC_{0-28} e a $C_{máx}$ em crianças de 24-60 meses com malária falciparum não complicada, em uso de 150 mg do fármaco durante três dias estimados por Obua e colaboradores (2008) corroboraram os achados deste estudo. Além disso, Kadam e colaboradores (2016), ao compararem a farmacocinética da cloroquina em crianças com malária desnutridas ou não, reportaram valores semelhantes ao presente estudo de AUC_{0-28} , $C_{máx}$, $T_{1/2}$ e V_d naquelas sem desnutrição.

A idade influenciou os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina. Nos parâmetros relacionados à fase de absorção e distribuição do fármaco, percebe-se que a $C_{máx}$ foi maior entre crianças, o que pode ser devido a maior velocidade de absorção do fármaco em crianças com malária, quando comparada a adultos e crianças saudáveis (ADELUSI, S.A., DAWODU, A.H. & SALAKO, L.A., 1982).

A menor distribuição do fármaco em crianças pode ser associada a maior parasitemia a admissão quando comparado aos adultos. De fato, a presença do *Plasmodium* na corrente sanguínea acarreta a contração do volume de distribuição de vários antimaláricos (KRISHNA e WHITE, 1996).

Em relação à fase de eliminação, a Kel concordou com o valor de 0,0053 reportado por Adelusi e colaboradores (1982) em crianças nigerianas com *P. vivax*, entretanto a meia vida foi inferior (5,4 dias), quando comparada ao presente estudo. Além disso, o clearance do fármaco corroborou o reportado por Obua e colaboradores (2008) em crianças com malária com dose total de 25 mg/kg do fármaco (2,85 L/h).

Vários estudos reportaram maior clareamento da cloroquina em crianças jovens de 0 a 6 anos, portanto, tem sido sugerido, que crianças com idade inferior a 2 anos utilizem aproximadamente o dobro da dose de cloroquina para alcançar concentrações semelhantes às aquelas encontradas na faixa etária entre 10-14 anos. No presente estudo, o clearance do fármaco foi significativamente inferior nas crianças quando comparado aos adultos, o que pode ser justificado pela diferença da faixa etária de 9-11 anos das crianças incluídas no estudo (ZHAO et al, 2014).

Por fim, a exposição à cloroquina, avaliada pela AUC_{0-28} e TMR, foi discretamente inferior na faixa etária estudada, quando comparada aos adultos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo permitem concluir que:

A doença se distribui em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, com predominância de adultos jovens. A maioria dos residentes em áreas endêmicas apresenta histórico da doença e baixa parasitemia;

O tempo de clareamento dos parasitas e a ausência de recorrência precoce de formas assexuadas sanguíneas sugerem que a cloroquina permanece com eficácia terapêutica nesta área endêmica;

A proporção de pacientes recebendo sub doses de cloroquina foi significativa em todas as faixas etárias;

As concentrações de cloroquina e desetilcloroquina mensuradas 168 horas após início da terapia foram semelhantes às aquelas relatadas em outros grupos populacionais em cada faixa etária que apresentaram desfecho satisfatório dos casos, sugerindo que o regime terapêutico instituído proveu exposição adequada do *P. vivax* à cloroquina nos pacientes adultos;

As concentrações sanguíneas de cloroquina mensuradas 168 horas após o início do tratamento foram baixas entre 2-8 anos, sugerindo um provável aumento do clareamento do fármaco nesta faixa etária;

Os parâmetros farmacocinéticos em pacientes adultos se assemelharam àqueles reportados em outros grupos populacionais, sugerindo que a etnia não influencia na farmacocinética da cloroquina;

O sexo não influenciou os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina, entretanto, a exposição em mulheres foi discretamente inferior à dos homens;

O volume de distribuição e o clearance foram significativamente inferiores em crianças, quando comparado aos adultos.

