

Prescrições para tratamento de malária não complicada em gestantes na Amazônia Legal: evidências do Projeto Mafalda*

Prescriptions for uncomplicated malaria treatment among pregnant women in the Brazilian Amazon: evidences from the Mafalda Project

Tatiana Chama Borges Luz¹

Elaine Silva Miranda^{II}

Letícia Figueira Freitas^I

Claudia Garcia Serpa Osório-de-Castro^{II}

¹ Laboratório de Educação em Saúde e Ambiente, Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG, Brasil.

^{II} Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Este Projeto foi desenvolvido com recursos do CNPq (processo n° 402822/2005-6). Agradecemos às pesquisadoras Ana Cristina Soares Ferreira e Juliana Brasil, pelo empenho e cuidado na coleta de dados na Região Amazônica.

Correspondência: Tatiana Chama Borges Luz. Laboratório de Educação em Saúde e Ambiente, Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG, Brasil. Av. Augusto de Lima, 1715, Anexo, Barro Preto, 30190-002 Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: tatianachama@cpqrrr.fiocruz.br

Resumo

Objetivos: Avaliar prescrições de antimaláricos segundo indicadores de qualidade e descrever relatos de eventos adversos entre gestantes com malária não complicada. **Métodos:** Estudo descritivo de prontuários de gestantes maiores de 15 anos, residentes em municípios de alto risco na Amazônia Legal. Antimaláricos caracterizados segundo frequência de prescrição, tipo de plasmódio e de unidade de saúde de atendimento, e de possíveis eventos adversos. Para comparação das variáveis estudadas utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** Foram avaliados 262 prontuários de gestantes. A maioria das gestantes pesquisadas recebeu diagnóstico de infecção por *P. vivax* (71,2%). Cloroquina foi o fármaco mais prescrito (65,6%). Fármacos não recomendados foram encontrados em 9,0% e 16,2% das prescrições para *P. vivax* e *P. falciparum*, respectivamente. Prescrições para *P. falciparum*, em proporção significativamente maior, contiveram esquemas e posologia e/ou duração do tratamento não adequados ao protocolo oficial ($p = 0,001$), bem como sem especificação da posologia ($p = 0,004$). Não houve diferenças significativas entre hospitais de referência e unidades básicas de saúde quanto aos esquemas de tratamento, proporções de prescrições contendo esquemas de tratamento não adequados e sem especificação da posologia. Cloroquina foi o fármaco mais envolvido em ocorrências de eventos adversos. **Conclusões:** Os resultados mostraram deficiências na prescrição de antimaláricos para gestantes, especialmente quanto à adequação ao protocolo oficial.

Palavras-chave: Malária. *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium vivax*. Gestantes. Prescrições de medicamentos. Uso de medicamentos.

Abstract

Aim: To evaluate antimalarial prescriptions according to quality indicators and to describe adverse events reports among pregnant women with uncomplicated malaria. **Methods:** Descriptive study of medical files of pregnant women 15 years and older, residents in high-risk municipalities in the Brazilian Amazon. Antimalarial medicines were characterized by frequency of prescription, type of plasmodium and health care facilities where prescribing took place, and by possible adverse events. Variables were compared by Pearson's chi-square. **Results:** A total of 262 medical files were evaluated. Most patients were diagnosed for *Plasmodium vivax* 71,2%. Chloroquine was the commonest prescribed antimalarial (65.6%). Of *P. vivax* prescriptions, 9.0%, and 16.2% of *P. falciparum* prescriptions presented antimalarials not recommended in the official protocol. Prescriptions for *P. falciparum*, in significantly higher proportion, did not adhere to the official protocol in regard to type of antimalarial and dose/duration of treatment ($p = 0,001$). They also lacked information on dose and dosing interval ($p = 0,004$). There were no significant differences among reference centers and basic health care units in respect to the prescribed antimalarials, to prescriptions containing antimalarials not recommended in the official protocol or in respect to lack of dosing information. Chloroquine was the antimalarial most related to the occurrence of adverse events. **Conclusion:** The findings indicate that there are flaws in antimalarial prescribing for pregnant women, especially in respect to their adequacy to the official protocol.

Keywords: Malaria. *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium vivax*. Pregnant women. Drug prescriptions. Drug utilization.

