

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA  
EM DOENÇAS INFECCIOSAS

RENATA SARAIVA PEDRO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA MALÁRIA  
EM UM INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA NO RIO  
DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2011

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA MALÁRIA  
EM UM INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA NO RIO  
DE JANEIRO**

RENATA SARAIVA PEDRO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em Ciências.

Orientadoras: Patrícia Brasil e Lusiele Guaraldo.

Rio de Janeiro

2011

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

P372

Pedro, Renata Saraiva.

Tratamento farmacológico da malária em um instituto de pesquisa clínica no Rio de Janeiro. / Renata Saraiva Pedro. – Rio de Janeiro, 2011.

xvii, 96 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, 2011.

Bibliografia: f. 61-71

1. Malária. 2. Antimaláricos. 3. Efetividade terapêutica. I. Título.

CDD 616.9362

RENATA SARAIVA PEDRO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA  
MALÁRIA EM UM INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, área de concentração Doenças Infecciosas, para obtenção do grau de mestre em Ciências.

Orientadoras: Dr<sup>a</sup>. Patrícia Brasil e Dr<sup>a</sup>. Lusiele Guaraldo.

Aprovada em 07 de abril de 2011.

BANCA EXAMINADORA

---

Dr. Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro (Pós Doutor)

Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz

---

Dr<sup>a</sup>. Dayse Pereira Campos (Doutora)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz

---

Dr<sup>a</sup>. Martha C. Suárez-Mutis (Doutora)

Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz

---

Dr. Rogério Valls de Souza (Doutor)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz

*Para Isaias, Gessi, Mariana e Davidson*

*com amor e carinho.*

## AGRADECIMENTOS

Às **Doutoras Patrícia Brasil e Lusiele Guaraldo**, pesquisadoras admiráveis e pessoas maravilhosas. Agradeço pelo incentivo, amizade e ensinamentos durante esses anos em que trabalhamos juntas. A simplicidade e a sinceridade do nosso relacionamento profissional e pessoal nunca serão esquecidas.

Ao **Doutor Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro** e aos demais colegas do Laboratório de Malária do IOC; ao **Sidnei da Silva, Eduardo da Silva Machado, Ana Paula Teixeira Barrosos Freitas e Ana Cláudia Ribeiro Fiuza** do Laboratório de Parasitologia/IPEC; ao **José Liporage Teixeira** e aos colegas do Serviço de Farmácia/IPEC; à **Margarete Tavares, Otilia Lupi** e às meninas do Serviço de Vigilância em Saúde/IPEC; ao **Doutor Rogério Valls** do Ambulatório de Doenças Febris Agudas/IPEC; ao **Doutor Armando Schubach, Priscilla Tavares de Sá** e aos funcionários do Ensino/IPEC; e à **Doutora Dayse Campos, Flaviana Victoriano e Bruna Amorelli** do Serviço de Estatística e Documentação/IPEC, agradeço pela colaboração e pelos momentos em que passamos juntos.

À Fiocruz e à Capes pelo apoio estrutural e financeiro.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma dessas páginas estaria completa.

As minhas amigas **Anielle de Pina Costa, Carolina Romero e Clarisse Bressan**, também conhecidas como “Patricetes”, agradeço pela ajuda na execução do trabalho, pelo companheirismo e pela amizade que levarei para sempre. A minha querida **Liliane Reis**, agradeço pelas sábias palavras e pelos momentos de descontração. Vocês estão em meu coração!

A todos os meus amigos e amigas que sempre estiveram presentes com conselhos e incentivos. Em especial a minha amiga-irmã **Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá**, que ao se tornar uma grande pesquisadora me inspirou a ingressar no mestrado e também por me permitir conviver com sua amável família (**Lauro, Lara e Bernardo**). **Lara e Bê**, a tia Rê ama vocês!

Ao meu pai **Isaias Pedro** e a minha mãe **Gessi Saraiva Pedro**, agradeço pelo exemplo de caráter, pela minha educação e por me apoiarem em minhas decisões. A minha irmã **Mariana Saraiva Pedro** pelos momentos divertidos e por acreditar em mim. Querida família, obrigada por estarem sempre ao meu lado me dando carinho e amor quando mais precisei. Meu amor por vocês é infinito!