REFERÊNCIAS

- ABBIATI, R. A. and MANCA, D. Innovations and improvements in pharmacokinetic models based on physiology. **Current drug delivery**. V.14, N.2, p.190-202, 2017.
- ADELUSI, S. A., DAWODU, A. H. and SALAKO, L. A. Kinetics of the uptake and elimination of chloroquine in children with malaria. **Br. J. clin. Pharmacol.** V. 14, p. 483-487, 1982.
- ADEROUNMU, et al. Comparison of the pharmacokinetics of chloroquine after single intravenous and intramuscular administration in healthy Africans. **Br J Clin Pharmacol**. V. 22, N.5, p. 559–564, Nov, 1986.
- ADJEPON-YAMOA, K. K.; et al. Whole-blood single-dose kinetics of chloroquine and desethylchloroquine in Africans. **Therapeutic Drug Monitoring**. V.8, N.2, p. 195-199, Jun, 1986.
- ANSTEY, N. M.; et al. The pathophysiology of vivax malaria. **Trends in Parasitology**. V.25, N.5 , p. 220-227, Abr, 2009.
- ANSTEY, N. M.; et al. Plasmodium vivax: clinical spectrum, risk factors and pathogenesis. **Advances in Parasitology**. V. 80, p. 151–201, 2012.
- AUTINO, B. A.; et al. Epidemiology of malaria in endemic areas. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**. V.4, N.1, Out 2012.
- AZEVEDO, M. R. A. de. **Hematologia básica: Fisiopatologia e diagnóstico Laboratorial**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 5ª Edição, 2014, 430 p.
- BAIRD, J.K. Chloroquine resistance in plasmodium vivax-minireview. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. p. 4075–4083, Nov, 2004.
- BAIRD, J. K.; LEKSANA, B. and MASBAR, S. Diagnosis of resistance to chloroquine by Plasmodium vivax: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 56, p. 621–626, Jun 1997.
- BAIRD, J. K.; et al. Diagnosis and treatment of plasmodium vivax malaria. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 95, p. 35–51, Dez, 2016.
- BARATA, R. C. B. Malaria in Brazil: Trends in the last ten years. **Cadernos de Saúde Pública**., Rio de Janeiro, v.11, n.1, p. 128-136, Jan-Mar, 1995.
- BERGQVIST, Y. and DOMEIJ-NYBERG, B. Distribution of chloroquine and its metabolite desethyl-chloroquine in human blood cells and its implication for the quantitative determination of these compounds in serum and plasma. **J Chromatogr**. V. 14, N. 272, p. 137-48, Jan, 1983.

BEYENE, H. B; et al. Efficacy of chloroquine for the treatment of vivax malaria in northwest Ethiopia. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. V. 11, N. 8, Ago 2016.

BRASIL, P.; et al. Outbreak of human malaria caused by Plasmodium simium in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. **The Lancet**. V. 5, p. 1038-1046, Out 2017.

BOUZOM, F.; et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling tools: how to fit with our needs? **Biopharm Drug Dispos**. V. 33, N. 2, p. 55-71, Jan 2012.

BREIMER, D. D. PK/PD modelling and Beyond: Impact on Drug Development. **Pharmaceutical Research**. V. 25, N. 12, Dez 2008.

CDC (CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **Malaria**, 2018. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/index.html>>. Acesso em: 15.12.2018.

CHENG, Q.; CUNNINGHAM, J. and GATTON, M. L. Systematic Review of Sub-microscopic P. vivax Infections: Prevalence and Determining Factors. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. V. 9, N. 1, p.1-12, Jan 2015.

CHUKANCHITIPAT, K. and NA-BANGCHANG, K. A review of clinical pharmacokinetics of chloroquine and primaquine and their application in malaria treatment in Thai population. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 11, n. 38, p. 475-490, Out, 2017.

COMMONS, R.J; et al. The effect of chloroquine dose and primaquine on Plasmodium vivax recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. **The Lancet**. V. 18, p. 1025–1034, Jul 2018.

DUCHARME, J. and FARINOTTI, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. **Clinical Pharmacokinetics**. V.31, N.4, p.257-74, Out 1996.

DOUINE, M.; et al. Prevalence of Plasmodium spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. **Malaria Journal**. V.15, N.315, p. 1-8, Jun 2016.

DRIKVANDI R. Nonlinear mixed-effects models for pharmacokinetic data analysis: assessment of the random-effects distribution. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**. V. 44, N. 3, p. 223-232, Jun 2017.

DUA, V. k.; et al. Determination of chloroquine and desethylchloroquine in plasma and blood cells of Plasmodium vivax malaria cases using liquid chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. V. 21, p. 199-205, 1999.

DUCHARME, J. and FARINOTTI, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. **Clinical Pharmacokinetics**. V. 31, N. 4, p.257-74, Out 1996.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 3ª Edição, Editora Andrei. 1977.

FOLEY, M. and TILLEY, L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. **Pharmacology & Therapeutics**. V. 79, p.55–87, 1998.

GANGULY, S.; et al. In Vivo Therapeutic Efficacy of Chloroquine Alone or in Combination with Primaquine against Vivax Malaria in Kolkata, West Bengal, India, and Polymorphism in *pvm-dr1* and *pvcr-t-o* Genes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. V. 57 N. 3 p. 1246–1251, Mar 2013.