Introdução

A malária na gestação é uma condição potencialmente grave. Mundialmente, estima-se que a cada ano 50 milhões de mulheres grávidas são expostas ao risco desta infecção, a qual pode afetar o curso da gestação e levar a vários desfechos negativos, como anemia, prematuridade, baixo peso ao nascer, perda fetal e morte materna.^{1,2}

Apesar do reconhecido impacto da malária na gestação, até o momento as informações sobre a real magnitude da doença para esse grupo populacional são escassas no Brasil. Sabe-se que a quase totalidade dos casos registrados no país (mais de 99%) se concentra na região Amazônica. Em 2009 foram registrados 308.453 casos nessa região. Destes, 257.530 (83,49%) foram relacionados à espécie *Plasmodium vivax* e outros 50.816 (16,47%) à espécie *Plasmodium falciparum*. Espécies como *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale* obtiveram registros de 107 casos correspondendo a 0,03% do total. De modo geral, *P. vivax* causa as formas brandas da malária e o *P. falciparum* é o responsável pelas formas clínicas mais graves da doença³.

Esse mesmo perfil parece se aplicar às gestantes. Um estudo analisou 13.308 casos de malária notificados ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária) em mulheres de 10 a 49 anos de idade, entre 2003 e 2006. Dentre os casos registrados, 6,1% ocorreram em grávidas, tendo sido observado que 85% das notificações foram causadas pelo *P. vivax*, 14,3% dos por *P. falciparum* e outros 0,6% foram casos de malária mista⁴.

Dentre as principais estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde para o controle da malária destaca-se o tratamento medicamentoso, orientado por meio de protocolo oficial revisado periodicamente. O protocolo é organizado por esquemas terapêuticos que variam de acordo com a gravidade da doença, a espécie parasitária e a presença de gestação, entre outros fatores⁵⁻⁷.

Para as gestantes com malária não complicada pelo *P. vivax*, por exemplo,

recomenda-se cloroquina como fármaco de primeira escolha. O tratamento tem a duração de três dias, devendo-se administrar 4 comprimidos no primeiro dia e 3 nos demais dias. Já nas infecções pelo *P. falciparum* com essa mesma gravidade, preconiza-se o uso de três comprimidos de sulfato de quinina ao dia por um período de sete dias. Há também a possibilidade de se administrar 30mg/kg/dia de sulfato de quinina durante 3 dias, em associação a 20mg/kg de clindamicina, quatro vezes ao dia, por um período de cinco dias. Como esquemas alternativos para *P. falciparum* é recomendada, a partir do segundo trimestre de gestação, a combinação fixa de arteméter e lumefantrina, devendo-se administrar oito comprimidos por três dias consecutivos; ou uso de mefloquina em dose única de quatro comprimidos, a qual pode ser dividida em duas tomadas diárias. Nem primaquina nem doxiciclina podem ser utilizadas por gestantes, o que inviabiliza tanto a associação do primeiro com cloroquina para *P. vivax* como do segundo com quinina para *P. falciparum*⁵⁻⁷.

Independentemente do tipo de infecção, no entanto, é importante que o uso de antimaláricos na gestação passe por criteriosa avaliação, uma vez que os riscos para a mãe e para o conceito ainda não foram completamente estabelecidos. Ademais, falhas terapêuticas devidas ao desenvolvimento de formas resistentes de parasitos também estão descritas na literatura^{8,9}.

Uma vez que a prescrição pode ser considerada o resultado final de um processo de diagnóstico e de decisão que reflete tanto a disponibilidade de fármacos quanto as informações distribuída sobre eles alcançadas pelo profissional prescritor¹⁰, o estudo de prescrições de antimaláricos para gestantes torna-se uma ferramenta útil.

O presente estudo objetiva avaliar as prescrições de antimaláricos segundo indicadores de qualidade e descrever os possíveis relatos de eventos adversos aos tratamentos prescritos para gestantes com malária não complicada residentes na Amazônia Legal.

Metodologia

Área e fonte de dados

Este estudo é parte do Projeto Mafalda (Modelo de avaliação para Assistência Farmacêutica em endemias focais na Amazônia Legal, Brasil: prescrição, dispensação e adesão ao tratamento de malária não complicada por *P. vivax* e *P. falciparum* em municípios de alto risco), cujo objetivo principal foi investigar a utilização de antimaláricos para tratamento de malária não complicada por *P. vivax* ou *P. falciparum* em adultos e gestantes^{11,12}.