Ao meu amor **Davidson de Azevedo Santos**, meu querido companheiro, agradeço por tudo o que vivemos. Seu apoio incondicional e sua compreensão facilitaram a realização deste trabalho. Você me ensinou que a felicidade está na simplicidade de pequenos momentos e de pequenas coisas. Esse ano de 2011 será muito especial em nossas vidas e espero retribuir todo amor e carinho recebido.

*“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein (1879-1955)

Pedro, RS. **Tratamento farmacológico da malária em um instituto de pesquisa clínica no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro; 2011. 96f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

A malária é considerada um problema mundial amplamente distribuído pelas regiões tropicais e subtropicais e uma doença de evolução grave e potencialmente fatal quando não diagnosticada rapidamente e tratada corretamente. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil de resposta ao tratamento farmacológico da malária em pacientes atendidos no IPEC/Fiocruz-RJ entre os anos de 2005 e 2010. Foram incluídos 88 pacientes provenientes da região Amazônica, África e Ásia. Desse total, sete pacientes foram tratados duas vezes e três foram tratados três vezes no IPEC. Com isso, foram realizados 101 tratamentos antimaláricos com dez diferentes esquemas terapêuticos. As espécies de plasmódio diagnosticadas foram *Plasmodium vivax* (65,0%), *P. falciparum* (23,0%), *P.falciparum* + *P. vivax* (9,0%), *P. malariae* (2,0%) e *P. ovale* (1,0%). A associação de cloroquina e primaquina foi utilizada em 94,0% das infecções por *P. vivax* e em 78,3% dos tratamentos para as infecções por *P. falciparum* foram utilizados os derivados de artemisinina associados a outros antimaláricos. Em relação à resposta terapêutica, a cura clínica e a cura parasitológica ocorreram em um período inferior a quatro dias (D3) após o início tratamento em 91,0% e 84,0% dos casos de *P. vivax* e *P. falciparum*, respectivamente. A proporção de pacientes com sucesso terapêutico demonstra que pelo menos 52% dos tratamentos com os esquizotônicos sanguíneos foram efetivos. Foram identificadas duas falhas parasitológicas tardias: em um paciente com malária mista tratado com mefloquina e em um caso de malária por *P. vivax* tratado com cloroquina e primaquina. As 16 recaídas de malária por *P. vivax* observadas ocorreram em um tempo mediano de 57 dias após o início do tratamento. A análise de sobrevivência demonstrou a associação de doses de primaquina sem ajuste por peso e a ocorrência de recaídas ( $p < 0,02$ ). Os pacientes utilizaram outros medicamentos concomitantemente aos antimaláricos em 39 tratamentos (38,6%). Esses foram predominantemente antiácidos e analgésicos. Registrou-se 53 eventos adversos (EAM) aos antimaláricos que foram considerados como 50 reações adversas a medicamentos (RAM) e três erros de medicação. Houve predominância de distúrbios do sistema gastrointestinal. Foram em sua maioria de gravidade leve e considerados de causalidade possível segundo o algoritmo de Naranjo. O erro de administração de hidratação venosa não interferiu no tratamento antimalárico; diferente dos outros dois erros de prescrição observados. Em um, a monoterapia com cloroquina para malária por *P. vivax* ocasionou a recaída da doença; no outro, a instituição de terapia via oral para um paciente com sinais clínicos preditivos de gravidade de malária por *P. falciparum* levou à piora no quadro clínico do paciente revertida após instituição do tratamento venoso. A maioria dos pacientes entrevistados (88,5%) apresentou comportamento de adesão considerado alto de acordo com o questionário de Morisky. Após a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, em 2009, houve um aumento das informações sobre os tempos de cura clínica e parasitológica e EAM e as perdas de acompanhamento foram reduzidas. Concluiu-se que a maioria dos tratamentos antimaláricos foi efetiva; as recaídas por *P.vivax* estão associadas à administração de doses subterapêuticas de primaquina; e houve uma melhoria na assistência prestada ao paciente com malária após implantação da farmacovigilância.