GOMES, M. do S., et al. Efficacy in the treatment of malaria by *Plasmodium vivax* in Oiapoque, Brazil, on the border with French Guiana: the importance of control over external factors. **Malar J**. V. 9, N. 14, p. 402. Out 2015.

GONÇALVES, L. A.; CRAVO, P. and FERREIRA, M. U. Emerging *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine in South America: an overview. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. V. 109, p. 534-539, 2014.

GUSTAFSSON, L. L.; et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. **Br J Clin Pharmacol**. V. 15, N.4, p.471-9, Abr 1983.

HOGLUND R.; Y.; et al. Population pharmacokinetics of a three-day chloroquine treatment in patients with *Plasmodium vivax* infection on the Thai-Myanmar border. **Malaria Journal**, v. 15, p.1-9 ,Fev 2016.

HOWES R. E.; et al. Global Epidemiology of *Plasmodium vivax*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 95 p. 15–34, JuL 2016.

HOWES, R. E.; et al. The global distribution of the Duffy blood group. **Nature**, Abr 2011.

IBGE (**INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA**).Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ap/oiapoque/panorama>> e <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa>>. Acessado em: 12.01.2019

KADAM, P. P., et al. Evaluation of pharmacokinetics of single-dose chloroquine in malnourished children with malaria - a comparative study with normally nourished children. **Indian journal of pharmacology**, V. 48, N.5, p.498–502, 2016.

KARUNAJEEWA, H. A.; et al. Pharmacokinetics of Chloroquine and Monodesethylchloroquine in Pregnancy. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. V. 54, N. 3, p. 1186–1192, Mar 2010.

KARUNAWEERA, N.D.; et al. Dynamics of fever and serum levels of tumor necrosis. **Proceedings of the National Academy Sciences**. V. 15, 89(8), 3200-3, Abr 1992.

KEARNS, G.L.; et al. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. **N Engl J Med**. V. 349, p.1157-1167, 2003.

KOFOED, P.E.; et al. Different doses of amodiaquine and chloroquine for treatment of uncomplicated malaria in children in Guinea-Bissau: implications for future treatment recommendations. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. V. 101, p.231-238, 2007.

KRISHNA, S. and WHITE, N.J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. **lin Pharmacokinet**. 1996 Apr;30(4):263-99.

KROTOSKI, W. A. S. The hypnozoite and malarial relapse. **Progress in Clinical Parasitology**. V. 1, p. 1-19, 1989.

KROTOSKI, W. A. S; et al. Chloroquine sensitivity of Plasmodium vivax in Thailand. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**. V.93, N. 3, p. 225-230, Nov 2016.

LACK, J. A. and STUART-TAYLOR, M. E. Calculation of drug dosage and body surface area of children. **British Journal of Anaesthesia**. V. 78, p. 601–605, 1997.

LAPORTE-SIMITSIDIS, S.; et al. Inter-study variability in population pharmacokinetic meta-analysis: when and how to estimate it? **Journal of Pharmaceutical Sciences**. V. 89, N.2, p.155-67, Fev 2000.

LEE, S. J.; et al. Chloroquine pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant women with vivax malaria. **Eur. J. Clin. Pharmacol**. V. 74, p. 987-992, 2008

LEVINE, N. D. Blood parasites: The malaria and related parasites. In: The Protozoan Phylum Apicomplexa, **CRC Press Inc**. Raton Florida. V. 02, p. 11-21, 1988.

LIMA-JÚNIOR, J. da C. and PATTRICCIO, L. R. Major Histocompatibility Complex and Malaria: Focus on Plasmodium vivax infection. **Frontiers in Immunology**. V. 7, p. 1-13, Jan 2016.

LORIA, P.; et al. Inhibition of the peroxidative degradation of haem as the basis of action of chloroquine and other quinoline antimalarials. **Biochemical Journal**. V.339, p:363–370, 1999.

LU, H. and ROSENBAUM, S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. **J Pediatr Pharmacol Ther**. V. 19, N. 4, p. 262–276,2014.

MANZALI de SÁ, I. A resistência à CLOROQUINA e a busca de antimalariais entre as décadas de 1960 e 1980. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.18, n.2, p.407-430, Abr-Jun 2011.

MARQUES, M. M.; et al. Plasmodium vivax Chloroquine Resistance and Anemia in the Western Brazilian Amazon. **Antimicrob Agents Chemother**. V. 58, p.342-347, 2013.