A Amazônia Legal compreende os seguintes Estados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e parte dos Estados do Mato Grosso, Tocantins e Maranhão. Entre os critérios para seleção dos municípios participantes da pesquisa, estabelecidos no protocolo do Projeto Mafalda, foram incluídos os seguintes: classificação de alto risco (Índice Parasitário Anual – IPA > 50) para malária não complicada; apresentação de pelo menos 7.000 casos de malária anuais; existência de prescrição ou orientação escrita sobre o tratamento e adoção, pelo município, do Protocolo Nacional de acordo com relato da Secretaria Municipal de Saúde. Esses critérios determinaram a inclusão de 15 municípios elegíveis, cujas populações foram estratificadas em três faixas: > 100.00 habitantes, entre 99.999 e 30.000 e < 29.999 habitantes. A escolha final foi determinada por conveniência, de sorte a permitir uma melhor logística de campo na Amazônia^{11,12}.

Para a presente investigação foi avaliado o componente “prescrição de medicamentos antimaláricos para gestantes” do projeto Mafalda, caracterizando-se como um estudo descritivo das prescrições. Para esse braço do estudo foram eleitos os municípios que apresentavam unidades de atendimento a gestantes (Manaus, Careiro e Presidente Figueiredo no Estado do Amazonas, e Porto Velho no Estado de Rondônia). Foram elegíveis para o estudo aquelas unidades que estivessem localizadas a menos de 50 km dos centros urbanos e que, em cada

município, concentravam o maior número de atendimentos às gestantes, segundo informações das Secretarias Municipais. Os secretários municipais de saúde e os gestores de cada unidade autorizaram realização da pesquisa por meio de termos de consentimento. Maiores detalhes podem ser vistos em outras publicações^{11,12}.

Nos municípios selecionados, as unidades visitadas incluíram centros de referência para malária e unidades básicas de saúde, totalizando 8 unidades. Foram revisados todos os prontuários e as prescrições médicas correspondentes a gestantes com mais de 15 anos de idade, com diagnóstico de malária por *P. vivax* e *P. falciparum*, presentes nas unidades no momento da visita. De forma complementar, foram buscadas as fichas de notificação do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária) dessas gestantes¹³. Por questões logísticas do trabalho de campo do projeto Mafalda, os dados foram coletados entre os meses de janeiro e fevereiro de 2007 e em janeiro e fevereiro de 2008 nas unidades visitadas, por equipe treinada, por meio de questionário estruturado e pré-testado¹². Foram coletadas informações a respeito do tratamento prescrito (esquema terapêutico utilizado, posologia e duração do tratamento), diagnóstico (se laboratorial, tipo de malária, tempo transcorrido para entrega do resultado), relato de evento adverso ao tratamento no prontuário (ocorrência do evento adverso (sim ou não)), descrição do mesmo e a informação sobre quantos dias após o início do tratamento esse evento ocorreu), dados do pré-natal (tipo de gravidez, número de consultas), dados do parto e do nascido (tipo de parto, relato de complicações, tipo de nascido, peso, índice de Apgar, relato de evento adverso no recém-nascido)¹².

Variáveis de estudo

As variáveis utilizadas no presente estudo incluíram o tipo de unidade de saúde (hospital de referência para o tratamento de malária ou unidades básicas de saúde); o diagnóstico de malária por tipo

de plasmódio (*P. vivax* ou *P. falciparum*); a idade gestacional (em semanas); o esquema de tratamento prescrito (antimalárico(s), posologia e duração do tratamento); a ocorrência e a descrição de eventos adversos. O tratamento estudado neste trabalho foi o tratamento inicial para o episódio que gerou a procura da gestante ao sistema de saúde. Não foram investigados tratamentos para profilaxia ou recaídas em gestantes.

Para efeitos de análise foram construídos os seguintes indicadores de qualidade da prescrição de antimaláricos, com base nos indicadores de prescrição propostos pelo Projeto Mafalda¹⁴ e de acordo com o disposto na legislação sanitária pertinente¹⁵, bem como nas diretrizes do Programa Nacional de Controle da Malária⁵⁻⁷:

- proporção de prescrições com esquemas de tratamento não adequados ao protocolo oficial: estimada pelo número de prescrições inadequadas quanto ao(s) fármaco(s) prescrito(s) e ao trimestre gestacional/total de prescrições. Para a construção desse indicador, cada esquema de tratamento prescrito foi avaliado segundo as diretrizes estabelecidas no protocolo oficial para o tratamento de gestantes⁵⁻⁷. Os esquemas terapêuticos foram classificados como adequados se os mesmos foram prescritos, considerando-se a adequação para espécie de plasmódio (*P. vivax* ou *P. falciparum*), bem como o trimestre gestacional em curso. Os esquemas terapêuticos que divergiram dessas recomendações foram classificados como inadequados;
- proporção de prescrições com posologia e/ou duração do tratamento não adequados ao protocolo oficial: estimada pelo número de prescrições com posologia ou duração diferente do recomendado no protocolo oficial/total de prescrições. Para a construção desse indicador, cada esquema de tratamento foi avaliado segundo as diretrizes estabelecidas no protocolo oficial para o tratamento de gestantes⁵⁻⁷. Os esquemas foram considerados adequados se a posologia e a duração do tratamento foram

- coincidentes com as recomendações do protocolo oficial;
- Proporção de prescrições sem especificação da posologia: estimado pelo número de prescrições sem posologia/total de prescrições;
 - Proporção de prescrições sem especificação da duração do tratamento: estimado pelo número de prescrições sem duração/total de prescrições.

Análise dos dados

Foram identificados os antimaláricos prescritos para as gestantes e descrita sua distribuição de frequências. Os esquemas prescritos foram ainda caracterizados segundo o tipo de plasmódio e o tipo de unidade de saúde.

Os indicadores de qualidade de prescrição de antimaláricos foram comparados segundo o tipo de plasmódio e de unidade de saúde por meio do teste do qui-quadrado de Pearson, considerando significantes valores de p abaixo de 0,05.

Os antimaláricos foram ainda descritos segundo a frequência de possíveis eventos adversos segundo o fármaco envolvido, o sistema afetado e os sintomas relatados.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS, versão 13.0 for Windows (IBM Corporation, Estados Unidos).

Considerações Éticas e Conflito de

Interesses: O projeto Mafalda foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz)¹². Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Resultados

Dos 273 prontuários de gestantes com diagnóstico de malária por *P. vivax* ou *P. falciparum* encontrados nas unidades de saúde pesquisadas, 11 (4,03%) foram excluídos porque não foi possível identificar o esquema terapêutico prescrito. Nos 262 prontuários restantes, o tipo mais frequente de infecção foi por *P. vivax* (71,2%), verificado por meio de diagnóstico laboratorial (99,6%). A idade gestacional foi localizada em 209 prontuários (79,8%) e variou entre 1 e 44 semanas (média = 23,0 semanas; [DP = 9,61]). A maioria das gestantes estava no segundo trimestre gestacional (45,0%).

Considerando-se os prontuários consultados, foi contabilizado um total de 308 antimaláricos, os quais corresponderam a 10 princípios ativos (dois fármacos compunham uma associação medicamentosa em dose fixa). A cloroquina foi o fármaco mais prescrito (65,6%), seguido de mefloquina (11,4%) e sulfato de quinina (9,1%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos antimaláricos prescritos. Projeto Mafalda, 2007/2008.

Table 1 - Distribution of prescribed antimalarials. Mafalda Project, 2007/2008.

Fármaco	Frequência n (%)
cloroquina	202 (65,6)
mefloquina	35 (11,4)
sulfato de quinina	28 (9,1)
arteméter-lumefantrina	16 (5,2)
clindamicina	15 (4,9)
primaquina	6 (1,9)
artesanato	3 (1,0)
doxiciclina	2 (0,6)
arteméter	1 (0,3)
Total	308

Na maioria das prescrições (n = 220; 84,1%), o esquema de tratamento foi feito com monoterapia, isto é, pelo uso de fármacos isolados; já 15,2% (n = 40) continham associações medicamentosas de dois fármacos e no restante foi utilizado esquema de associações com três fármacos. As prescrições consideradas em desacordo com o protocolo oficial totalizaram 13,3% (n = 35).

A Tabela 2 contém a proporção de prescrições efetuadas de acordo com o diagnóstico do tipo de malária. Foram prescritos 188 esquemas terapêuticos para infecção por *P. vivax* e 74 para *P. falciparum*. Dentre estes tratamentos, 9,0% do total prescrito para *P. vivax* e 16,2% do total prescrito para *P. falciparum* continham fármacos não indicados para esse tipo de infecção.

Diferenças significativas no que diz respeito aos indicadores de qualidade da prescrição de antimaláricos foram encontradas nas prescrições para *P. vivax* e *P. falciparum* (Tabela 3). Comparadas às prescrições para *P. vivax*, as prescrições para *P. falciparum* contendo esquemas de tratamento não adequados ao protocolo oficial ocorreram com frequência quase três vezes maior (p =

0,001); já as prescrições com a posologia e/ou duração do tratamento não adequados ao protocolo oficial e aquelas sem especificação da posologia ocorreram com frequência quase duas vezes maior.