**Palavras-chave:** 1.malária, 2.antimaláricos, 3.efetividade terapêutica.

Pedro, RS. **Malaria pharmacological treatment at a clinical research institute in Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro; 2011. 96f. Master [Science in dissertation in Clinic Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## ABSTRACT

Malaria is considered a world problem widely distributed in the tropical and subtropical regions which quickly becomes life-threatening if not early diagnosed and promptly treated. The aim of this study was to describe the pharmacological treatment profile for Malaria in patients followed at the Acute Febrile Disease Outpatient Clinics of IPEC, Fiocruz-RJ, from January, 2005 to December, 2010 in a cohort of 88 individuals that acquired malaria infection at the Amazon region, Africa and Asia. Ten of them were treated at least twice resulting in 101 malaria treatments with ten different types of therapeutic regimens. The species diagnosed were *Plasmodium vivax* (65.0%), *P. falciparum* (23.0%), *P.falciparum* + *P. vivax* (9.0%), *P. malariae* (2.0%) and *P. ovale* (1.0%). Association of chloroquine and primaquine was prescribed to 94.0% of *P. vivax* infections and artemisinin derivatives associated with other antimalarials were used in 78.3% of *P. falciparum* treatments. Clinical and parasitological cure occurred in 91.0% and 84.0% of *P. vivax* and *P. falciparum* infections, respectively, in less than three days after the beginning of treatment. Most patients responded well to antimalarials and blood schizonticidal drugs' effectiveness was observed in at least 52.0% of these treatments. Two late parasitological failures were identified: one case of mixed infection (*P. falciparum* and *P. vivax*) treated with mefloquine, and another case of vivax malaria treated with chloroquine plus primaquine. Sixteen relapses occurred between days 36 and 369 (median= 57 days) after vivax malaria treatment. Survival analyses demonstrated association between primaquine unadjusted doses and relapses of vivax malaria ( $p<0.02$ ). In 39 treatments (38.6%), patients used also medications other than antimalarials, mostly antacids and analgesics. We observed 53 adverse events to antimalarials considered as 50 adverse drug reactions and three medication errors. The most commonly reported adverse reactions were gastrointestinal disorders. Most adverse reactions were mild and considered possible in Naranjo algorithm. An error in the administration of venous hydration bruised the patient's arm but didn't interfere clinically with treatment response. On the other hand, prescription errors were observed. In one patient, chloroquine monotherapy for vivax malaria was prescribed resulting in relapse. Another patient with predictive signs of *P. falciparum* malaria severity presented clinical worsening with the introduction of oral treatment which reverted to normal after venous treatment. The majority of patients (88.5%) had a high adherence behavior according to Morisky's questionnaire. Since 2009, when pharmacotherapy follow-up started, information related to adverse event, clinical and parasitological cures increased and loss to follow-up after malaria treatment reduced. We concluded that most antimalarial treatments were effective. Cases of relapses showed association between underdoses of primaquine and *P. vivax* malaria relapse. And improvement in malaria patient's care was achieved by surveillance activities, including pharmacovigilance.

**Keywords:** 1.malaria, 2.antimalarials, 3.therapeutic effectiveness.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Situação epidemiológica na malária no Brasil em 2008. ....	4
Figura 2: Ciclo evolutivo do <i>Plasmodium</i> spp. ....	7
Figura 3: Fórmulas estruturais dos principais antimaláricos. ....	10
Figura 4: Ciclo de vida do <i>Plasmodium</i> e o local de ação dos antimaláricos.....	11
Figura 5: Proporção de malária por <i>Plasmodium falciparum</i> na Amazônia - 1999 a 2008. ....	17
Figura 6: Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo no período de 2005 a 2010. ....	24
Figura 7: Espécies de plasmódio diagnosticadas no IPEC, 2005-2010.....	32
Figura 8: Esquemas terapêuticos prescritos, por espécie de <i>Plasmodium</i> , antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, IPEC .....	36
Figura 9: Respostas terapêuticas antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, IPEC. ....	40
Figura 10: Curva de Sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes após o início do tratamento antimalárico .....	43
Figura 11: Esquemas terapêuticos suspeitos de causar as reações adversas segundo sistema – órgão afetado. ....	47
Figura 12: Comportamento de adesão ao tratamento antimalárico pelo método de Morisky; IPEC, 2009 e 2010.....	48