MARTINS-CAMPOS, K. M; et al. Integrated vector management targeting Anopheles darlingi populations decreases malaria incidence in an unstable transmission area, in the rural Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, Londres, v. 11, n.351, p. 1-9, Out. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8ª ed. revisada. Brasília: DF, 444 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde), 2010a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. Coordenação geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde: volume único**. 2ª ed. Brasília: DF, 705 p, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. 1ª ed. Brasília: DF, 36 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2010b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária**. 2ª ed. Brasília: DF, 116 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2009.

MOST, H; et al. Chloroquine for treatment of acute attacks of vivax malaria. **J Am Med**. V.7, N.131, p.963,1964.

MUELLER, I; et al. Key gaps in the knowledge of Plasmodium vivax, a neglected human malaria parasite.Review. **The Lancet Infectious Diseases**. V. 9, p. 555-566, Set 2009.

MULLER, F.; et al. Molecular Mechanism of Renal Tubular Secretion of the Antimalarial Drug Chloroquine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, V. 55, N.7, p. 3091–3098, Jul 2011.

NA-BANGCHANG, K.; et al. The pharmacokinetics of chloroquine in healthy Thai subjects and patients with Plasmodium vivax malaria. **British Journal of Clinical Pharmacology**. V.38, N. 3, p. 278-281, Set 1994.

NEGREIROS, S.; et al. Efficacy of Chloroquine and Primaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium vivax Malaria in Cruzeiro do Sul, Brazil. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**. V. 95, N.5, p. 1061- 1068, Ago 2016.

NESTOROV, I. Whole body pharmacokinetic models. **Clin Pharmacokinet**. V. 42, N.10, p. 883-908, 2003.

OBUA, C.; et al. Population pharmacokinetics of chloroquine and sulfadoxine and treatment response in children with malaria: suggestions for an improved dose regimen. **British Journal of Clinical Pharmacology**. V.65, N.4, p. 493–501, Fev 2008.

OLLIARO, P. L.; et al. Implications of Plasmodium vivax Biology for Control, Elimination, and Research. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 95 p. 4–14, Out 2016.

OPAS (**ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE**). Disponível em: <
https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5591:cas

[os-de-malaria-aumentam-na-regiao-das-americas&Itemid=812>](#). Acessado em 10.12.2018.

ORIMADEGUN, A. E and OMISANJO, A. O. Evaluation of Five Formulae for Estimating Body Surface Area of Nigerian Children. **Ann Med Health Sci Res**. V. 4, N. 6, p. 889–898, Nov-Dez, 2014.

PEERAPAN, T. and JUNTRA, K. The pharmacokinetics of chloroquine in healthy Thai subjects and patients with *Plasmodium vivax* malaria. **British Journal of Clinical Pharmacological**. V. 38, p.278-281, 1994.

PEREIRA, D.; et al. Safety, efficacy and pharmacokinetic evaluations of a new coated chloroquine tablet in a single-arm open-label non-comparative trial in Brazil: a step towards a user-friendly malaria vivax treatment. **Malaria Journal**. V.15, N.477, P. 1- 10, Set 2016.

PIMENTA, P. F.P.; et al. An overview of malaria transmission from the perspective of Amazon Anopheles vectors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, V. 110, N.1, p. 23-47, Fev 2015.

PRICE, R. N.; et al. Global extent of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**. V.14, p. 982–991, Set 2014.

PROJEAN, D.; et al. In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. **Drug Metabolism and Disposition**. V. 31(6), p.748-54, Jun 2003.

PUKRITTAYAKAMEE, S. J.; et al. Pharmacokinetic Interactions between Primaquine and Chloroquine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. V.58, N. 6, p. 3354–3359 Jun 2014.

ROSENTHAL, P. J. **Antimalarial chemotherapy**: mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery. Editora, Humana Press, Totowa, New Jersey, 396 p, 2001.

SAGER, J. E.; et al. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. **Drug Metabolism and Disposition**. V. 43, p.1823–1837, Nov 2015.

SALAKO, L. A.; WALKER, O. and IYUN, A. O. Pharmacokinetics of chloroquine in renal insufficiency. **African Journal of Medicine and Medical Sciences**. V.13, p.177-82, Set-Dez 1984.

SALMAN, S.; et al. Optimal antimalarial dose regimens for chloroquine in pregnancy based on population pharmacokinetic modelling. **International Journal of Antimicrobial Agents**. V. 50, N.4, p. 542-551, Out 2017.

SHE, N. M.; RUSSEK-COHEN, E. and SLUD, E. V. Checking distributional assumptions for pharmacokinetic summary statistics based on simulations with compartmental models. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**. V. 27, N.5, p. 756-772, 2017.