A Tabela 4 mostra o resultado da comparação das prescrições efetuadas nos hospitais de referência para o tratamento da malária e nas unidades básicas de saúde. Não foram observadas diferenças significativas no que diz respeito aos esquemas de tratamento escolhidos nos hospitais e nas unidades básicas, tampouco com relação às proporções de prescrições contendo antimaláricos de primeira escolha segundo o protocolo oficial. As proporções de prescrições contendo esquemas de tratamento não adequados ao protocolo oficial e sem especificação da posologia também não diferiram entre os locais pesquisados. Por outro lado, foram observadas proporções quase quatro vezes maiores de prescrições sem a especificação da duração do tratamento nos hospitais de referência comparados às unidades básicas (p = 0,004). Da mesma forma, nesses hospitais as prescrições com dois ou mais antimaláricos foram mais abundantes

Tabela 2 - Esquemas prescritos segundo tipo de plasmódio. Projeto Mafalda, 2007/2008.
Table 2 - Therapeutic regimens prescribed according to plasmodium type. Mafalda Project, 2007/2008.

Espécie de plasmódio	Tratamento	Frequência n(%)
<i>P. vivax</i>	cloroquina isolada	171 (91%)
	cloroquina em associação	5 (2,7%)
	mefloquina	5 (2,7%)
	sulfato de quinina	4 (2,1%)
	arteméter-lumefantrina	3 (1,6%)
<i>P. falciparum</i>	mefloquina	28 (37,8%)
	mefloquina em associação	2 (2,7%)
	arteméter-lumefantrina	12 (16,2%)
	sulfato de quinina	8 (10,8%)
	sulfato de quinina e clindamicina	14 (18,9%)
	sulfato de quinina em outra associação	2 (2,7%)
	cloroquina	5 (6,8%)
	cloroquina em associação	1 (1,4%)
	arteméter	1 (1,4%)
	clindamicina	1 (1,4%)

Tabela 3 - Qualidade das prescrições de antimaláricos para gestantes segundo tipo de plasmódio. Projeto Mafalda, 2007/2008.

Table 3 - Antimalarial prescriptions quality according to plasmodium type. Mafalda Project, 2007/2008.

Indicadores	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	p-valor*
Proporção de prescrições com esquemas de tratamento não adequados ao protocolo oficial	25,0	9,0	0,001
Proporção de prescrições com posologia e/ou duração do tratamento não adequados ao protocolo oficial	45,7	17,0	0,000
Proporção de prescrições sem especificação da posologia	44,6	26,1	0,004
Proporção de prescrições sem especificação da duração do tratamento	29,7	25,0	0,434

* Teste do qui-quadrado de Pearson

* p-value from Pearson chi-square test

($p = 0,022$). Além disso, observou-se que tanto nos hospitais de referência quanto nas unidades básicas a proporção de diagnósticos para *P. vivax* e *P. falciparum* foi a mesma (dados não mostrados em tabela).

A Tabela 5 mostra a relação dos antimaláricos possivelmente envolvidos em ocorrências de eventos adversos, os quais totalizaram 19 esquemas terapêuticos (5,0% das prescrições). A cloroquina foi o fármaco mais envolvido em tais ocorrências, que atingiram principalmente o sistema gastrintestinal. Os sintomas variaram entre náusea,

vômito, dor epigástrica, dor abdominal e indigestão. Foram também relatados, como possíveis eventos adversos, irritação, insônia e prurido relacionados a arteméter-lumefantrina. Para associações contendo sulfato de quinina as possíveis ocorrências relatadas foram vertigem e vômito.

Discussão

O tratamento oportuno e adequado dos casos é uma das principais estratégias adotadas pelo Programa Nacional de Controle

Tabela 4 - Prescrições de antimaláricos para gestantes segundo tipo de unidade de atendimento. Projeto Mafalda, 2007/2008.

Table 4 - Antimalarials prescribed to pregnant women according to health care facility type. Mafalda Project, 2007/2008.

