



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

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO
PRECONIZADO PARA MALÁRIA: DETERMINAÇÃO DA
PRIMAQUINA EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
*Plasmodium vivax***

WILSON VIEIRA GONÇALVES FILHO

BELÉM - PA
2016

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

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO
PRECONIZADO PARA MALÁRIA: DETERMINAÇÃO DA
PRIMAQUINA EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
*Plasmodium vivax***

Autor: Wilson Vieira Gonçalves Filho

Orientador: Prof.^a Dr.^a Marcieni Ataíde de Andrade

Co-Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM - PA
2016

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

Gonçalves Filho, Wilson Vieira, 1989-

Avaliação da adesão ao tratamento preconizado para
malária: determinação da primaquina em pacientes
diagnosticados com plasmodium vivax / Wilson Vieira
Gonçalves Filho. - 2016.

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

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

CDD 22. ed. 614.532

FOLHA DE APROVAÇÃO

Wilson Vieira Gonçalves Filho

Avaliação da Adesão ao Tratamento Preconizado para Malária: Determinação da Primaquina em Pacientes Diagnosticados com *Plasmodium vivax*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À minha família, pelo amor e dedicação incondicionais.
Sem seu apoio nada disso não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para a realização desse trabalho

Aos meus pais, fonte infinita de amor, que sempre iluminaram meu caminho e me transformaram no ser humano que sou hoje.

Às minhas avós, que sempre incentivaram meus estudos.

Aos meus tios, primos e irmão, que sempre estiveram ao meu lado me dando forças para seguir em frente.

Aos meus amigos de longa data, Ramon, Gabriel e Lucian, pelo companheirismo que não tem barreiras e pelas conversas que alegam o dia.

Aos meus amigos, pelo apoio durante esse período e em especial ao Alberto por muitas vezes dividir o peso dessa caminhada.

À Profa. Marcieni Andrade e o Prof. José Luiz Vieira pela paciência, dedicação, por compartilhar o conhecimento e pela convivência agradável.

Ao Prof. Eduardo Almeida, pelas sugestões e suporte, além das inúmeras horas que foram dedicadas ao aprimoramento desse trabalho.

Ao PPGCF pela oportunidade de participar dessa pesquisa.

À CAPES e a FAPESPA pelo incentivo à produção científica, pela bolsa de mestrado e financiamento do projeto.

Ao Instituto Evandro Chagas, pela enorme contribuição, tanto em recursos humanos quanto com relação aos conhecimentos teóricos e práticos.

Aos colegas do Laboratório de Toxicologia, pelo apoio na extração de inúmeras amostras.

À secretaria de saúde do município de Anajás, em especial aos agentes de endemias, pela autorização e apoio durante a coleta de dados.

Aos pacientes, que apesar do momento difícil, aceitaram participar da pesquisa e sem os quais não seria possível a concretização desse trabalho.

“Passo a passo, percorra a estrada de mil milhas”

Miyamoto Musashi

RESUMO

A malária é uma doença que ameaça 50% da população mundial, que vivem em zonas endêmicas, como África, Sudoeste Asiático e América Latina. No que se refere à malária causada por *Plasmodium vivax* no Brasil, cujo tratamento é baseado em primaquina e cloroquina, é um importante problema de saúde pública que atrapalha o desenvolvimento da região Amazônica e que a adesão à terapia medicamentosa é um dos principais fatores que influenciam na eficácia do tratamento. Este estudo utiliza métodos indiretos para avaliar a adesão ao tratamento, correlacionando-a com a concentração plasmática de primaquina e carboxiprimaquina. Desse modo foi realizado um estudo observacional transversal controlado com 27 pacientes, na cidade de Anajás - Pará, antes (D0) durante (D1) e após (D7) o tratamento com o antimalárico, seguido de avaliação os pacientes com perguntas baseadas no teste de Morisky-Green ao final do tratamento. Foi possível observar maior prevalência da malária vivax em indivíduos do sexo masculino (70,4%) e na faixa etária de 20 a 39 anos (55,56%), o teste de Morisky-Green indicou uma adesão de 75%, 15 de um total de 20 pacientes, com uma taxa de acerto de 80%, 65%, 70% e 65% para as perguntas. A concentração média de primaquina no D1 foi de 134,8 ng/mL, no D7 de 131,9 ng/mL, e os valores de carboxiprimaquina foram de 408 ng/mL e 529,4 ng/mL respectivamente. É possível observar diferença estatisticamente significativa entre os valores do carboxiprimaquina em D1 e D7 no grupo dos aderentes definido pelo teste de Morisky-Green, mostrando que a carboxiprimaquina se acumula no organismo, sendo assim mais indicada para avaliar a adesão ao tratamento. Dessa forma, é importante ressaltar que estas concentrações de primaquina e carboxiprimaquina são as primeiras determinações de fármacos e metabólitos encontradas para o tratamento curto preconizado pelo Ministério da Saúde para malária vivax na região amazônica, corroborando para a pesquisa de avaliação da adesão aos antimaláricos.

PALAVRAS-CHAVE: Malária, adesão, primaquina, carboxiprimaquina, concentrações plasmáticas, *Plasmodium vivax*.

ABSTRACT

Malaria is a disease that threatens 50% of the world population living in endemic areas such as Africa, Asia and Latin America. Concerning malaria caused by *Plasmodium vivax* in Brazil, which treatment is based on primaquine and chloroquine, it is a major public health issue that hinders the development of the Amazon region and adherence to drug therapy is one of the main factors that influence the effectiveness of the drug. This study uses indirect methods to assess treatment adherence, correlating it with plasma concentrations of primaquine and carboxyprimaquine. Thus, a cross-sectional observational controlled study was conducted with 27 patients in Anajás, Pará before (D0), during (D1) and after (D7) treatment using the antimalarials, followed by the assessment of the patients with questions based on Morisky-Green test at the end of the treatment. Higher prevalence of vivax malaria was observed in males (70.4%) and age group of 20-39 years (55.56%), Morisky-Green test indicated adherence of 75%, 15 out of 20 patients, with hit rates of 80%, 65%, 70% and 65% to the questions. Mean-value of primaquine concentration on D1 was 134.8 ng/mL, and 131.9 ng/mL on D7, values for carboxyprimaquine are 408 ng/ml and 529.4 ng/mL respectively. It is possible to observe a statistically significant difference in the carboxyprimaquine values between D1 and D7 in the acceding group defined by the Morisky-Green tests, showing that carboxyprimaquine accumulates in the body; therefore being more suitable for assessing adherence to treatment. Therefore, it is important to point out these concentrations of primaquine and carboxyprimaquine consist as the first determination study of drugs and metabolites found for the short-course treatment suggested by the Ministry of Health for vivax malaria in the Amazon region, supporting the studies of adherence surveys regarding antimalarials.

KEYWORDS: Malaria, adherence, primaquine, carboxyprimaquine, plasma concentrations, *Plasmodium vivax*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Ciclo da malária.	17
Figura 2 –	Áreas de transmissão de malária no Brasil em 2008.	18
Figura 3 –	Casos de malária por espécie no Brasil.	19
Figura 4 –	Casos de malária nos estados da Amazônia Legal.	20
Figura 5 –	Casos de malária no estado do Pará 2003-2013.	21
Figura 6 –	Casos de malária no município de Anajás 2003-2013.	21
Figura 7 –	Estrutura molecular da primaquina.	23
Figura 8 –	Estrutura molecular da cloroquina.	24
Figura 9 –	Localização geográfica do município de Anajás.	31
Figura 10 –	Pacientes com malária <i>vivax</i> aderentes ao teste Morisky-Green, no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.	38
Figura 11 –	Cromatograma das soluções padrões de Primaquina e Carboxiprimaquina	40
Figura 12 –	Concentrações médias de Primaquina e Carboxiprimaquina (ng/mL) em pacientes com malária <i>vivax</i> , no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.	41

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Distribuição percentual das características sócio-demográficas, dos pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014. 36
- Tabela 2 – Distribuição percentual dos pacientes com malária *vivax*, segundo características da doença, escolaridade, ocupação e renda, no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014. 37
- Tabela 3 – Análise descritiva da distribuição das medidas das respostas na Escala de Likert. 39
- Tabela 4 – Distribuição dos pacientes que responderam aos questionamentos do Teste de Morisky-Green dos pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014. 39
- Tabela 5 – Concentrações médias de Primaquina e Carboxiprimaquina (ng/mL), expressas como médias e desvio padrão, em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014. 41
- Tabela 6 – Concentrações médias de Primaquina (ng/mL), expressas como mediana e amplitude, em função da adesão segundo o Teste de Morisky-Green em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014. 42
- Tabela 7 – Concentrações médias de Carboxiprimaquina (ng/mL), expressas como mediana e amplitude, em função da adesão segundo o Teste de Morisky-Green em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014. 42

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DDT	dicloro-difenil-tricloroetano
FDA	Food and Drug Administration
GMEP	Global Malaria Eradication Programme
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPA	Índice Parasitário Anual
kg	Quilogramas
L	Litros
MEMS	Dispositivo de monitoramento eletrônico da medicação / Medication Event Monitoring System
mg	Miligramas
mL	Mililitros
mm	Milímetros
ng	Nanogramas
nm	Nanômetros
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIVEP	Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
µg	Microgramas
µL	Microlitros

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	15
2.1. Histórico	15
2.2. Malária	16
2.3. Ciclo do plasmódio	16
2.4. Aspectos epidemiológicos da malária na Amazônia	18
2.5. Tratamento	22
2.6. Primaquina	22
2.7. Cloroquina	24
2.8. Resistência aos antimaláricos	25
2.9. Adesão ao tratamento	25
2.9.1. MÉTODOS PARA AVALIAR A ADESÃO	26
2.9.2. FATORES INTERFERENTES NA ADESÃO	28
3. OBJETIVOS	30
3.1. Geral	30
3.2. Específicos	30
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
4.1. Desenho do estudo	31
4.2. Área de estudo	31
4.3. Pacientes	32
4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
4.4. Tratamento	32
4.5. Métodos de avaliação da adesão	33
4.6. Escala de Likert	33
4.7. Extração de Primaquina e Carboxiprimaquina	34
4.8. Quantificação de Primaquina e Carboxiprimaquina	34
4.9. Análise estatística	35
4.10. Aspectos éticos	35
5. RESULTADOS	36
5.1. Teste de Morisky-Green	38
5.2. Concentrações Plasmáticas	40
6. DISCUSSÃO	43

7. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS.....	48
ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.	55
ANEXO B – Protocolo de Pesquisa em Malária.	59
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	64

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma das doenças com mais casos de morbidade e mortalidade no mundo, especialmente grávidas e crianças, constituindo grave problema de saúde pública, estando relacionada à pobreza e a ineficiência do sistema de saúde. A doença atinge parcela da população economicamente ativa, afetando a produção dos trabalhadores, a atenção dos estudantes e conseqüentemente o desenvolvimento dos países, implicando em sérios custos sociais e econômicos, contribuindo desta forma ao ciclo de subdesenvolvimento. (REINERS et al., 2010; PEDERCINI, MOVILLA BLANCO e KOPAINSKY, 2011).

Devido ao aumento dos casos de malária na última década, ações de combate à doença estão ganhando maior atenção, apoiadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que dá seqüência ao antigo Programa de Erradicação Global da Malária (GMEP), que visava à sua erradicação no mundo (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010; COHEN et al., 2011).

Essas ações envolvem o controle intenso em áreas de alta endemicidade, objetivando redução da transmissão e mortalidade, eliminação progressiva das zonas de baixa endemicidade, onde o ciclo da doença é pequeno, mosquiteiros impregnados com inseticidas, pesquisa de vacinas e outras intervenções terapêuticas (FEACHEM et al., 2010).

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1. Histórico

Na metade do século 20, a malária infectava milhões de pessoas na América do Norte, Europa, Austrália e outras regiões subtropicais e temperadas. A doença era um problema mundial, na década de 40, afetando em torno de 6 milhões de pessoas, correspondendo à cerca de 20% da população mundial, eram infectadas anualmente (BAIRD e HOFFMAN, 2004; OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010). A doença era endêmica em 178 países, e durante esse período pouco foi feito, pois os esforços para diminuir os casos da doença se reduziram durante a Primeira e Segunda Guerra Mundial (FEACHEM et al., 2010).