SHI, R. and DERENDORF, H. Pediatric Dosing and Body Size in Biotherapeutics. **Pharmaceutics**. V. 2, N.4, p. 389–418, 2010.

SIMPSON, J. A.; et al. Population pharmacokinetics of mefloquine in patients with acute falciparum malaria. **Clinical Pharmacology Therapeutics**. V. 66, N.5, p.472-84, Nov 1999.

SINKA, M. E. A global map of dominant malaria vectors. **Parasites & Vectors**, Londres. V.69, p. 2-11, Abr 2012.

SINKA, M. E.; et al. The dominant Anopheles vectors of human malaria in the Americas: occurrence data, distribution maps and bionomic précis. **Parasites & Vectors**, Londres. V. 3, n. 72, p. 1-26, Ago 2010.

SIQUEIRA, A. M.; et al. Slow clearance of Plasmodium vivax with chloroquine amongst children younger than six months of age in the Brazilian Amazon. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, V. 109, N. 5, p. 540-545, Aug 2014.

SIVEP – MALÁRIA (**SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA - MALÁRIA**). Disponível em: <http://200.214.130.44/sivep_malaria/>. Acessado em: 05.01.2019.

SOWUNMI, A.; et al. Use of area under the curve to evaluate the effects of antimalarial drugs on malaria associated anemia after treatment. **American Journal Therapeutics**. V. 18, N. 3, p.190–197, Mai 2011.

STANDING, J. F. Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. **British Journal of Clinical Pharmacology**. V. 83, N.2, p. 247-254, Fev 2017.

TADEI, W. P. and DUTARY THATCHER, B. Malaria Vectors in The Brazilian Amazon: Anopheles Of The Subgenus Nyssorhynchus. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, V. 42, N. 2, p. 87-94, Mar-Abr 2000.

TRACY, J. W and WEBSTER, L. T. J. Fármacos usados no tratamento das protozooses – Malária In.: Goodman SL & Gilman A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9ª ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogman. V. 40, p. 709-713, 2002.

URSO, R.; P. BLARDI, G. and GIORGI. A short introduction to pharmacokinetics. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. V. 6, p. 33-44, 2002.

URSING, J., et al. Chloroquine is grossly under dosed in young children with malaria: implications for drug resistance. **PLoS One**.V. 9, 2014.

VITTOR, A. Y.; et al. Linking Deforestation to Malaria in the Amazon: Characterization of the Breeding Habitat of the Principal Malaria Vector, *Anopheles darlingi*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Estados Unidos da América. V. 81, N. 1, p. 5–12, Jul. 2009.

ZHAO, Q.; et al. Population pharmacokinetics of azithromycin and chloroquine in healthy adults and pediatric malaria subjects following oral administration of fixed-dose azithromycin and chloroquine combination tablets. **Malaria Journal**. V. 13, N. 36, 2014.

WETSTEYN, J. C. F. M.; et al. The pharmacokinetics of three multiple dose regimens of chloroquine: implications for malaria chemoprophylaxis. **Br J clin Pharmac**. V. 39, p. 696-699, 1995.

WALKER, L. A.; et al. The disposition of chloroquine in healthy Nigerians after single intravenous and oral doses. **Br. J. clin. Pharmac**. V. 23, p. 295-301, 1987.

WHITE, N. J. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. **Clinical Pharmacokinetics**. V.10, N. 3, p.187-215, Mai-Jun 1985.

WHITE, N. J; et al. Simplified antimalarial therapeutic monitoring: using the day-7 drug level?. **Trends in Parasitology**. V. 24, N. 4, p. 159-163. Abr 2008.

WHITE, N. J. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria - Review. **Malaria Journal**, Londres, V 10, N. 297, p.1-35, Out. 2011.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Control and elimination of plasmodium vivax malaria: a technical brief**, Geneva, 2015a. Disponível em: <<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241509244/en/>>. Acessado em: 18.11.2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance: 2000–2010**. Geneva, 2010. Disponível em: <<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/>>. Acessado em: 12.12.2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Guidelines for the Treatment of Malaria**, 3ª Ed. Geneva, 2015b. Disponível em: <<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>> Acessado em: 21.08.2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Methods and techniques for assessing exposure to antimalarial drugs in clinical field studies**. Geneva, 2011. Disponível em: <<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502061/en/>>. Acessado em: 18.10.2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Methods for Surveillance of Antimalarial Drug Efficacy**, Geneva, World Health Organization, 2009. Disponível

em: < <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241597531/en/> >. Acesso em: 10.04.2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry**. Technical Report Series 854. Geneva, 1995. Disponível em: < https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/ >. Acessado em: 15.05.18.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **The World Malaria Report 2015**. Geneva, 2015c. Disponível em: < <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-015/report/en/> >. Acessado em: 07.12.2018