Indicadores	Hospital de Referência	Unidade Básica de Saúde	p-valor*
Proporção de prescrições contendo cloroquina	70,0	66,7	
mefloquina	13,0	15,4	
sulfato de quinina	9,9	15,4	
outros antimaláricos	7,2	2,6	0,527
Prescrição de dois ou mais antimaláricos	18,8	5,1	0,022
Proporção de prescrições contendo antimaláricos de primeira escolha segundo o protocolo oficial	78,4	74,4	0,578
Proporção de prescrições com esquemas de tratamento não adequados ao protocolo oficial	12,8	15,8	0,622
Proporção de prescrições sem especificação da posologia	30,5	35,9	0,502
Proporção de prescrições sem especificação da duração do tratamento	29,6	7,7	0,004

* Teste do qui-quadrado de Pearson

* p-value from Pearson chi-square test

Tabela 5 - Antimaláricos envolvidos em possíveis eventos adversos, sistemas afetados e sintomas relatados. Projeto Mafalda, 2007/2008.

Table 5 - Adverse event involving antimalarials, affected systems and related symptoms. Mafalda Project, 2007/2008.

Esquema terapêutico envolvido	Sistemas	Sintomas relatados	Frequência n(%)
cloroquina	Gastrointestinal	Náusea, vômito, dor epigástrica, dor abdominal, indigestão	6 (31,6%)
	Nervoso central e periférico	Cefaléia, vertigem	3 (15,8%)
	Pele e tecido subcutâneo	Alergia, prurido	2 (10,5%)
	Reprodutivo	Aumento das contrações uterinas, leucorréia	2 (10,5%)
	Nervoso autônomo	Inapetência	1 (5,3%)
arteméter-lumefantrina	Nervoso central e periférico	Irritação, insônia	2 (10,5%)
	Pele e tecido subcutâneo	Prurido	1 (5,3%)
sulfato de quinina e clindamicina	Nervoso central e periférico	Vertigem	1 (5,3%)
sulfato de quinina, doxiciclina e primaquina	Gastrointestinal	Vômito	1 (5,3%)
Total de eventos relatados			19

da Malária. Neste estudo verificou-se uma variedade de esquemas antimaláricos utilizados para o tratamento das gestantes, sendo o antimalárico cloroquina, em monoterapia, o mais frequentemente prescrito, coincidindo com o observado em outra investigação¹⁶. O maior uso desse esquema está justificado pelo predomínio de infecções por *P. vivax* em nosso estudo e, nesse caso, seu emprego está indicado no protocolo oficial⁵⁻⁷. Por outro lado, foram verificadas prescrições contendo esquemas para gestantes em desacordo com o protocolo oficial, como, por exemplo, o uso no tratamento de infecções por *P. vivax* de antimaláricos como primaquina, doxiciclina, mefloquina, quinina ou arteméter-lumefantrina, bem como no tratamento de infecções por *P. falciparum*, da prescrição de cloroquina.

A comparação de indicadores de prescrição segundo o tipo de plasmódio mostrou pior qualidade para as efetuadas para *P. falciparum*. As prescrições para este plasmódio não só apresentaram maior proporção de esquemas de tratamento não adequados ao protocolo oficial, como também posologia e/ou duração do tratamento diferente

do recomendado⁵⁻⁷. Além disso, comparadas às prescrições para *P. vivax*, quase o dobro das prescrições para *P. falciparum* não continha a descrição da posologia, ferindo o disposto na legislação sanitária brasileira¹⁵. Tais resultados caracterizam uma situação de risco para as gestantes, uma vez que as infecções causadas por *P. falciparum* costumam ser responsáveis pela maior gravidade e pelo maior número de óbitos, especialmente quando não tratadas adequadamente¹⁷. Estudo anterior com profissionais envolvidos na rotina de atendimento para malária mostrou que, embora o protocolo oficial seja apontado por eles como o principal instrumento normativo das condutas terapêuticas, há erros frequentes, principalmente no tratamento de *P. falciparum*¹¹, o que pode contribuir para explicar os resultados encontrados.

Este estudo não apontou diferenças significativas entre as prescrições efetuadas nos hospitais de referência e nas unidades básicas de saúde em relação aos antimaláricos prescritos, às prescrições contendo antimaláricos de primeira escolha segundo o protocolo oficial, bem como em relação às prescrições com esquemas de tratamento

não adequados ao protocolo e sem especificação da posologia. Esses resultados evidenciam que, de modo geral, há deficiências em ambos os tipos de unidades de saúde no que diz respeito ao cumprimento do disposto no protocolo oficial e na legislação sanitária brasileira. Esperar-se-ia, nos centros de referência, uma atenção mais cuidadosa para com as prescrições de gestantes, tendo em vista a expectativa relativa ao preparo dos profissionais nessas unidades e em relação ao tipo de paciente lá acompanhada. Por outro lado, nas unidades básicas, mesmo admitindo-se adequado atendimento pelos profissionais, seriam esperados cuidados de menor nível de complexidade. Em que pese a semelhança verificada entre as prescrições, o que se destaca é o não cumprimento do protocolo oficial. Em outros países, autores também têm mostrado o não cumprimento, por parte dos profissionais de saúde, das diretrizes terapêuticas constantes nos guias de tratamento de malária, tanto para o tratamento de gestantes quanto para a população em geral¹⁸⁻²¹.