No entanto, o GMEP da OMS somado com a utilização de cloroquina, primaquina e dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), ajudou a erradicar a malária em várias regiões subtropicais e temperadas (BAIRD e HOFFMAN, 2004). Entre 1945 e 2010, 79 países ficaram livres da doença. Entretanto, com a migração para zonas endêmicas, que causou aumento de 30% para 50% no total de população que vivem em zonas de risco para transmissão da doença (FEACHEM et al., 2010).

No período pós-Segunda Guerra Mundial, o DDT era considerado a arma mais eficaz contra a malária, sendo que sua utilização conseguiu reduzir em um curto período de tempo os casos da doença em vários países (SILVA e HOCHMAN, 2011). O inseticida teve grande impacto onde existiam boas condições sanitárias e nesses locais, o DDT interrompeu definitivamente a cadeia de transmissão da doença (SILVA e HOCHMAN, 2011).

Atualmente, cerca de 50% da população mundial reside em áreas de risco para contrair a malária, com maior incidência nas zonas tropicais e subtropicais do planeta, como por exemplo, a Amazônia da América Latina, África Subsaariana e Sudoeste Asiático, com cinco espécies de plasmódio que infectam humanos conhecidas: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi* (WIESNER et al., 2003; CDC, 2012).

2.2. Malária

A malária é uma doença vetorial que tem como agente etiológico protozoários do gênero *Plasmodium* sendo transmitida pela fêmea do mosquito *Anopheles* durante o repasto sanguíneo, caracterizada principalmente por febre, calafrios e sudorese, podemos também apresentar outros sinais e sintomas, como mialgia, cefaleia, náuseas e vômitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010)

O período de incubação varia de 7-14 dias, de acordo com a espécie de plasmódio. A crise aguda é caracterizada, por febre, calafrios e sudorese com duração variável de 6 a 12 horas, a febre pode ser intermitente, com temperaturas superiores a 40°C. O *P. falciparum* produz a febre terçã maligna, com acessos febris cíclicos de 36 a 48 horas, enquanto o *P. vivax* produz a febre terçã benigna, com ciclo de 48 horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

2.3. Ciclo do plasmódio

No ciclo do plasmódio em humanos (Figura 1), os esporozoítos penetram na corrente sanguínea através da picada da fêmea de *Anopheles*, e invadem os hepatócitos, onde se desenvolvem e se multiplicam, dando origem aos merozoítos que rompem os hepatócitos e voltam a corrente sanguínea, infectando as hemácias, esta fase é de uma semana para *P. falciparum* e *P. vivax* e duas semanas para *P. malariae*, o *P. vivax* é dependente de uma glicoproteína, conhecida como Fator Duffy, que os merozoítos usam para invadir os eritrócitos, essa proteína é incomum em indivíduos negros da África, por isso o *P. vivax* não é tão prevalente (BAIRD e HOFFMAN, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

No caso do *P. vivax* e do *P. ovale*, alguns merozoítos novas divisões podem se diferenciar em hipnozoítos, que ficam em estado de latência no hepatócito e são responsáveis pelas recaídas tardias da doença (BAIRD e HOFFMAN, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Esses relapsos são

múltiplos e mais curtos (3-5 semanas) em climas tropicais e mais longos (5-10 meses) no temperado (IMWONG et al., 2007).

Depois de alguns ciclos, uma parte dos merozoítos se diferencia em macrogametas e microgametas, que são ingeridos pelos vetores durante um novo repasto sanguíneo e ao chegarem ao intestino do anofelino elas se rompem liberando os gametócitos que se desenvolvem e posteriormente se fundem formando o oocineto, que atravessa a parede intestinal do mosquito e dá origem ao oocisto, após 8-15 dias o oocisto se rompe liberando os esporozoítos que migram até as glândulas salivares do mosquito dando sequência ao ciclo de vida dos plasmódios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

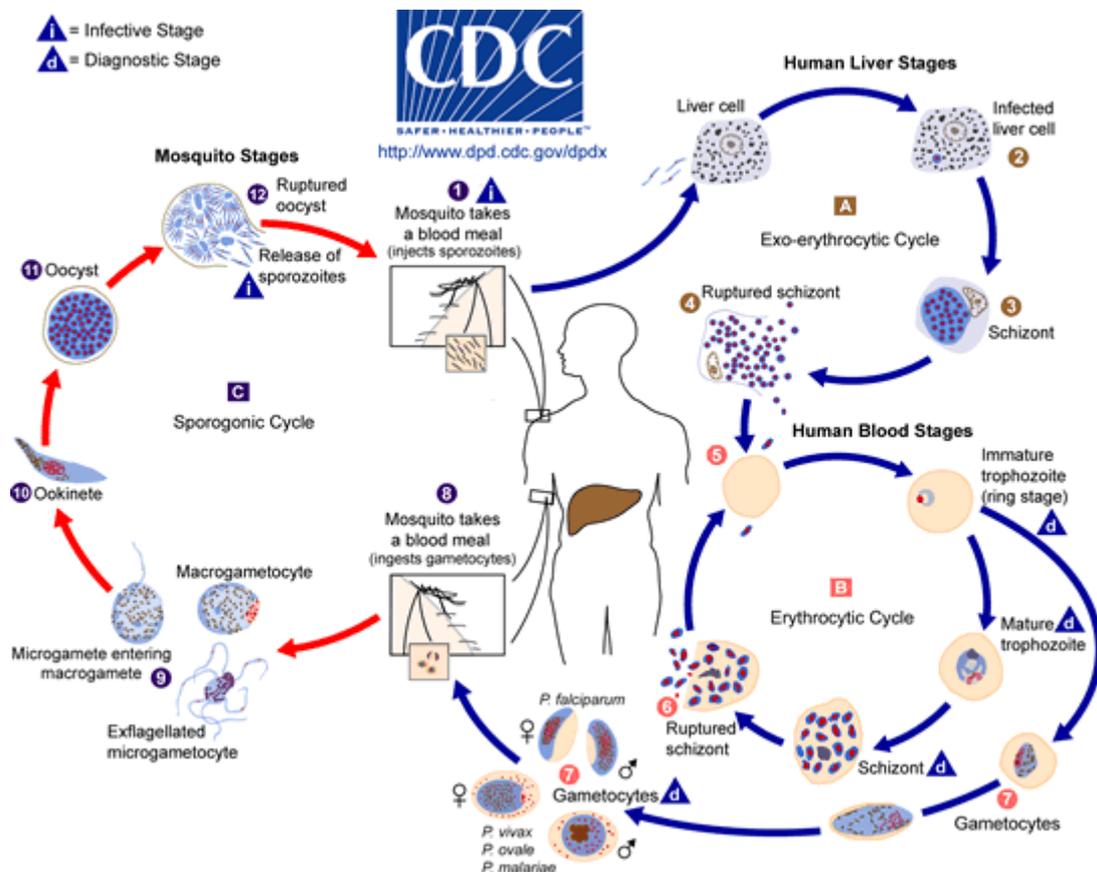


Figura 1 – Ciclo da malária.

Fonte: CDC (2012).

2.4. Aspectos epidemiológicos da malária na Amazônia

No Brasil, a região mais afetada pela doença é a Amazônia Legal (Figura 2), onde ocorrem cerca de 99,8% dos casos, onde duas espécies são mais prevalentes, o *P. falciparum* e o *P. vivax* (Figura 3). O primeiro responsável pela forma grave da doença e o segundo, o mais comum, que é responsável por mais de 80% dos casos de malária, evolui, geralmente, de forma benigna (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010; CDC, 2012).

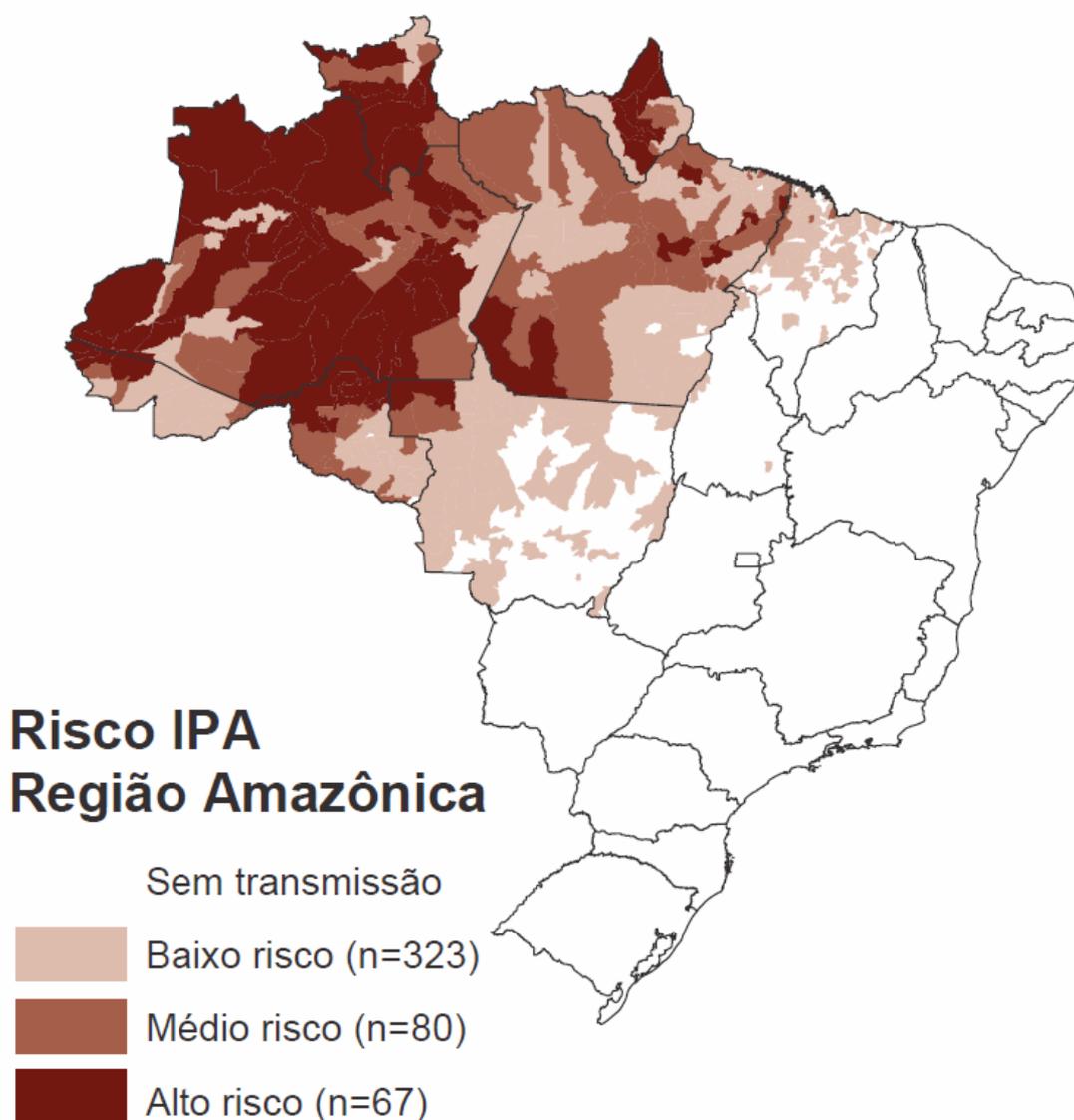


Figura 2 - Áreas de transmissão de malária no Brasil em 2008.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010).