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **The World Malaria Report 2016**. Geneva, 2016. Disponível em: < <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> >. Acessado em: 07.12.2018

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **The World Malaria Report 2017**. Geneva, 2017. Disponível em: < <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/> >. Acessado em: 07.12.2018

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **The World Malaria Report 2018**. Geneva, 2018. Disponível em: < <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> >. Acessado em: 07.08.2019

WONGSRICHANALAI, C.; et al. H. A Review of Malaria Diagnostic Tools: Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. V. 77, N. 6, p. 119–127, 2007.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (ICS-UFPA)

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL FARMACOCINÉTICO DA CLOROQUINA EM PACIENTES ADULTOS COM MALÁRIA POR PLASMODIUM VIVAX NO ESTADO DO PARÁ

Pesquisador: michelle valéria dias ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91179718.1.0000.0018

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.770.805

Apresentação do Projeto:

A malária causada por *Plasmodium vivax* ainda constitui importante problema de saúde pública no Brasil. A região Amazônica concentra mais de 90% dos casos. O tratamento padrão consiste da associação de cloroquina e primaquina em regimes de dosagem adequados ao peso e idade dos pacientes. A exposição do *P. vivax* a concentrações adequadas de antimaláricos é determinante para o sucesso terapêutico, pois assegura altas taxas de cura, além de reduzir o surgimento de resistência. O perfil farmacocinético da cloroquina foi determinado em diferentes grupos populacionais, e, uma significativa variabilidade inter e intraindividual foi reportada nesses estudos. Portanto, estimar os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina nas diferentes áreas endêmicas, permite avaliar se a exposição do parasita à droga foi adequada, o que também favorece a compreensão das falhas terapêuticas. Modelos clássicos compartimental assim como não compartimentais têm sido usados com sucesso na estimativa de parâmetros farmacocinéticos de diferentes fármacos. Apesar da elevada ocorrência da doença na Amazônia brasileira, os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina ainda não foram descritos nesta área endêmica. Portanto, propõe-se neste projeto estimar por modelo não compartimental os parâmetros farmacocinéticos da cloroquina usada nas doses preconizadas pela Organização Mundial da Saúde e adotadas pelo Ministério da Saúde, para tratamento da malária em adultos com mono-infecção pelo *P. vivax*. Os parâmetros farmacocinéticos da desetilcloroquina, o principal metabólito da cloroquina, também serão estimados. Os resultados do estudo fornecerão base racional para o

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

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.770.808

esquema terapêutico em uso atualmente no País. Além disso, propõe-se avaliar a influência do sexo, do índice de massa corporal e da faixa etária sobre os parâmetros estimados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estimar parâmetros farmacocinéticos da cloroquina e de seu principal metabólito, a desetilcloroquina, em adultos com malária por *P. vivax*

Objetivo Secundário: Determinar as concentrações plasmáticas de cloroquina e desetilcloroquina por cromatografia líquida de alta eficiência; Estimar a admissão no estudo: a parasitemia, a temperatura axilar, intervalo de tempo entre início dos sinais e sintomas da doença e início do tratamento, peso, idade e índice de massa corpórea (IMC); Acompanhar o tempo de clareamento da parasitemia e de clareamento da febre; Estimar os seguintes parâmetros farmacocinéticos usando modelos não compartimental da cloroquina e desetilcloroquina: T_{max} (tempo para alcançar a concentração máxima), C_{max} (concentração máxima), velocidade constante de eliminação (K_{el}), AUC (área sob a curva), AUC t_{-} (área sob a curva extrapolada ao infinito), $t_{1/2}$ (meia vida biológica), CL/f (clareamento) e V/f (volume de distribuição); Construir modelo generalizado linear misto para estimar a variabilidade intra indivíduos das seguintes covariadas: IMC, faixa etária e sexo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos existentes se relacionam ao sigilo da identidade do paciente que por mais que sejam tomadas todas as precauções possíveis ainda está sujeito a vazamentos de informações. Para minimizá-los, serão utilizadas denominação alfa-numérica para identificar as amostras biológicas dos pacientes, e o total sigilo da identidade dos pacientes na fase de publicação dos resultados em revistas com fins de pesquisa e promoção da saúde. As amostras serão totalmente consumidas para execução das análises. Em relação a coleta de amostras biológicas, serão adotadas medidas para preservar a integridade e a segurança tanto do paciente como do pesquisador, através do uso de EPI's (luvas, máscaras, jaleco) durante a coleta e processamento das amostras.