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Farmacocinética dos principais antimaláricos.....	12
Quadro 2: Tratamento da malária não complicada no Brasil. ....	18
Quadro 3: Reações adversas aos antimaláricos preconizados pelo MS no Brasil.....	20
Tabela 1: Características sócio-demográficas dos pacientes com malária. IPEC, 2005-2010.	31
Tabela 2: Frequência dos esquemas terapêuticos prescritos por tipo de infecção de malária.	34
Tabela 3: Tempos de cura clínica e cura parasitológica obtidos por tipo de infecção. ....	37
Tabela 4: Esquemas terapêuticos com tempo de cura parasitológica superior a quatro dias (D3) após o início do tratamento. ....	38
Tabela 5: Distribuição dos pacientes com malária mista e por <i>P. vivax</i> segundo as covariáveis analisadas.....	42
Tabela 6: Frequência de uso de medicamentos concomitantes aos antimaláricos segundo a classificação ATC.....	45
Tabela 7: Frequência das reações adversas aos antimaláricos segundo classificação sistema-órgão (WHO-ART).....	46
Tabela 8: Comparação das informações obtidas sobre os eventos adversos aos antimaláricos (EAM) antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, IPEC. ....	48

## **DEFINIÇÃO DE TERMOS**

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO** – processo, componente da Atenção Farmacêutica, no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados aos medicamentos, de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida desses pacientes (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2002).

**ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** – Conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual quanto coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b).

**ATENÇÃO FARMACÊUTICA** - É um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2002).

**CENSURA** – Termo usado na análise de sobrevivência quando há perda de informação devido a não observação da ocorrência do evento de interesse seja por perda de acompanhamento ou término do estudo (CARVALHO et al, 2010).

CURA CLÍNICA - Considera-se como cura clínica o desaparecimento da febre (WHITE, 2003).

CURA PARASITOLÓGICA – eliminação das formas sanguíneas da malária (WHITE, 2003).

CURA RADICAL – nas infecções por *Plasmodium vivax* e *P. ovale* consiste na eliminação dos sintomas, das formas sanguíneas do parasito, e dos hipnozoítos para a prevenção das recaídas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c).

ERRO DE MEDICAÇÃO - qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente. Pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

ESQUIZONTICIDA SANGUÍNEO – fármacos que agem nos estágios eritrocíticos assexuados dos parasitos maláricos de modo a interromper a esquizogonia eritrocítica (TRACY; WEBSTER, 2005).

EVENTO ADVERSO - qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

FALHA TERAPÊUTICA – falta de remissão parasitológica ou de melhora dos sintomas clínicos após a administração do antimalárico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010b).

FARMACOVIGILÂNCIA - atividades relativas à prevenção, detecção, avaliação e compreensão de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2004).

INFEÇÃO MISTA - Infecção concomitante de qualquer espécie de *Plasmodium*. Neste estudo consideramos infecção mista como a infecção concomitante das espécies *Plasmodium falciparum* e *P. vivax*.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA – interferência de um fármaco na ação de outro ou de um alimento/nutriente na ação de medicamentos (LISBOA, 2006).

HIPNOZOITICIDA OU ESQUIZONTICIDA TECIDUAL – são fármacos que agem nas formas tissulares latentes (hipnozoítas) do *P. vivax* e do *P. ovale* para a obtenção da cura radical (TRACY; WEBSTER, 2005).

NOVA INFEÇÃO – infecção causada por uma nova exposição ao mosquito infectado.

PERDA – abandono do acompanhamento farmacoterapêutico em um período inferior a 28 dias após o início do tratamento.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO - É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

RECAÍDA – recorrência da parasitemia, após remissão parasitológica, em um período superior a 28 dias após o início do tratamento da malária por *Plasmodium vivax*, devido à persistência das formas hepáticas latentes do parasito (BAIRD, 1997; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c).

RECORRÊNCIA - a recorrência da parasitemia após o tratamento específico pode ocorrer como consequência de uma reinfecção ou nova infecção, recaída ou recrudescência (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c).

RECRUDESCÊNCIA – persistência de formas sanguíneas do *P. falciparum*, *P.vivax* e *P.malariae*, resultante de falhas em sua eliminação devido a um tratamento inadequado ou não efetivo (GOLLER et al, 2007; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c).

REMISSÃO PARASITOLÓGICA – ausência da visualização de parasitos no sangue periférico após tratamento da malária.