Observamos que nos hospitais foram efetuadas mais prescrições de dois ou mais antimaláricos do que nas unidades básicas. Seria plausível supor, nesse caso, que gestantes com quadros mais graves da doença – portanto mais associados a *P. falciparum*¹⁷ – estariam se dirigindo aos hospitais. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nas proporções de diagnósticos para *P. vivax* e *P. falciparum* entre os hospitais de referência e as unidades básicas. Alternativamente, é possível admitir que os profissionais que atuam em unidades de referência sintam-se mais preparados para prescrever associações de antimaláricos na gestação.

Cloroquina, arteméter-lumefantrina e sulfato de quinina foram identificados como antimaláricos suspeitos de envolvimento em ocorrências de eventos adversos. Kuemmerle e colaboradores²² analisaram base de dados de reações adversas de antimaláricos contendo mais de 21.000 registros provenientes de 64 países – incluindo o Brasil – e contemplando um período de 40

anos de observação. Foi mostrado que os eventos envolvendo cloroquina e sulfato de quinina estiveram entre a maioria, mas que também houve ocorrências com derivados da artemisinina, como arteméter-lumefantrina, os quais, embora em menor número, foram considerados potencialmente sérios.

Algumas ponderações são importantes. O sulfato de quinina e a cloroquina são considerados medicamentos razoavelmente seguros na gestação, em relação ao embrião ou ao feto⁵⁻⁷. No entanto, a prevalência de efeitos desagradáveis, como vômitos e cefaléia, ainda que não necessariamente graves e comprometedores da gestação, podem inviabilizar a adesão¹⁷. Já os derivados da artemisinina só foram introduzidos no protocolo da Organização Mundial de Saúde a partir de 2001 e ainda se recomenda a monitorização do seu uso⁹. Esses achados reforçam, portanto, a importância de acompanhamento contínuo do tratamento em gestantes, já que dados sobre farmacocinética, segurança e eficácia dos antimaláricos utilizados na gravidez são pouco documentados⁸.

As informações sobre a magnitude da malária em gestantes ou sobre as dificuldades do tratamento são escassas²³ e esse estudo é, pelo nosso conhecimento, o primeiro no país sobre as características específicas das prescrições de antimaláricos para este grupo. Embora a fonte de dados não seja proveniente de amostra representativa de todos os serviços que realizam atendimento à malária, acreditamos ser possível generalizar os resultados para municípios de alto risco na região da Amazônia Legal. Os resultados mostraram deficiências na prescrição de antimaláricos para gestantes, especialmente quanto à adequação ao protocolo oficial. Uma vez que o curso da gestação na vigência de um episódio de malária parece independe da idade, paridade ou antecedentes da doença²³, é importante que a provisão do cuidado esteja de acordo com o estabelecido em guias terapêuticos oficiais para todas as gestantes, especialmente por se tratar de um grupo que enseja olhar cuidadoso, seja pelas

possibilidades de comprometimento do binômio mãe-conceito, seja pela exiguidade de medidas terapêuticas medicamentosas a elas direcionadas. Nesse sentido, esforços devem ser feitos para melhorar a qualidade da atenção oferecida às gestantes, sendo necessárias medidas intensivas direcionadas ao treinamento dos profissionais que atendem essas pacientes.

O presente trabalho possui algumas limitações. Trata-se de um estudo descritivo, o qual não permite o estabelecimento de relação de causalidade. Por essa razão, os eventos adversos relatados nos prontuários pesquisados devem ser interpretados com cautela, tendo sido, por isso, tratados como “possíveis” e não provados. Outro fato relacionado ao delineamento do estudo, e que deve ser considerado na interpretação dos resultados, é a possibilidade de viés de informação. Sabe-se que as pesquisas realizadas em prontuários estão sujeitas a este

viés, dada a possibilidade de má qualidade dos registros. Por outro lado, é importante ressaltar que um dos critérios de inclusão dos municípios participantes no estudo foi a existência de prescrição ou orientação escrita sobre o tratamento. Adicionalmente foi consultada a base de dados SIVEP-Malária. Ambos os procedimentos contribuíram para minimizar o viés de informação nesta investigação.