Benefícios: Com respeito aos benefícios, este estudo fornecerá maior conhecimento sobre a farmacocinética da cloroquina na população da região amazônica em adultos com malária por *P. vivax*, fornecendo informações relativas, a necessidade, ou não, do ajuste de doses nessa população.

Endereço: Rua Augusto Corêa nº 01-61 do ICS 13 - 2º and.
 Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br

**UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO**



Continuação do Parecer: 2.770.805

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encaminhado dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12 do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1124964.pdf	10/06/2018 18:35:53		Acelto
Orçamento	pesquisador.pdf	10/06/2018 18:35:30	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
Outros	instituicao.pdf	23/05/2018 15:51:42	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
Outros	orientador.pdf	23/05/2018 15:50:00	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
Outros	onus.PDF	23/05/2018 15:48:24	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
Outros	carta.PDF	23/05/2018 15:46:44	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
Folha de Rosto	rosto.PDF	23/05/2018 15:39:41	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	02/05/2018 20:34:11	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcie.docx	02/05/2018 20:31:48	Michelle Valéria Dias Ferrelira	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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

Continuação do Parecer: 2.770.805

BELEM, 13 de Julho de 2018

Assinado por:

Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador)

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução nº 466 de 12.12.2012 – CNS)

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

Projeto: Perfil Farmacocinético da Cloroquina em Adultos com Malária por *Plasmodium Vivax* no Estado Do Pará

Este é um convite para que você participe de uma pesquisa sobre a malária, que tem como objetivo principal medir as concentrações de cloroquina no sangue. Você foi selecionado por estar doente com malária por *Plasmodium vivax*, mas sua participação não é obrigatória. A participação consistirá na coleta de sangue no 1º, 2º, 4º, 7º e 14º do tratamento e no 21º e 40º após o tratamento. A sua participação nesta pesquisa apresentará risco mínimo, uma vez que todos os procedimentos serão realizados obedecendo as recomendações de coleta do Ministério da Saúde, contudo devido a realização da coleta de sangue pode ocorrer o aparecimento de hematomas no local. Suas informações serão mantidas em total sigilo, passando a ser identificadas por códigos alfanuméricos. As informações e os resultados encontrados ao final da pesquisa serão publicados em revistas e divulgação em eventos científicos, mantendo o compromisso de total sigilo da sua identidade. Se desejar, o(a) senhor(a) poderá interromper a sua participação a qualquer momento da pesquisa, com a garantia de que não haverá qualquer prejuízo a você.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Em caso de necessidade, você pode também entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, situado a Rua Augusto Correa 01 – Guamá, ou ainda pelo e-mail: cepccs@ufpa.br.

(Assinatura do Pesquisador)

Nome: Michelle Valéria Dias Ferreira Vieira

Endereço: Laboratório de Toxicologia, Rua Augusto Correa 01 UFPA/ Campus do Guamá

Fone: (91) 982649815.

ANEXO C – Termo de Aceite Livre e Esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Para crianças e adolescentes (maiores de 12 anos e menores de 18 anos) e para legalmente incapaz.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa Perfil Farmacocinético da Cloroquina em Adultos com Malária por Plasmodium Vivax no Estado do Pará, coordenada pela pesquisadora Michelle Valéria Dias Ferreira, telefone 982649815. Seus pais ou responsáveis permitiram que você participe.

Nesta pesquisa pretendemos medir as concentrações do medicamento cloroquina no sangue em diferentes tempos para saber como o seu organismo recebe e elimina esse medicamento, que é utilizado para tratar sua doença, a malária.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. As crianças que irão participar desta pesquisa têm acima de 15 a abaixo de 18 anos de idade.

A pesquisa será feita no Instituto Evandro Chagas (IEC), onde as crianças (terão uma pequena quantidade de sangue coletado do braço no 1°, 2°, 4°, 7° e 14° do tratamento e no 21° e 40° após o tratamento). Para isso, será usado seringa e agulha para a coleta de sangue, que são consideradas seguras, mas é possível ocorrer aparecimento de hematomas no local da aplicação. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelo telefone que tem no começo do texto. Mas há coisas boas que podem acontecer como o acompanhamento médico e medicamentoso sempre que precisar durante o tratamento.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em revistas científicas e divulgados em eventos como congressos, mas sem identificar as crianças/adolescentes que participaram.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa (PERFIL FARMACOCINÉTICO DA CLOROQUINA EM ADULTOS COM MALÁRIA POR PLASMODIUM VIVAX NO ESTADO DO PARÁ).