Um indicador muito utilizado para medir a incidência de malária em uma região é o Índice Parasitário Anual (IPA), ele é calculado levando em consideração o número de casos confirmados parasitologicamente de malária e a população que vive em risco naquela região, de acordo com a seguinte fórmula (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010):

$$\text{Índice Parasitário Anual (IPA)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de Casos de Malária/Ano}}{\text{População em Risco}} \times 1000$$

Considera-se valores compreendidos entre 0,1 até 9,9 como baixo risco para a doença, de 10 até 49,9 como médio risco e valores maiores de 50 como alto risco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

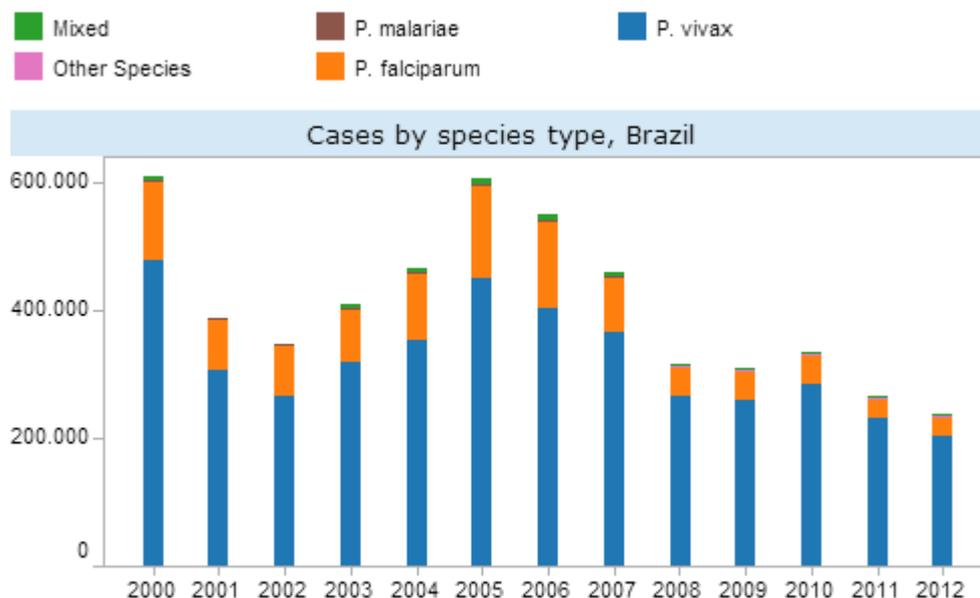


Figura 3 – Casos de malária por espécie no Brasil.

Fonte: CDC (2012).

O Pará é o terceiro estado com maior número de casos de malária causada por *P. vivax* no território brasileiro, ficando atrás apenas do Amazonas e Acre (Figura 4), sendo responsável por cerca de 13,83% dos casos de toda a Amazônia Legal. Destaca-se que período de 2011-2013 houve uma queda acentuada nos casos da doença como demonstrado na Figura 5 (SIVEP-MALÁRIA, 2014).

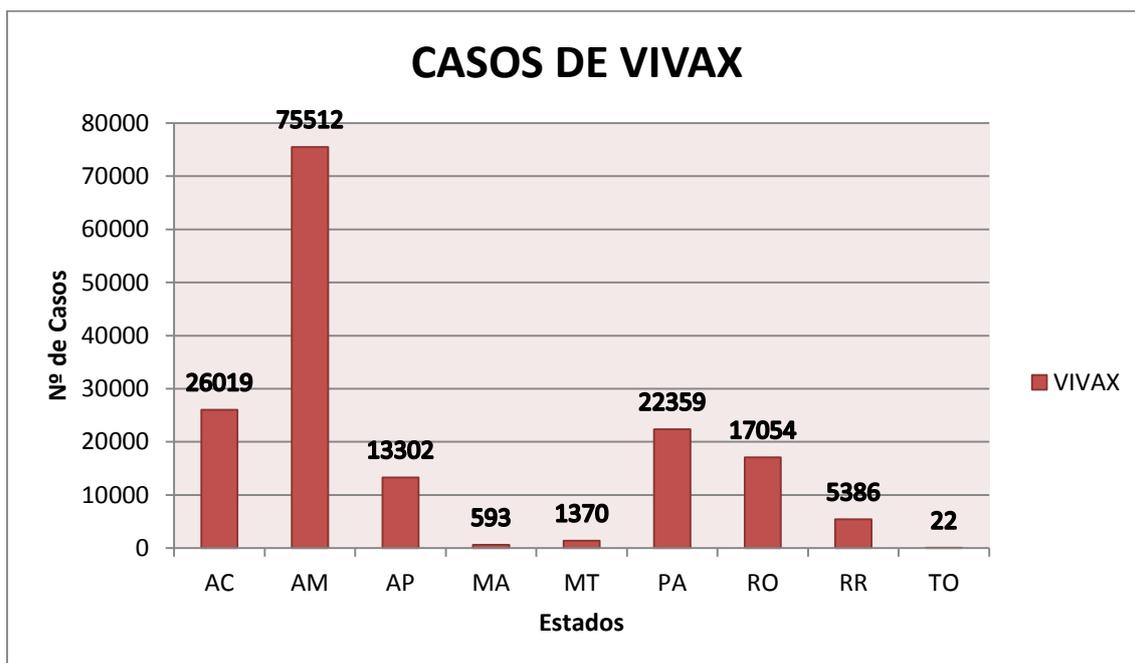


Figura 4 – Casos de malária nos estados da Amazônia Legal.

Fonte: SIVEP-MALÁRIA (2014).

A cidade de Anajás, localizada no estado do Pará, considerada de alta endemicidade para malária (IPA = 57,7) e responde por, aproximadamente, 9,62% dos casos de todo o estado, no ano de 2014 ocorreu uma redução de cerca de 90% no número de casos, como representado na Figura 6, atingindo o menor valor do período 2003-2013 (NEVES et al., 2013; SIVEP-MALÁRIA, 2014).

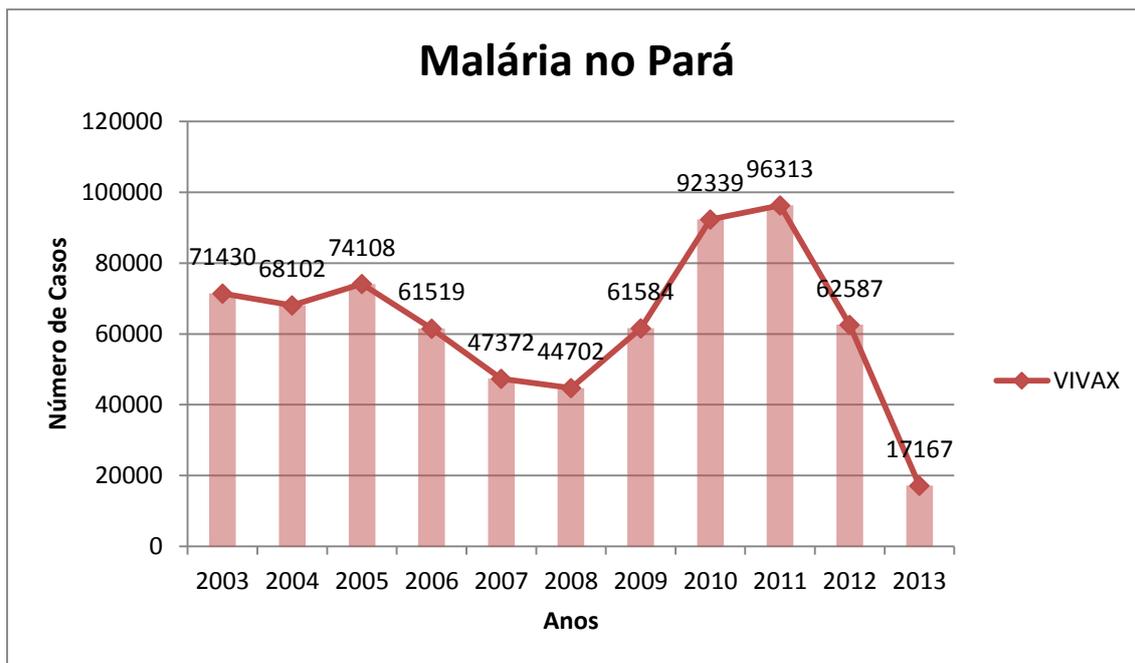


Figura 5 – Casos de malária no estado do Pará 2003-2013.

Fonte: SIVEP-MALÁRIA (2014).

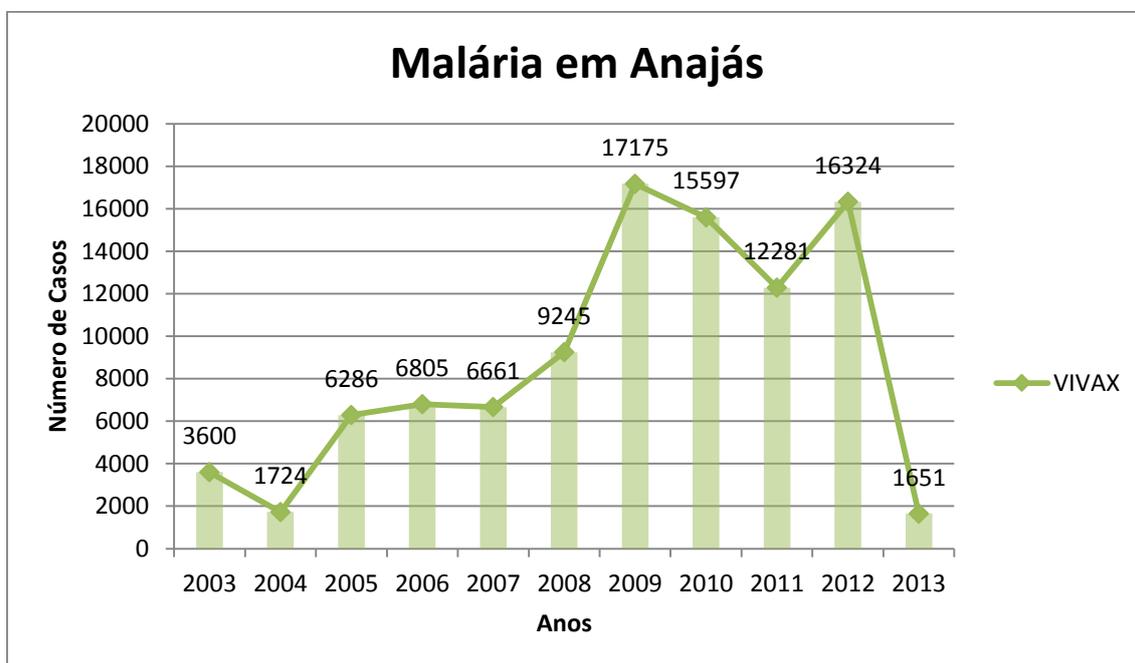


Figura 6 – Casos de malária no município de Anajás 2003-2013.

Fonte: SIVEP-MALÁRIA (2014).

2.5. Tratamento

O tratamento com antimaláricos da doença varia de acordo com a espécie de plasmódio, com a região e a idade do paciente. De acordo com o Ministério da Saúde (2010), o esquema preconizado para *P. vivax* é composto pela associação entre cloroquina e primaquina, durante sete dias de acordo com o quadro 1.

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

Quadro 1 – Tratamento para *P. vivax* ou *P. ovale*.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010).

2.6. Primaquina

A primaquina (Figura 7) pertence à família das 8-aminoquinolina, foi licenciada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1952 e até hoje é a única droga licenciada que comprovadamente elimina os hipnozoítos de *P. vivax*, *P. ovale*, responsável por evitar recaída, que sem o tratamento com essa droga chega a ser de 80%. Estudos sugerem que a primaquina interfere na

respiração celular do plasmódio, que formam radicais livres e desregulam a transmissão de elétrons (BAIRD e HOFFMAN, 2004; FERNANDO et al., 2011).

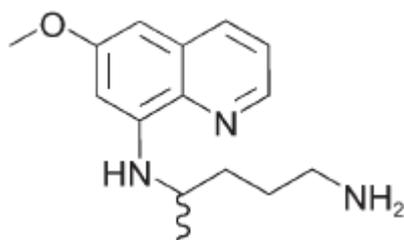


Figura 7 – Estrutura molecular da primaquina.

Fonte: WIESNER et al. (2003).

O medicamento deve ser usado juntamente com um esquizotocida sanguíneo, e para ter ação hipnozoítica deve atingir 0,5mg/kg de peso durante 7 dias. É absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal, concentrando-se principalmente no fígado, coração, pulmões, cérebro e outros músculos, atinge a concentração plasmática de pico entre 1 e 3 horas, com um volume de distribuição de 300L/kg, é rapidamente excretada na urina, tendo uma meia-vida que varia de 4 a 9 horas. Duas vias metabólicas foram descritas, uma que leva à formação de 5-hidroxiprimaquina e 5-hidroxi-dimetilprimaquina, que são metabólitos ativos contra o plasmódio e causam formação de metahemoglobina. A outra via forma N-acetilprimaquina e um ácido desaminocarboxílico, a carboxiprimaquina, que é o principal metabólito em humanos, só que sem ação farmacológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; BAIRD e HOFFMAN, 2004; FERNANDO et al., 2011).