Espera-se que os resultados do presente trabalho possam contribuir para a proposição de recomendações para a política de combate à malária no Brasil e para os cuidados de pré-natal no país. Espera-se, ainda, que a metodologia de avaliação utilizada possa ser empregada para o acompanhamento do tratamento na gestação para as demais endemias focais nas quais o racional de enfrentamento esteja baseado no diagnóstico precoce e no tratamento.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. *The World Health Report 2005: make every mother and child count*. Genebra: World Health Organization; 2005.
2. Crawley J, Hill J, Yartey J, et al. From evidence to action? Challenges to policy change and programme delivery for malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 145–55.
3. Ministério da Saúde (Brasil). *Saúde Brasil 2009: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
4. Almeida LB, Barbosa MG, Martinez-Espinosa FE. Malária em mulheres de idade de 10 a 49 anos, segundo o SIVEP - Malária, Manaus, Amazonas, 2003-2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43: 304-08.
5. Ministério da Saúde (Brasil). *Manual de Terapêutica da Malária*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; 2001.
6. Ministério da Saúde (Brasil). *Cadernos de Atenção Básica. Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose. Secretaria de Atenção à Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
7. Ministério da Saúde (Brasil). *Guia prático de tratamento da malária no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
8. Ward SA, Sevene EJP, Hastings IM, Nosten F, R M. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics and pharmacovigilance. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 136–44.
9. Organização Mundial da Saúde. *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010*. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2010.
10. Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco; 1989.
11. Osorio-de-Castro CGS, Miranda ES, Esher A et al. Conhecimentos, práticas e percepções de profissionais de saúde sobre o tratamento de malária não complicada em municípios de alto risco da Amazônia Legal. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011; 16(S1): 1445-56.
12. Osorio-de-Castro CGS, Ruiz AM, Chaves GC, Miranda ES et al. *Projeto Modelo de Avaliação para Assistência Farmacêutica em Endemias Focais na Amazônia Legal, Brasil: Prescrição, Dispensação e Adesão ao Tratamento de Malária não Complicada por P. vivax e P. falciparum em municípios de alto risco*. Rio de Janeiro: NAF/ENSP/FIOCRUZ; 2006.
13. Ministério da Saúde. Sivep-MALÁRIA. Disponível em http://www.saude.gov.br/sivep_malaria (Acessado em 14 de dezembro de 2011).

14. Osorio-de-Castro CGS, Chaves GC, Ruiz AM et al. A proposal for an evaluation model of pharmaceutical services for malaria. *Cad Saude Pública* 2009; 25: 2075-82.
15. Brasil. Lei n. 5.991, de 17 de dezembro de 1973. *Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos e dá outras Providências*. Brasília: Diário Oficial da União; 1973.
16. Jarude R, Trindade R, JT-N. Malária em Grávidas de uma Maternidade Pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 25: 149-54.
17. Nosten F, McGready R, Mutabingwa T. Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 118-25.
18. Ologe MO, Mokuolu OA, Adedoyin OT. Pattern of antimalarial prescriptions for children and pregnant mothers by private medical practitioners in Ilorin, Nigeria. *Trop Doct* 2007; 37: 212-4.
19. Nahum A, Akogbeto M. Malaria and pregnancy: attitude of health care personnel during prenatal care in Cotonou, Benin. *Med Trop* 2000; 60: 251-55.
20. Meremikwu M, Okomo U, Nwachukwu C, et al. Antimalarial drug prescribing practice in private and public health facilities in South-east Nigeria: a descriptive study. *Malar J* 2007; 6: 55.
21. Yousif MA, AA A. Antimalarials prescribing patterns in Gerisa State: precepts and practices. *East Mediterr Health J* 2000; 6: 939-47.
22. Kuemmerle A, Doodoo AN, Olsson S, et al. Assessment of global reporting of adverse drug reactions for anti-malarials, including artemisinin-based combination therapy, to the WHO Programme for International Drug Monitoring. *Malar J* 2011; 10: 57.
23. Chagas ECS, Nascimento CT, Santana Filho FS et al. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 26: 203-8.

Recebido em: 14/12/11
Versão final apresentada em: 27/09/12
Aprovado em: 22/01/13