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Local, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do pesquisador

APÊNDICE A - Questionário de investigação em malária.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ / PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS

TROPICAIS/ FICHA DE INVESTIGAÇÃO EM MALÁRIA

IDENTIFICAÇÃO			
Nº	Nome:	Naturalidade:	
Nascimento: ___/___/___	Idade:	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Fone:
End:			
Bairro:	Cidade:	Estado:	
CONDIÇÕES CLÍNICAS NO D0 – primeiro dia de tratamento			
Peso:	Kg	Altura:	cm
Episódios de malária: <input type="checkbox"/> 1-Primeiro (Primo infectado); 2-mais de um (Recorrente) 3 - Não sabe especificar Tempo do último episódio:			
Temperatura axilar: °C	Sinais e sintomas: <input type="checkbox"/> 1-Sim; 2-Não (Especificar):		
Data do início dos sintomas: ___/___/___	Data do início do tratamento: ___/___/___		
Esquema de tratamento para malária por P. vivax : <input type="checkbox"/> 1-Curto (7 dias); 2-Longo (14 dias)			
Houve ajuste de dose ao peso: <input type="checkbox"/> 1-Sim; 2-Não (Especificar):			
Uso de outros medicamentos: <input type="checkbox"/> 1-Sim; 2-Não (Especificar):			
Hemograma: hemoglobina: ___/___/___ /hematócrito: ___/___/___ /plaquetas: ___			
ANAMNESE			
Local provável da infecção:			
Hora provável do acesso malárico:			
Outros:			
DADOS DO EXAME POSITIVO PARA PLASMODIUM VIVAX no D0 – primeiro dia de tratamento			
Data do exame: ___/___/___	Nº de Parasitos por mm ³ de sangue:		
Parasitemia em cruzes: <input type="checkbox"/> 1-<que meia cruz; 2-meia cruz; 3- +(1 cruz); 4- ++ (2 cruzes); 5- +++(3 cruzes); 6- ++++(4 cruzes)			
MONITORAMENTO DA FEBRE (Temperatura axilar maior que 37,5°C)			
Temperatura axilar no D1(24 h após início do tratamento): ___°C; data: ___/___/___ hora: _____			
Temperatura axilar no D2(48 h após início do tratamento): ___°C; data: ___/___/___ hora: _____			
Temperatura axilar no D3(72 h após início do tratamento): ___°C; data: ___/___/___ hora: _____			
Temperatura axilar no D4(96 h após início do tratamento): ___°C; data: ___/___/___ hora: _____ (se necessário)			

Temperatura axilar no D5(120 h após início do tratamento): ___°C; data: __/__/__ hora: _____ (se necessário)
Temperatura axilar no D6(144 h após início do tratamento): ___°C; data: __/__/__ hora: _____ (se necessário)
Temperatura axilar no D7(168 h após início do tratamento): ___°C; data: __/__/__ hora: _____ (se necessário)
Tempo de desaparecimento da Febre: Data da Febre na admissão: __/__/____ Data do fim da Febre: __/__/____ Temperatura axilar menor que 37,5°C por 48h)
REAPARECIMENTO DA FEBRE: ___°C Data: __/__/__ hora: _____
MONITORAMENTO DA PARASITEMIA
Densidade parasitaria no D1:
Densidade parasitaria no D2:
Densidade parasitaria no D3:
Densidade parasitaria no D7:
Densidade parasitaria no D14:
Densidade parasitaria no D21:
Densidade parasitaria no D28:
Data do início da Parasitemia: __/__/____ (n° de parasitos igual ou maior que 40 por mm ³ de sangue) Data do fim da Parasitemia: __/__/____ (n° de parasitos menor que 40 por mm ³ de sangue)
REAPARECIMENTO DA PARASITEMIA: Data: __/__/____ densidade parasitária: _____
COLETAS DE SANGUE PARA AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA CLOROQUINA
Tempo 0 - coleta de sangue antes do início do tratamento: __/__/____ Hora: _____
Tempo 1- administração dos medicamentos: data: __/__/____ Hora: _____
Tempo 2- coleta de sangue 24 h - 1 dia após medicação: data: __/__/____ Hora: _____
Tempo 3- coleta de sangue 72 h - 3 dias após medicação: data: __/__/____ Hora: _____
Tempo 4- coleta de sangue 168 h - 7 dias após medicação: data: __/__/____ Hora: _____
Tempo 5- coleta de sangue 336 h - 14 dias após medicação: data: __/__/____ Hora: _____
Tempo 6- coleta de sangue 672 h - 28 dias após medicação: data: __/__/____ Hora: _____

Data do recrutamento no estudo: __/__/____