Os efeitos adversos, como anorexia, náuseas, dores abdominais e cólicas são dose dependentes, também pode ocorrer alterações hematológicas como leucopenia, anemia e metahemoglobinemia. A primaquina é contraindicada durante a gravidez, para crianças com menos de 6 meses, indivíduos com hipersensibilidade ao medicamento, predispostos à granulocitopenia ou com deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase

(G6PD), devido risco de anemia hemolítica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; BAIRD e HOFFMAN, 2004; FERNANDO et al., 2011).

2.7. Cloroquina

A cloroquina (Figura 8) é o antimalárico mais importante e mais eficiente e droga de escolha na maioria dos programas de erradicação da malária de vários países, no Brasil, inclusive foi adicionado ao sal de cozinha, entre os anos 1959 e 1961, como medida profilática e terapêutica (WIESNER, et al., 2003; SILVA e HOCHMAN, 2011).

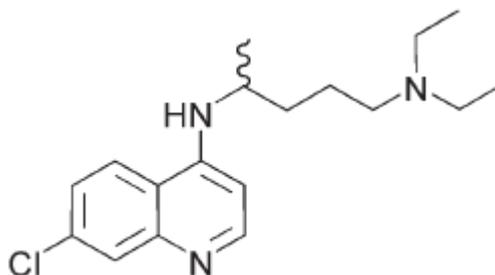


Figura 8 – Estrutura molecular da cloroquina.

Fonte: WIESNER et al. (2003).

O fármaco pertence à família das 4-aminoquinolinas, tendo ação esquizonticida contra todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malarie*. A cloroquina interfere na metabolização e utilização da hemoglobina pelos parasitas. A tomada do medicamento deve ser fracionada em três doses, com intervalo de 24h entre cada, resultando numa dose total de 25mg/kg, o Ministério da Saúde recomenda o uso associado à primaquina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; TEIXEIRA, 2011).

É absorvida pelo intestino delgado em um curto espaço de tempo, atinge a concentração plasmática efetiva em 30 minutos, concentra-se nos eritrócitos, depositando-se no fígado, baço, pele e outros, sendo transformada pelo

citocromo P450, formando a desetilcloroquina e bisdesetilcloroquina, uma parte do fármaco é excretada nas fezes e outra na urina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; TEIXEIRA, 2011).

2.8. Resistência aos antimaláricos

Os antimaláricos que compõe o esquema de primeira escolha são conhecidos e utilizados desde a década de 40. Os casos de resistência à cloroquina e a associação sulfadoxina+pirimetamina são os principais causas do aumento da incidência da doença nos últimos anos, somado a isso, o fim dos programas de controle da malária em alguns países, a resistência do mosquito ao DDT e a migração de pessoas para as zonas endêmicas. Após a Guerra do Vietnam, o interesse militar e industrial para pesquisa de novos antimaláricos diminuiu significativamente (WIESNER et al., 2003).

Desde 2000, vem aumentando os investimentos no fundo global de combate à malária, e a doença voltou a entrar em declínio em áreas de elevada endemicidade (WIESNER et al., 2003). Com a adoção de mosquiteiros impregnados com inseticidas, utilização de compostos com artemisinina e testes rápidos para diagnóstico da doença o que assegurou o tratamento precoce (FEACHEM et al., 2010).

2.9. Adesão ao tratamento

A adesão é compreendida como a utilização de 80% ou mais dos medicamentos prescritos e outros procedimentos, sendo considerada a etapa final do uso racional de medicamentos. Os conceitos variam entre os autores e os termos mais utilizados são *compliance* e aderência / adesão. O primeiro tem a conotação de que o paciente é agente passivo no tratamento, já na aderência ou adesão considera-se que o paciente assume um papel ativo no seu tratamento, através de um acordo mútuo para o seguimento do plano

terapêutico (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008; ARAÚJO et al., 2011).

A malária tem um custo mundial estimado de 12 bilhões de dólares por ano em perdas diretas, sendo necessários gastos mundiais em saúde em torno de 5,1 bilhões ao ano, no entanto apenas 2,6 bilhões foram gastos em 2013, metade do que é necessário com intervenções em malária (OPAS, 2013). Tendo em vista esse cenário, a falta de adesão representa um maior ônus social e econômico para os sistemas de saúde e para a população, que também é um dos principais fatores para a falha da terapêutica, que tem impacto direto no surgimento de resistência aos antimaláricos e na recrudescência da doença (FARIA, 2011; PEREIRA, ISHIKAWA e FONTES, 2011; SIMÕES, 2014).

2.9.1. MÉTODOS PARA AVALIAR A ADESÃO

Os métodos para afirmar a adesão podem ser classificados em diretos e indiretos, sendo que não existe um método padrão ouro na malária, pois todos eles têm suas vantagens e desvantagens, bem como se complementam com a aplicação de dois métodos diferentes (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008).

Os métodos diretos utilizam técnicas analíticas para quantificar ou identificar marcadores biológicos, como o fármaco ou os seus metabólitos, caracterizando se o medicamento foi tomado na dose e frequência corretas. No entanto esses métodos são mais caros e incômodos para o profissional de saúde e paciente (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008, FARIA, 2013).

Com relação aos métodos indiretos estão inclusos entrevistas e questionários para avaliar a facilidade que o paciente tem para usar o medicamento, a contagem de comprimidos e uso de dispositivos de monitoramento eletrônico da medicação (MEMS). Esses métodos, em geral, são baratos e fáceis de usar, no entanto podem superestimar a adesão, pois o

paciente pode esconder a forma como realizou o tratamento ou descartar os comprimidos que não foram utilizados (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008; FARIA, 2011).

As entrevistas estruturadas estão entre os métodos indiretos mais utilizados, entretanto, essa abordagem pode causar constrangimento ao entrevistado. A pressão e a necessidade de responder o que seria correto, tornam esse método superficial (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008; OBRELI-NETO et al, 2012).

Instrumentos comumente usados são o teste de Haynes-Sackett, onde o paciente faz um auto-relato da adesão ao tratamento através de uma pergunta, aqueles que têm uma adesão igual ou superior a 80% são considerados aderentes, e também o teste de Batalla-Martínez que é usado como um preditor da adesão ao tratamento pela forte correlação existente entre a adesão e o conhecimento, que consiste de três perguntas nas quais se classifica como aderente o paciente que consegue responder corretamente todas as perguntas (SACKETT, 1975; BATALLA et al, 1984; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008; OBRELI-NETO et al, 2012)

Dentre as várias formas de estimar a adesão, o teste de Morisky-Green tem se mostrado útil ao avaliar o comportamento dos pacientes frente ao uso dos medicamentos, tendo como objetivo identificar indivíduos aderentes ou não segundo as atitudes e comportamentos em relação tomada da medicação (MORISKY, GREEN e LEVINE, 1986; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008; PALOTA, 2010).

Na malária, os métodos mais utilizados para estimar a adesão são os métodos indiretos como as entrevistas estruturadas, auto-relatos e os questionários, além da contagem de comprimidos, com relação aos métodos diretos é normalmente utilizada a dosagem dos fármacos e/ou seus metabólitos no sangue (PEREIRA, ISHIKAWA e FONTES, 2011; AZEVEDO et al., 2013).

Na Amazônia os métodos usados foram entrevistas, auto-relatos, análise do sangue e de prontuários. Enquanto no Brasil foram encontrados estudos que utilizavam análise de discurso, auto-relato, entrevistas podendo ser

associadas com contagem de comprimidos (AZEVEDO et al., 2013; ALMEIDA, RODRIGUES e VIEIRA, 2014; FERREIRA et al., 2014; RIBERA et al., 2016).

2.9.2. FATORES INTERFERENTES NA ADESÃO

Características do paciente, como idade, sexo, raça, nível de escolaridade, condições para o autocuidado, conhecimento sobre a doença, a exemplo, doenças agudas e sintomáticas tem melhor aceitação do tratamento. Em relação ao tratamento, complexidade da farmacoterapia, como dose, número de medicamentos, horários da medicação, efeitos adversos, efetividade do medicamento, custos, tratamento prolongado, mudança de medicamentos, descontinuidade do tratamento. Com relação à assistência, a relação médico-paciente, estrutura do serviço, conforto, acessibilidade à equipe de saúde, tempo de espera, dentre outros (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008).

Vários fatores então relacionados com a falta de adesão, como o rápido desaparecimento dos sintomas logo após o início do tratamento, os efeitos adversos dos medicamentos, a prescrição e dispensação inadequadas e a dificuldade do paciente em entender as instruções (PEREIRA, ISHIKAWA e FONTES, 2011; SIMÕES, 2014).

Por isso a acessibilidade ao tratamento, a medicação ser oferecida gratuitamente pelo sistema de saúde e o nível de escolaridade do paciente e seu conhecimento em relação à doença, duração do tratamento e efetiva participação dos profissionais de saúde são fatores determinantes para o aumento da adesão à terapêutica da malária (PEREIRA, ISHIKAWA e FONTES, 2011; SIMÕES, 2014).

Enquanto a reações adversas causadas pelos fármacos, melhora rápida dos sintomas, falta de compreensão das instruções ou perda do medicamentos, assim como esquecimento e utilização em horários errados, e dúvida em relação a eficácia dos antimaláricos, são fatores que aumentam a não-adesão (AZEVEDO et al., 2013; FERREIRA et al., 2014; RIBERA et al., 2016).

Dados relacionados a avaliação de adesão ao tratamento com antimaláricos no Brasil ainda são incipientes, para ter uma visão geral das atitudes, comportamentos, fatores determinantes, perfil sócio-econômico, acesso, monitoramento, abandono, entre outros, que possam mostrar de maneira clara a diversidade dos esquemas terapêuticos bem como a utilização dos medicamentos para a malária vivax (FERREIRA et al., 2014).

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Estimar a adesão ao tratamento com primaquina e determinar a sua concentração plasmática em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás (PA).

3.2. Específicos

- Caracterizar o perfil sócio-demográfico dos pacientes com malária *vivax*;
- Avaliar a adesão ao tratamento terapêutico dos pacientes, através do teste de Morisky-Green-Levine;
- Determinar a concentração plasmática de primaquina e carboxiprimaquina no sangue dos pacientes diagnosticados com malária *vivax*.
- Correlacionar a adesão indireta com as concentrações de primaquina e carboxiprimaquina.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional transversal controlado em pacientes com exame de gota espessa positivo para malária por *P. vivax* que receberam o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde (2010) no Centro de Controle de Endemias de Anajás, no estado do Pará.

4.2. Área de estudo

O estudo foi realizado no município de Anajás (Figura 9), localizado à uma latitude 00°59'12" sul e a uma longitude 49°56'24" oeste, no estado do Pará, pertencente à mesorregião do Marajó, que ocupa uma área de 6.921.746 km² e possui uma população de 24.759 habitantes (IBGE, 2010).

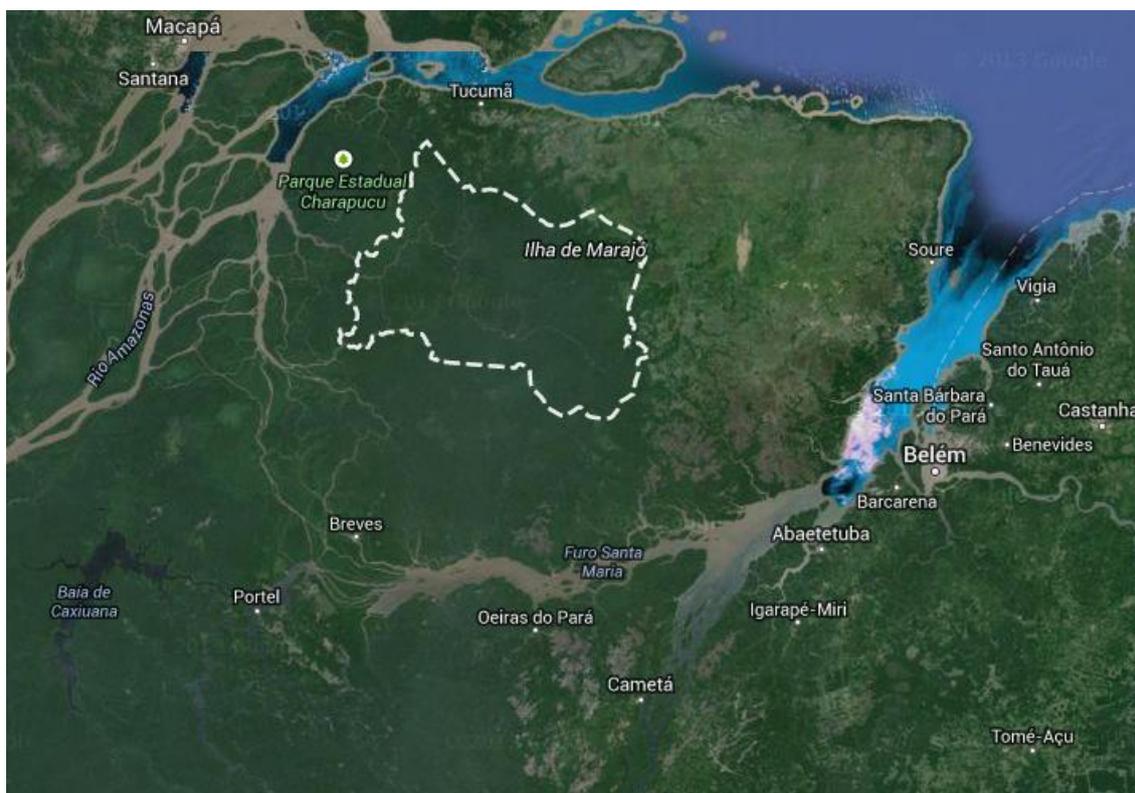


Figura 9 – Localização geográfica do município de Anajás.

Fonte: GOOGLE MAPS (2014).

4.3. Pacientes

Os pacientes que se dirigiam ao Centro de Controle de Endemias, unidade de referência para o tratamento de malária no município, e eram diagnosticados com malária *vivax*, através do teste de gota espessa, foram selecionados para participar da pesquisa e entrevistados através de um instrumento estruturado com perguntas abertas e fechadas no início (D0), durante (D1 ou D2) e ao término do tratamento (D7), além da coleta de sangue que eram feitas nesses dias. Os adultos respondiam as perguntas baseadas no teste de Morisky-Green-Levine ao final do tratamento, no D7.

4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes que foram incluídos deveriam ter mais de 18 anos e não podiam ter feito uso de antimaláricos nos últimos dois meses.

4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa aqueles com malária grave, com malária causada por outro plasmódio que não fosse *P. vivax*, incluindo malária mista, ou que recusaram assinar o TCLE.

4.4. Tratamento

Seguindo a recomendação do Ministério da Saúde para a região, os pacientes foram tratados de acordo com o esquema curto de tratamento da malária causada por *P. vivax*, onde os adultos recebiam 30mg/dia de primaquina nos 7 dias de tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

4.5. Métodos de avaliação da adesão

A adesão ao tratamento foi mensurada utilizando-se o teste de Morisky-Green-Levine, adaptado com a escala de Likert. Este teste verificou o uso inadequado de medicamentos que se dá em uma ou todas as formas seguintes: falta de cuidado, esquecimento, interromper o medicamento quando sentir-se melhor ou interromper o medicamento quando sentir-se pior.

A escolha do Teste Morisky-Green-Levine fundamenta-se no fato de se ter disponível, em língua portuguesa, um instrumento validado de fácil medida, com número relativamente pequeno de questões compreensíveis, que proporcionam a verificação da atitude do paciente frente à tomada de medicamentos, tendo como base as seguintes questões:

- 1 – Você já se esqueceu de tomar seus remédios?
- 2 – Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?
- 3 – Quando você se sente bem você para de tomar os seus remédios?
- 4 – Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o remédio, você para de tomar?

4.6. Escala de Likert

Atribuiu-se valores quantitativos para cada pergunta respondida pelo pacientes, sendo 5 = “Nunca”, 4 = “Raramente”, 3 = “Às Vezes”, 2 = “Com Frequência” e 1 = “Sempre”, no final das 4 perguntas esses valores foram somados e com isso cada paciente ficou com um valor final.

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

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

Onde:

$\frac{\sum_{el} TR}{n}$ é a média aritmética do Total das Respostas da Escala de Likert; dp é o desvio padrão da média e (0,5) é a probabilidade de classificação em

aderente ou não aderente. Indivíduos que atingiram valores maiores que o ponto de corte foram então classificados como aderentes ao tratamento (ALMEIDA, RODRIGUES e VIEIRA, 2014).

4.7. Extração de Primaquina e Carboxiprimaquina

A extração de Primaquina e de Carboxiprimaquina procedeu-se conforme esquema a seguir:

Os “spots” foram recortados com tesoura em pequenos pedaços em tamanhos mais ou menos uniformes e transferidos para tubos de polietileno tipo Falcon com capacidade de 15mL, adicionou-se 1.5mL de ácido clorídrico (HCL) 0.1N

Os tubos foram submetidos ao homogeneizador BHS-300, Benfer®, por 20 minutos, em seguida colocados em banho de ultrassom Q-335D, Quimis® por uma hora. Os “spots” foram retirados com auxílio de bastão de vidro.

Adicionou-se 0,5 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 2M, 100µl de quinidina, Sigma®, em concentração de 1µg/mL de metanol (padrão interno) e 6mL de éter metil-terc-butilico (Vetec®).

Os tubos foram agitados em vórtex Q- 22ob1, Quimis®, por 15 minutos. Centrifugados a 2000 rpm a 25°C, centrifuga 2K15, Sigma Laborzentrifugen®; por igual período. Por último a camada orgânica foi separada e evaporada em banho-maria a 60°C.

4.8. Quantificação de Primaquina e Carboxiprimaquina

Realizada por cromatografia líquida de alta eficiência após previa separação do sangue do papel de filtro e extração líquido-líquido dos analitos. Foram utilizados procedimentos previamente validados no Laboratório de Toxicologia da UFPA (DUA et al, 1996). Após extração, as amostras foram reconstituídas com fase móvel composta de acetonitrila 30% em solução aquosa de trietilamina 0,1%, ajustando o pH para 3,5 com ácido fosfórico a

50%, submetida a degaseificação em ultrassom Q-335D, Quimis®, por quinze minutos antes do uso.

Foi utilizado cromatógrafo líquido de alta eficiência (Varian®, USA), composto por uma bomba isocrática (PROSTART® 300), injetor manual Reodyne® (Modelo 772i), com loop de 20µL, coluna de fase reversa (XTerra®): RP- 8, 15cm, 5µm e 4.6 mm de diâmetro interno (Waters, Saint Quentin-en-Yvelines®, France); pré-coluna: 2.1x 10mm; detector duplo canal ultravioleta (Modelo 320) e visível (PROSTAR® 220). As condições instrumentais seguidas foram: pressão de 2350 psi, comprimento de onda de 254 nm e fluxo de 1 mL/min.

Utilizou-se a Primaquina (Sigma®) e a Carboxiprimaquina (Sigma®) como padrão interno, para determinação dos tempos de retenção. As amostras foram injetadas no CLAE em microseringa de 50µL, Hamilton®.

4.9. Análise estatística

Os resultados obtidos foram tabulados em planilhas elaboradas para este estudo no programa Microsoft Office Excel 2013. Para comparação das médias e medianas foram utilizados os testes Qui-Quadrado, Mann-Whintney (Teste U) e t de Student. Os testes estatísticos foram realizados com auxílio dos programas BioStat (Graphpad Software versão 5.3) e EXCEL®. O nível de significância aceito foi de 5% ($p < 0,05$).

4.10. Aspectos éticos

O presente estudo faz parte do projeto intitulado “*Estudo da Situação Nutricional, Estado Cognitivo e da Adesão ao Tratamento Medicamentoso em Crianças e Adultos com Malária Vivax no Estado do Pará*” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas de Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal obtendo-se o número do CAAE 07199612.0.0000.0018 (Anexo A). Os pacientes participantes do estudo foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C).

5. RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados na cidade de Anajás, obtivemos um total de 27 pacientes, entre os meses de abril e agosto de 2014. Os testes de adesão foram realizados em 20 pacientes no D7, quando retornavam a Divisão de Endemias do município.

Dos 27 pacientes, 19 pertenciam ao sexo masculino (70,4%) e apenas 8 ao sexo feminino, 80% deles se declararam pardos, a maior parte na faixa dos 30-59 anos (55,56%), em sua maioria tinham o ensino fundamental incompleto (59,27%), trabalhavam com atividade extrativista (37,03%) e tinham renda familiar menor do que meio salário mínimo (33,33%).

Tabela 1 – Distribuição percentual das características sócio-demográficas, dos pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

Características	Pacientes	%
Gênero		
Masculino	19	70,4
Feminino	8	29,6
Faixa Etária		
Não Informou	1	3,7
Jovens (18-29)	11	40,74
Adultos (30-59)	15	55,56
Idosos (60 ou mais)	0	0
Etnia		
Branca	3	11,11
Parda	22	81,49
Negra	2	7,4
Amarela	0	0
Indígena	0	0
Transmissão da doença		
Sabe	14	51,86
Não sabe	11	40,74
Não foi informado	0	0
Foi informado, mas não acreditou	0	0
Não respondeu	2	7,4
Total	27	100

Tabela 2 – Distribuição percentual dos pacientes com malária vivax, segundo características da doença, escolaridade, ocupação e renda, no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

Características	Pacientes	%
Número de malárias anteriores		
Nenhuma	1	3,7
Uma	2	7,4
Duas	2	7,4
Três	2	7,4
Quatro ou mais	20	74,1
Parasitemia		
Não informado	2	7,4
+/2 (200-300*)	3	11,11
+ (301-500)	9	33,33
++ (501-10.000)	12	44,45
+++ (10.001-100.000)	1	3,7
++++ (>100.000)	0	0
Escolaridade		
Analfabeto	2	7,4
Fundamental Incompleto	16	59,27
Fundamental Completo	0	0
Médio Incompleto	5	18,52
Médio Completo	3	11,11
Superior Incompleto	1	3,7
Superior Completo	0	0
Ocupação		
Desempregado	1	3,7
Estudante	3	11,11
Extrativista	10	37,03
Empregado	7	25,94
Dona de Casa	4	14,82
Não Respondeu	2	7,4
Renda Familiar**		
Não Informou	5	18,51
0 – ≤ ½ salário mínimo	9	33,33
< ½ salário – ≤ 1 salário	7	25,94
< 1 salário – ≤ 1 ½ salário	3	11,11
< 1 ½ salário – 2 salários	3	11,11
Total	27	100

* Parasitos por mm³, ** Valor salário mínimo R\$ 724,00 (2014).

A maioria da população estudada sabe como a doença é transmitida (51,86%), já tiveram 4 ou mais malárias (74,1%), e tiveram parasitemia de duas cruzes (44,45%).

5.1. Teste de Morisky-Green

Dos 20 pacientes que completaram o teste de Morisky-Green, 10 pessoas do gênero masculino e 5 do gênero feminino foram considerados aderentes ao tratamento enquanto apenas 3 do gênero masculino e 2 do gênero feminino foram considerados não aderentes.

A avaliação final do teste, considerando a pontuação das quatro respostas, resultou em uma adesão de 75% do total dos pacientes.

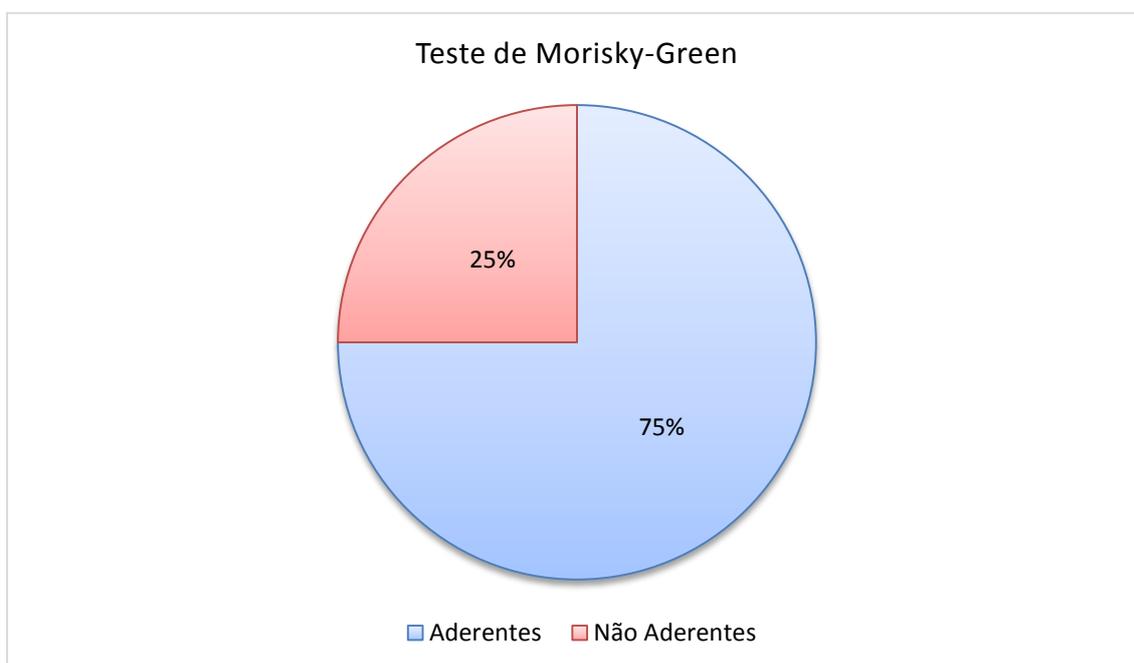


Figura 10 – Pacientes com malária *vivax* aderentes ao teste Morisky-Green, no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

A análise descritiva da distribuição das medidas das respostas (itens respondidos) na Escala de Likert estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Análise descritiva da distribuição das medidas das respostas na Escala de Likert.

Medidas	n	Min ¹	Max ²	M ³	dp ⁴	Me ⁵
Escala de Likert	20	9,0	20,0	16,6	3,56	17,50

¹Valor Mínimo; ² Valor Máximo; ³M: Média aritmética; ⁴dp; Desvio padrão; ⁵Me: Mediana.

O teste utilizou a escala de Likert de 5 pontos, que é compreendida em 1–Sempre, 2–Com frequência, 3–Às Vezes, 4–Raramente e 5–Nunca, sendo os 3 primeiros pontos um resposta positiva e os dois últimos uma resposta negativa. Levando isso em consideração, a primeira pergunta teve uma taxa de respostas positivas de 80%, a segunda 65%, a terceira 70% e a quarta 65%.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes que responderam aos questionamentos do Teste de Morisky-Green dos pacientes com malária vivax no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

Perguntas	Pacientes	%
Você já se esqueceu de tomar seus remédios?		
1 – Sempre	0	0
2 – Com frequência	1	5
3 – Às vezes	3	15
4 – Raramente	1	5
5 – Nunca	15	75
Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?		
1 – Sempre	0	0
2 – Com frequência	1	5
3 – Às vezes	6	30
4 – Raramente	2	10
5 – Nunca	11	55
Quando você se sente bem você para de tomar os seus remédios?		
1 – Sempre	2	10
2 – Com frequência	2	10
3 – Às vezes	2	10
4 – Raramente	3	15
5 – Nunca	11	55
Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o remédio, você para de tomar?		
1 – Sempre	2	10
2 – Com frequência	1	5
3 – Às vezes	4	20
4 – Raramente	1	5
5 – Nunca	12	60
Total	20	100
Aderentes	15	75
Não aderentes	5	25

5.2. Concentrações Plasmáticas

As concentrações de Primaquina e Carboxiprimaquina foram obtidas após plotagem da relação entre as áreas da amostra (Figura 11) e do padrão interno em curva de calibração previamente elaborada contendo concentrações crescentes do fármaco e seu metabólito diluídas de maneira apropriada em sangue total de voluntários saudáveis as quais foram aplicados em papel de filtro.

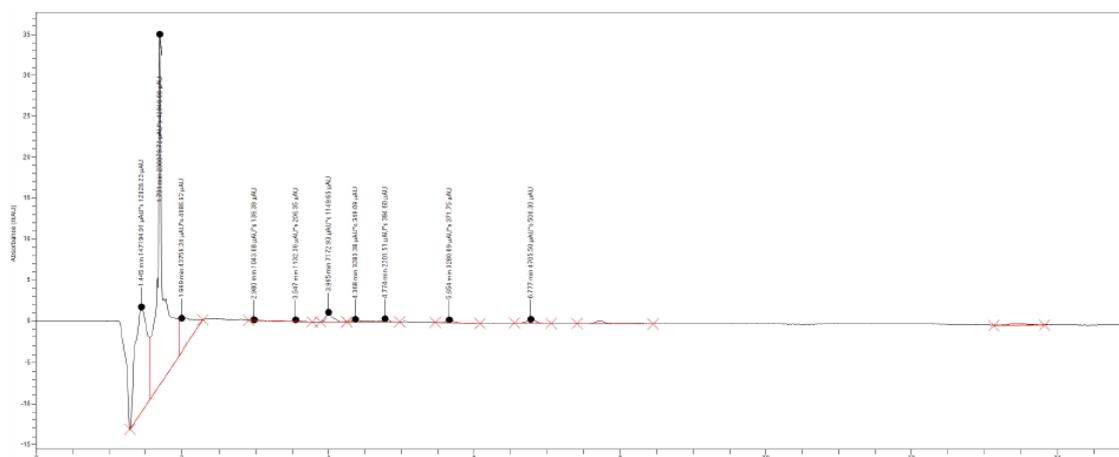


Figura 11 – Cromatograma das soluções padrões de Primaquina e Carboxiprimaquina

As concentrações de Primaquina e Carboxiprimaquina, expressas em média, desvio padrão e amplitude, determinada no plasma de todos os pacientes com malária *vivax* nos dias de estudo (D1 e D7), estão descritas na tabela 5. O emprego do método paramétrico (t de Student), não mostrou diferença estatística significativa nas concentrações plasmáticas nos diferentes dias de estudo.

Tabela 5 – Concentrações médias de Primaquina e Carboxiprimaquina (ng/mL), expressas como médias e desvio padrão, em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

Concentrações Totais (ng/mL)	D1	D7	p-Valor*
Primaquina			
N	14	21	
Média (\pm D.P.)**	134 (\pm 64,5)	131,9 (\pm 52,6)	0,436
Carboxiprimaquina			
N	15	17	
Média (\pm D.P.)	408 (\pm 378,8)	529,4 (\pm 298,7)	0,159

* Teste t de Student, ** ng/mL.

Na Figura 12 estão as concentrações médias totais de primaquina e carboxiprimaquina em diferentes dias de estudo.

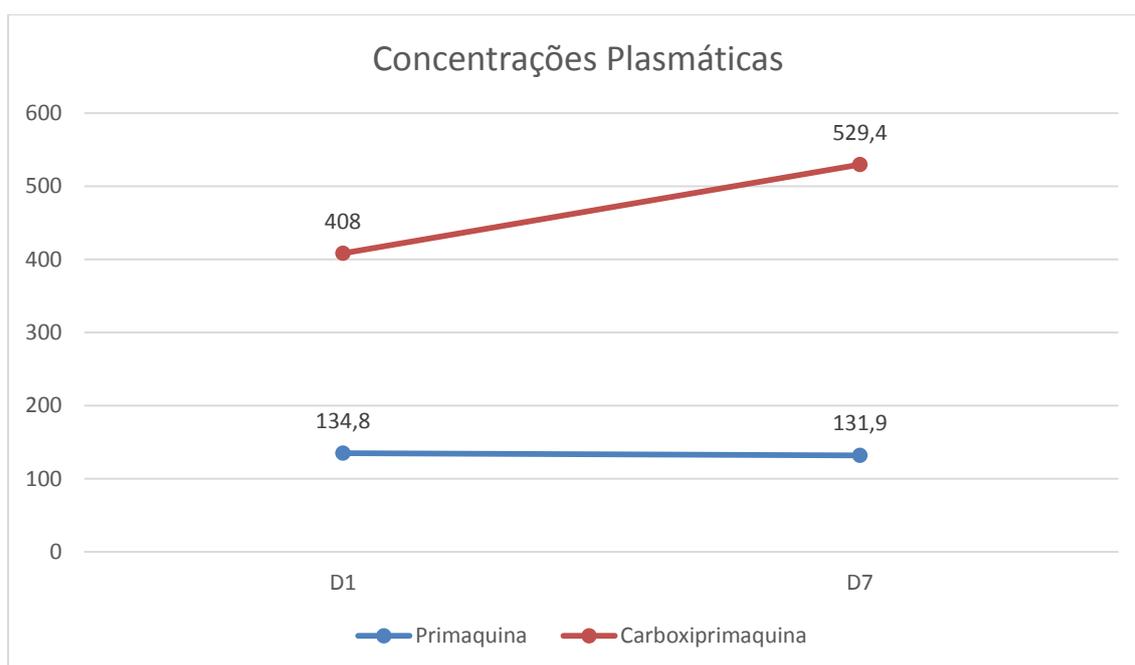


Figura 12 – Concentrações médias de Primaquina e Carboxiprimaquina (ng/mL) em pacientes com malária *vivax*, no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

A seguir, os pacientes foram alocados em função da classificação de aderentes ou não aderentes segundo o teste de Morisky-Green e os dados foram divididos como mediana e amplitude, para comparar as concentrações

de primaquina dos pacientes segundo a adesão e nos diferentes dias de estudo, quando possível, foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. O teste não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação as comparações de aderentes e não aderentes e assim como de D1 e D7 (Tabela 6).

Tabela 6 – Concentrações médias de Primaquina (ng/mL), expressas como mediana e amplitude, em função da adesão segundo o Teste de Morisky-Green em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

PRIMAQUINA Pacientes	D1		n	D7		p-Valor*
	N	Mediana (Amplitude)**		Mediana (Amplitude)**		
Aderentes	5	148 (97-385)	12	104 (97-249)	0,112	
Não aderentes	5	101 (99-119)	2	115 (99-132)	–	
p-Valor*	0,058			–		

* Teste U de Mann-Whitney, ** ng/mL.

Na tabela 7, os pacientes foram alocados em função da classificação de aderentes ou não aderentes segundo o teste de Morisky-Green e os dados foram divididos como mediana e amplitude, para comparar as concentrações de carboxiprimaquina dos pacientes segundo a adesão e nos diferentes dias de estudo, quando possível, foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. O teste mostrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) em relação ao grupo dos aderentes em D1 e D7.

Tabela 7 – Concentrações médias de Carboxiprimaquina (ng/mL), expressas como mediana e amplitude, em função da adesão segundo o Teste de Morisky-Green em pacientes com malária *vivax* no município de Anajás-PA no período de fevereiro-agosto 2014.

CARBOXIPRIMAQUINA*	D1		n	D7		p-Valor**
	n	Mediana (Amplitude)		Mediana (Amplitude)		
Aderentes	4	137 (76-329)	9	303 (88-868)	0,037	
Não aderentes	1	434 (–)	2	844 (648-1040)	–	
p-Valor**	–			–		

* ng/mL, ** Teste U de Mann-Whitney.

6. DISCUSSÃO

Neste trabalho, foi possível observar que, na maioria das vezes, a malária *vivax* é mais prevalente no gênero masculino (70,4%), atingindo principalmente adultos de 30 a 59 anos (55,56%) e que trabalha com atividade extrativista (37,07%), corroborando com o estudo de Nóbrega (2011), realizado na cidade de Anajás, no período de 2003 a 2009, que indicou a faixa de 20 a 29 anos, homens, trabalhadores da exploração vegetal e domésticas como a parcela mais atingida pela malária.

Atingindo também a população de baixa renda, pouca escolaridade e população economicamente ativa (Tabela 2). Por esses fatores, a doença contribui para um ciclo de subdesenvolvimento e intensificação da pobreza, como apontam Pedercini, Movilla Blanco e Kopainsky (2011).

Avaliando mais detalhadamente as perguntas do teste de Morisky-Green verificou-se que os resultados foram satisfatórios, para medir a adesão. Através deste teste foi observada uma adesão de 75%, com uma taxa de positividade em relação a cada pergunta que variou de 80% até 65%. Esse grau de adesão, é um valor próximo do que foi encontrado na literatura, como aponta um estudo de revisão de Azevedo et al. (2013), no qual as taxas de adesão variaram de 62,2% a 76,2% para o esquema de tratamento com cloroquina + primaquina, usando diferentes testes de adesão por métodos diretos e indiretos.

Em um estudo na cidade de Anajás que utilizou o teste de Morisky-Green com escala dicotômica de Likert, com 135 pacientes, fazendo uso do mesmo tratamento, foi estimada uma adesão de 65,2% (ALMEIDA, RODRIGUES e VIEIRA, 2014).

Uma pesquisa realizada em várias cidades do estado do Pará foi encontrada adesão de 86,4% em 280 pacientes, por meio de contagem de comprimidos, que também utilizava o esquema curto de tratamento (PEREIRA, ISHIKAWA e FONTES, 2011).

Embora o município de Anajás apresente dados epidemiológicos desde a década de 80 como área endêmica de malária, com IPA que a classifica em

área de alto risco (NÓBREGA, 2011; PARENTE, SOUZA e RIBEIRO, 2012) e tenha um Centro de Controle de Endemias como local de apoio e referência aos marajoaras, o número de pacientes que procuraram o serviço, no período do estudo, foi menor que o esperado, uma vez que houve ações de planejamento e prevenção da doença no município nos seis meses anteriores a coleta. Essas ações foram realizadas pelo governo estadual e implicaram na distribuição de cinco mil mosquiteiros impregnados com inseticidas visando combater o vetor (G1 PA, 2013).

Outra ação que repercutiu na diminuição do número de casos, foi a busca ativa pelas equipes de saúde do município que realizavam testes diagnósticos em locais mais distantes do centro urbano, levadas por meio de lanchas, para áreas de difícil acesso. De maneira conjunta, era realizada campanha de conscientização e distribuição dos mosquiteiros impregnados, contribuindo dessa forma para redução do número de pessoas que se dirigiam ao centro de referência. Outra dificuldade observada na diminuição dos pacientes no D7 foi o retorno para a coleta, que foi justificada pela falta de dinheiro e de transporte, assim como, pela necessidade de trabalhar.

A maioria da população conhece a malária, inclusive já foi infectada, na vida, quatro vezes ou mais pela doença (74,1%) e ao serem questionados como ela é transmitida, a maior parte (51,86%) soube responder corretamente. Em função destes fatores e pelo longo período de convívio com a doença e seus sintomas graves, somando-se a campanhas de prevenção e combate à malária no município contribuíram para que a população aderisse ao tratamento e buscasse ativamente o serviço de saúde após os primeiros sinais da doença, tendo como referência o Centro de Controle de Endemias para o diagnóstico e recebem a medicação para o tratamento da malária.

Contribui para adesão a adoção do esquema curto de tratamento (sete dias), com comprimidos previamente fracionados de acordo com os dias, o acesso a esta medicação disponibilizada e no momento da dispensação, explicação sobre a importância da tomada do medicamento, contribuíram para o aumento da adesão, como também foi observado por Pereira, Ishikawa e Fontes (2011).

É possível observar que as concentrações de primaquina (Tabela 5) em todos os pacientes não variaram em função dos dias de estudo, dada a reduzida meia vida biológica do fármaco. Em relação às concentrações de carboxiprimaquina, apesar da diferença maior entre os valores das médias, não foi possível observar diferença estatística significativa.

Quando se avalia as concentrações de primaquina (Tabela 6) nos pacientes diferentes dias de estudo, levando em consideração o teste de Morisky-Green, não é possível observar diferença estatística significativa. Já as concentrações de carboxiprimaquina (Tabela 7) quando comparadas de acordo com a adesão e nos diferentes dias de estudo percebe-se que no grupo dos aderentes os valores de D1 são significativamente menores que em D7, indicando o acúmulo do metabólito.

Quando se avalia a diferença das concentrações de carboxiprimaquina em todos os pacientes do estudo em D1 e D7 não foi possível observar nenhuma diferença estatística significativa ($p = 0,159$). No entanto, ao aplicarmos o teste de Morisky-Green e comparar o grupo dos aderentes em D1 e D7 é possível observar diferença estatística significativa ($p = 0,038$), como não era possível anteriormente, indicando que o teste de adesão tornou o grupo mais homogêneo, tornando-se imprescindível a sua utilização para quantificar o metabólito de maneira mais precisa.

Devido ao tamanho amostral, não é possível inferir sobre os valores mínimos de concentrações plasmáticas do metabólito carboxiprimaquina, para considerar um paciente aderente ou não por meio do método direto, apesar de ter sido determinado nos testes como sendo de 137 ng/mL no D1 e 303 ng/mL no D7, para pacientes com malária *vivax*, fazendo uso do tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde (2011) de 30mg/dia de primaquina por 7 dias.

Outros valores de primaquina já foram encontrados anteriormente na literatura. Kim et al. (2004) obtiveram, no D1, concentrações de primaquina no valor médio de 156 ng/mL e para carboxiprimaquina um valor médio de 438 ng/mL, em pacientes adultos do sexo masculino, usando um tratamento de 15mg/dia de primaquina por 14 dias.

No estudo de Moore et al. (2014) foi observada, em crianças de 5 a 10 anos, concentrações medianas de primaquina e carboxiprimaquina no valor de 115 ng/mL e 1046 ng/mL, respectivamente, quando utilizado o tratamento de 0,5mg/kg/dia por 14 dias. No caso da carboxiprimaquina essa divergência dos valores nesse estudo com a literatura pode ser explicada por diferenças no esquema terapêutico e no perfil farmacocinético das populações, assim como, idade dos pacientes e da região estudada.

Isso mostra que a carboxiprimaquina se acumula no organismo, pois tem um tempo de meia-vida maior que o da primaquina, sendo assim mais indicada para avaliar a adesão ao tratamento no método direto em que se utilizam as dosagens das concentrações plasmáticas.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo, foram avaliados 27 pacientes, sendo 70,4% deles do sexo masculino e em na faixa etária de 30 a 59 anos (55,56%).

O teste de Morisky-Green indicou uma adesão de 75%, do total de 20 pacientes, com uma taxa de acerto de 80%, 65%, 70% e 65% em cada pergunta.

As concentrações médias de primaquina no D1 foi de 134,8 ng/mL e no D7 foi de 131,9 ng/mL, em relação à carboxiprimaquina no D1 foi de 408 ng/mL e no D7 foi de 529,4 ng/mL.

Não foi observado diferenças estatisticamente significativa nos valores de primaquina relacionados aos dias de estudo nem no teste de adesão, enquanto na carboxiprimaquina é possível observar diferença estatisticamente significativa entre os valores do metabólito em D1 e D7 no grupo dos aderentes definido pelo teste de Morisky-Green.

Dessa forma é importante ressaltar que estas concentrações de primaquina e carboxiprimaquina são as primeiras determinações de fármacos e metabólitos encontradas para o tratamento curto preconizado pelo Ministério da Saúde para malária vivax na região amazônica, corroborando para a pesquisa de avaliação da adesão aos antimaláricos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, E. D.; RODRIGUES, L. C.; VIEIRA, J. L. **Estimates of adherence to treatment of vivax malaria**. Malaria Journal, v. 13, p. 321, 2014.

ARAÚJO, M. F. M.; FREITAS, R. W. J. F.; FRAGOSO, L. V. C.; ARAÚJO, T. M.; DAMASCENO, M. M. C.; ZANETTI, M. L. **Cumprimento da Terapia com Antidiabéticos Orais em Usuários da Atenção Primária**. Texto e Contexto – Enfermagem, v. 20, n. 1, p. 135-143, Florianópolis, 2011.

AZEVEDO, R. C.; FONTES, C. J. F.; FERREIRA, R. G.; SOUZA, T. G. de. **Estudos sobre adesão ao tratamento da malária**. Enfermería Global, n. 32, p. 304, 2013.

BAIRD, J. K.; HOFFMAN, S. L. **Primaquine Therapy for Malaria**. Clinical Infectious Diseases, v. 39, n. 9, p. 1336-1345, 2011.

BATALLA, C.; BLANQUER, A.; CIURANA, R.; GARCÍA, M.; CASES, E.; PÉREZ, A. **Cumplimiento de la prescripción farmacológica en pacientes hipertensos**. Aten Primaria, v. 1, n. 4, p. 185-91, 1984.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Biology**, 2012. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology>> Acesso em: 15 de abril de 2014.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Disease**, 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>> Acesso em: 15 de abril de 2014.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Frequently Asked Questions**, 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html>> Acesso em: 15 de abril de 2014.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **History**, 2012. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/history>> Acesso em: 15 de abril de 2014.

COHEN, J. M.; SMITH, D. L.; COTTER, C.; WARD, A.; YAMEY, G.; SABOT, O. J.; MOONEN, B. **Malaria resurgence**: a systematic review and assessment of its causes. *Malaria Journal*, v. 11, n. 122, 2012.

DUA, V. K.; KAR, P. K.; SARIN, R.; SHARMA, V. P. **High-performance liquid chromatographic determination of primaquine and carboxyprimaquine concentrations in plasma and blood cells in Plasmodium vivax malaria cases following chronic dosage with primaquine**. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, v. 675, n. 1, p. 93-98, 1996.

FARIA, H. T. G. **Desafios para a atenção em saúde: adesão ao tratamento e controle metabólico em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 no município de Passos, MG**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FEACHEM, R. G.; PHILLIPS, A. A.; HWANG, J.; COTTER, C.; WIELGOSZ, B.; GREENWOOD, B. M.; SABOT, O.; RODRIGUEZ, M. H.; ABEYASINGHE, R. R.; GHEBREYESUS, T. A.; SNOW, R. W. **Shrinking the malaria map: progress and prospects**. *Lancet*, v. 376, n. 9752, p. 1566–1578, 2010.

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

FERREIRA, R. G.; de SOUZA AZEVEDO, R. C.; REINERS, A. A. O.; de SOUZA, T. G.; FONTES, C. J. F. **Adesão ao tratamento da malária e fatores contribuintes**. Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 16, n. 1, p. 35-43, 2014.

G1 PA. **Sespa não reconhece situação de emergência da malária em Anajás, PA.** 2013. Disponível em: <<http://g1.globo.com/pa/para/noticia/2013/02/sespa-nao-reconhece-situacao-de-emergencia-da-malaria-em-anajas-pa.html>> Acesso em: 07 de março de 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades: Anajás**, 2010. Disponível em: < <http://cod.ibge.gov.br/236JD>> Acesso em: 20 de maio de 2014.

IMWONG, M.; SNOUNOU, G.; PUKRITTAYAKAMEE, S.; TANOMSING, N.; KIM, J. R.; NANDY, A.; GUTHMANN, J. P.; NOSTEN, F.; CARLTON, J.; LOOAREESUWAN, S.; NAIR, S.; SUDIMACK, D.; DAY, N. P. J.; ANDERSON, T. J. C.; WHITE, N. J. **Relapses of *Plasmodium vivax* Infection Usually Result from Activation of Heterologous Hypnozoites**. The Journal of Infectious Diseases, v.195, n. 7, p. 927-933, 2007.

KIM, Y. R.; KUH, H. J.; KIM, M. Y.; KIM, Y. S.; CHUNG, W. C.; KIM, S. L.; KANG, M. W. **Pharmacokinetics of primaquine and carboxyprimaquine in Korean patients with vivax malaria**. Archives of pharmacal research, v. 27, n. 5, p. 576-580, 2004.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. **Adesão à terapêutica medicamentosa**: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos

adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 8, n. 3, p. 775-782, Rio de Janeiro, 2003.

MELCHIORS, A. C.; PONTAROLO, R. **Hipertensão Arterial: Análise dos Fatores Relacionados com o Controle Pressórico e a Qualidade de Vida**. 2008. 156 f. Dissertação (Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica) - Universidade Federal do Paraná, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Terapêutica da Malária**. 6 ed. Brasília: Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde – Ascom/Pre/FUNASA, 2001, 104 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010, 36 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tratamento**, 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/malaria/11347-tratamento>> Acesso em: 02 de maio de 2014.

MOORE, B. R.; SALMAN, S.; BENJAMIN, J.; PAGE-SHARP, M.; ROBINSON, L. J.; WAITA, E.; BATTY K. T.; SIBA P.; MUELLER I.; DAVIS T. M. E.; BETUELA, I. **Pharmacokinetic properties of single-dose primaquine in Papua New Guinean children: feasibility of abbreviated high-dose regimens for radical cure of vivax malaria**. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 1, p. 432-439, 2014.

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

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **Life Cycle of the Malaria Parasite.** 2015. Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/topics/Malaria/Pages/lifecycle.aspx>> Acesso em: 27 de outubro de 2015.

NEVES, F. A.; VENTURA, A. M.; MANOEL FILHO, G. S.; LIBONATI, R. M. **Lipid parameters in a hyperendemic area for malaria.** Lipids in health and disease, v. 12, n. 1, p. 1, 2013.

NÓBREGA, M. E. B. da. **Análise ecoepidemiológica da malária no município de Anajás, Pará, utilizando geoprocessamento.** 2011. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

OBRELI-NETO, P. R.; BOLDONI, A. O.; GUIDONI, C. M.; BERGAMINI, D.; HERNANDES, K. C.; LUZR, T.; SILVA, F. B. **Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia.** Revista Brasileira Farmácia, v. 93, n. 4, p. 403-10, 2012.

OLIVEIRA-FERREIRA, J.; LACERDA, M. V. G.; BRASIL, P.; LADISLAU, J. L. B.; TAUIL, P. L.; DANIEL-RIBEIRO, C. T. **Review Malaria in Brazil: an overview.** Malaria Journal, v. 9, n. 115, 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dia Mundial da Malária 2015**. 2015. Disponível em:
<http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=285%3Adia-mundial-da-malaria-2015&Itemid=73&lang=pt> Acesso em: 26 de abril de 2016.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; MIRANDA, E. S.; ESHER, Â.; CAMPOS, M. R. D.; BRASIL, J. D. C.; FERREIRA, A. C. S.; EMMERICK, I. C. M. **Uncomplicated malaria treatment in the Brazilian Amazon: knowledge, practices and perceptions of health workers in high-incidence municipalities**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1445-1456, 2011.

PALOTA, L. **Adesão ao tratamento da hipertensão arterial: estudo entre usuários cadastrados no Centro de Saúde de um município do interior paulista**. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PARENTE, A. T.; SOUZA, E. B. de; RIBEIRO, J. B. M. **A ocorrência de malária em quatro municípios do estado do Pará, de 1988 a 2005, e sua relação com o desmatamento**. *Rev Acta Amaz*, v. 42, n. 1, p. 41-8, 2012.

PERDECINI, M.; MOVILLA BLANCO, S.; KOPAINSKY, B.; **Application of the Malaria Management Model to the Analysis of Costs and Benefits of DDT versus Non-DDT Malaria Control**. *PLoS ONE*, v. 6, n. 11, 2011.

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

REINERS, A. A. O.; AZEVEDO, R. C. S.; RICCI, H. A.; SOUZA, T. G. da. **Adesão e Reações de Usuários ao Tratamento da Malária**: Implicações para a Educação em Saúde. *Texto e Contexto – Enfermagem*, v. 19, n. 3, p. 536-544, Florianópolis, 2010.

RIBERA, J. M.; HAUSMANN-MUELA, S.; GRYSEELS, C.; GRIETENS, K. P. **Re-imagining adherence to treatment from the “other side”**: local interpretations of adverse anti-malarial drug reactions in the Peruvian Amazon. *Malaria journal*, v. 15, n. 1, p. 1, 2016.

SACKETT, D.; GIBSON, E.; TAYLOR, D. W.; HAYNES, R. B.; HACKETT, B.; ROBERTS, R.; JOHNSON, A. **Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension**. *The Lancet*, v. 305, n. 7918, p. 1205-1207, 1975.

SILVA, R. da; HOCHMAN, G. **Um Método Chamado Pinotti**: Sal Medicamentoso, Malária e Saúde Internacional (1952-1960). *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 519-543, 2011.

SIMÕES, L. R.; ALVES JUNIOR, E. R.; RIBATSKI-SILVA, D.; GOMES, L. T.; NERY, A. F.; FONTES, C. J. F. Factors associated with recurrent *Plasmodium vivax* malaria in Porto Velho, Rondônia State, Brazil, 2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 7, p. 1403-1417, 2014.

TEIXEIRA, J. R. M. **Avaliação da terapêutica da malária por *Plasmodium vivax***: perfil cinético da cloroquina e primaquina. 2011.

WIESNER, J.; ORTMANN, R.; JOMAA, H.; SCHLITZER, M. **New Antimalarial Drugs**. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 42, n. 43, p. 5274–5293, 2003.

ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ - ICS/		
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: ESTUDO DA SITUAÇÃO NUTRICIONAL, ESTADO COGNITIVO E DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM CRIANÇAS E ADULTOS COM MALÁRIA VIVAX NO ESTADO DO PARÁ		
Pesquisador: MARCIENI ATAIDE DE ANDRADE		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 07199612.0.0000.0018		
Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA		
Patrocinador Principal: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 261.593		
Data da Relatoria: 30/04/2013		
Apresentação do Projeto:		
<p>Malária é reconhecida como grave problema de saúde pública no mundo. Ocorre em populações que vivem em condições precárias de habitação e de trabalho¹. No Brasil, em 2008, dos casos registrados no país, 99,9% foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal, concentrando-se em seis estados entre estes o Pará, sendo o <i>Plasmodium vivax</i> a espécie causadora de quase 90% dos casos na região endêmica². Este projeto visa estudar características sociodemográficas e marcadores cognitivos, nutricionais, bioquímicas e de adesão ao tratamento em crianças e adultos com malária por <i>P. vivax</i>, visando estabelecer diretrizes de vigilância e saúde. Trata-se de estudo epidemiológico prospectivo analítico, no período de 24 meses. A população será constituída de crianças e adultos. O estudo com crianças será realizado com grupo controle: (1) crianças com diagnóstico de malária por <i>P. vivax</i>, no período do estudo, residentes na cidade de Anajás-PA, área considerada de alta endemicidade, no Estado; (2) crianças saudáveis, residentes na cidade de Belém-PA, área não endêmica. As crianças serão pareadas em relação ao sexo e idade. Para a coleta dos dados será utilizado protocolo de atendimento estruturado, pré-codificado. Os indivíduos com malária serão acompanhados num período de 28 dias. Serão realizados exames clínicos, parasitológicos, bioquímicos, cognitivos e avaliação nutricional</p>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <p>Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-Sí do ICS 13 - 2º and. Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110 UF: PA Município: BELEM Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br</p> </div> <div style="width: 35%; text-align: right;">  </div> </div>		
<small>Página 01 de 04</small>		

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



Continuação do Parecer: 261.593

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

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

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

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

Endereço: Rua Augusto Corrêa 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

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



Continuação do Parecer: 261.593

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

Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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



Continuação do Parecer: 261.593

BELEM, 02 de Maio de 2013

Assinador por:
Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador)

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

ANEXO B – Protocolo de Pesquisa em Malária.

IDENTIFICAÇÃO, DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

- 1 Data da Entrevista: ____/____/____
 2 Estado (Unidade da Federação): ____
 3 Município: ____
 4 Nome da pessoa entrevistada:
 5 Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
 6 O Sr (a) ou a criança teve malária nos últimos 30 dias? 1. Sim 2. Não
Se SIM, agradecer a participação do paciente e EXCLUIR da Pesquisa

DADOS DA CRIANÇA

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

- 25 Qual a série que a criança está frequentando atualmente?

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			CRECHE	
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2
											Sim	Não

- 26 Como se desloca para a escola: 1. Andando 2. Motocicleta 3. Bicicleta 4. Canoa 5. Cavalo
 6. Outros _____

- 27 Tempo de deslocamento: _____

- 28 Escolaridade da mãe da criança (último ano concluído):

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incomp	

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

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incomp	

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

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incompl	

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

DADOS DO ADULTO

31 Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

32 Data do nascimento: ____/____/____

33 Cor da pele: 1 - Branca 2 - Parda/mulata/morena 3 – Negra/Preta 4 - Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) 5 – Indígena

34 Escolaridade (último ano concluído)

ENSINO FUNDAMENTAL								ENSINO MÉDIO			SUPERIOR		SEM
1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	1	2	0
											Completo	incomp	

35 Qual a ocupação atual? _____

36 Renda mensal? _____

37 Qual a ocupação dos membros da família?

Membro/Ocupação/Renda mensal

M1 _____/(____) R\$ _____
 M2 _____/(____) R\$ _____
 M3 _____/(____) R\$ _____
 M4 _____/(____) R\$ _____
 M5 _____/(____) R\$ _____
 M6 _____/(____) R\$ _____
 M7 _____/(____) R\$ _____
 M8 _____/(____) R\$ _____
 M9 _____/(____) R\$ _____

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

38 É beneficiário do Programa Bolsa Família? 1. Sim 2. Não

39 Se SIM, quanto recebe do Programa? R\$ _____

40 É Beneficiário de outros Programas? 1. Sim 2. Não

41 Se SIM, qual? _____ e quanto recebe desse Programa? R\$ _____

42 Quantas pessoas moram na casa? _____ Quantos adultos? _____ Quantas crianças até 12 anos? _____

43 Condições de Moradia: 1. Própria 2. Alugada 2. Parentes 3. Favor 4. Outros _____

44 Qual o número de cômodos da sua casa? _____

45 Quantos destes cômodos são utilizados como dormitório? _____

46 Sua casa é telada? 1. Sim 2. Não

47 Na sua casa tem Luz Elétrica? 1. Sim 2. Não

48 Rede de esgotamento sanitário? 1. Sim 2. Não

49 Esgoto a céu aberto na vizinhança? 1. Sim 2. Não

50 De onde vem a água para o consumo?

1. Rede Geral 2. Poço artesiano 3. Poço comum 4. Rio/Igarapé 5. Outros _____

51 A água de beber é tratada? 1. Sim 2. Não

52 Tratamento da água:

1. Filtrada 2. Coada 3. Fervida 4. Hipoclorito 5. Não trata 6. Outros _____

53 Tem sanitário? 1. Sim 2. Não

54 Tipo de fossa? 1. Biológica 2. Negra (Rudimentar) 3. a céu aberto

Tosse								
Sensação falta de ar								
Outros								

ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO

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

78 Evolução dos exames laboratoriais e medicação

Dia	Data	Parasitemia	Tomou corretamente o medicamento?	Quantas vezes/dias?	Algum Sintoma novo?	Qual (is)?
0	__/__/__					
1	__/__/__					
2	__/__/__					
3	__/__/__					
4	__/__/__					
5	__/__/__					
7	__/__/__					
14	__/__/__					
21	__/__/__					
28	__/__/__					

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

80 Usa outros medicamentos ?

81 Quais? _____

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

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

Cite dois ou mais órgãos afetados pela malária? _____

A maioria dos pacientes tem dificuldades para tomar seus comprimidos. Você tem dificuldades de tomar todos os seus? 1. Sim 2. Não

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

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

4. Raramente 5. Nunca

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

4. Raramente 5. Nunca

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

3. Às vezes 4. Raramente 5. Nunca

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

2. Com frequência 3. Às vezes 4. Raramente 5. Nunca

Comprimidos dispensados: _____ Devolvidos: _____

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

83 Se si, Quais parasitas? _____

ACOMPANHAMENTO DA ANTROPOMETRIA

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

85 Acompanhamento dos Exames Bioquímicos

	D0	D7	D14	D28
Colesterol Total				
LDL				
HDL				
VLDL				
Triglicerídeos				
Glicose				
Hemácias				
Hemoglobina				
Hematócrito				
VCM				
HCM				
CHCM				
RDW				
Reticulócitos				
Plaquetas				

Nome do entrevistador:

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO:

Estudo da Situação Nutricional, Estado Cognitivo e da Adesão ao Tratamento Medicamentoso em Crianças e Adultos com Malária Vivax no Estado do Pará.

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

Informamos as seguintes questões:

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

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

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

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

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

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

Belém,

2013.

ASSINATURA DA PESQUISADORA RESPONSÁVEL

Nome: Marcieni Ataíde de Andrade

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

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

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre a mesma, assim como dos seus riscos e benefícios. Declaro ainda que

por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa e/ou permito a participação da criança sob a minha responsabilidade na pesquisa.

Belém, 2013.

ASSINATURA DO ENTREVISTADO OU DO RESPONSÁVEL