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CPD-Mal - Centro de Pesquisa Diagnóstico e Treinamento em Malária da Fiocruz

DAIDS/NIH – Division of acquired immunodeficiency syndrome

DFA – Doenças Febris Agudas

EAM – Eventos adversos a medicamento

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase

IC – Intervalo de confiança

*im*– Intramuscular

IOC – Instituto Oswaldo Cruz

IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

*iv*- Intravenoso

MS- Ministério da Saúde

NIH - *National Institutes of Health*

WHO-ART – Terminologia de Reações Adversas da OMS / *World Health Organization*

*Adverse Reaction Terminology*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PCR - Reação em cadeia da polimerase / *Polymerase Chain Reaction*

PNCM - Programa Nacional de Controle da Malária

RAM – Reação adversa a medicamento

RAVREDA - Rede Amazônica de Vigilância da Resistência aos Antimaláricos

*vo* – Via oral

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 MARCO TEÓRICO .....	3
2.1. DISTRIBUIÇÃO DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL.....	3
2.2. TRANSMISSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS .....	4
2.2.1 Ciclo evolutivo do <i>Plasmodium</i> spp.....	5
2.2.2 Aspectos clínicos .....	8
2.3. TRATAMENTO DA MALÁRIA.....	8
2.3.1 Farmacologia dos antimaláricos .....	9
2.3.2 Fatores que influenciam a efetividade do tratamento.....	13
2.3.2.1 Resistência aos antimaláricos .....	14
2.3.3 Tratamento preconizado pela OMS .....	15
2.3.3.1 Tratamento da malária no Brasil .....	16
2.4 FARMACOVIGILÂNCIA DE ANTIMALÁRICOS .....	18
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 OBJETIVO GERAL .....	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4 MÉTODOS.....	23
4.1 LOCAL DA PESQUISA.....	23
4.2 DESENHO DO ESTUDO.....	23
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	24
4.4 COLETA DE DADOS E REGISTRO .....	24
4.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS .....	24
4.6 ANÁLISE DE DADOS.....	25
4.6.1 Resposta ao tratamento antimalárico.....	25
4.6.1.1 Resposta terapêutica aos medicamentos esquizonticidas sanguíneos .....	25
4.6.1.2 Resposta terapêutica ao medicamento hipnozoitícida.....	27
4.6.2 Interações entre os antimaláricos e outros medicamentos.....	28
4.6.3 Eventos adversos a medicamentos .....	28
4.6.4 Comportamento de adesão ao tratamento.....	29

4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	29
5 RESULTADOS .....	30
5.1 PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS .....	30
5.1.1 Características sociais e demográficas .....	30
5.1.2 História clínica.....	32
5.2 TIPO DE MALÁRIA POR ESPÉCIE DE PARASITO .....	32
5.3 PERFIL DO TRATAMENTO ANTIMALÁRICO .....	33
5.3.1 Esquemas terapêuticos prescritos .....	33
5.3.2 Resposta terapêutica .....	37
5.3.2.1 Resposta terapêutica aos medicamentos esquizonticidas sanguíneos .....	37
5.3.2.2 Resposta terapêutica ao medicamento hipnozoitocida.....	41
5.3.3 Interações entre os antimaláricos e outros medicamentos.....	44
5.3.4 Eventos adversos aos antimaláricos .....	46
5.3.5 Comportamento de adesão ao tratamento.....	48
6 DISCUSSÃO .....	49
6.1 PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS .....	49
6.2 TRATAMENTO ANTIMALÁRICO .....	50
6.2.1 Resposta terapêutica .....	51
6.2.1.1 Recaídas de malária por <i>P. vivax</i> .....	53
6.2.2 Fatores que interferem na resposta ao tratamento .....	55
6.3 A FARMÁCIA CLÍNICA NO CONTEXTO DO TRATAMENTO DA MALÁRIA.....	58
6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	58
7 CONCLUSÕES .....	60
8 ORÇAMENTO E EQUIPE .....	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	62
ANEXOS .....	73
ANEXO 1: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	73
ANEXO 2: ALGORITMO DE NARANJO.....	76
ANEXO 3: CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA RAM.....	77
ANEXO 4: TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE .....	78

## 1 INTRODUÇÃO

A malária é considerada um problema mundial, pois registram-se cerca de 781 mil mortes por ano (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010a) pela doença, e por acometer a população das áreas mais pobres, sobretudo na África, onde é a principal causa de morte de crianças com menos de cinco anos de idade. É uma doença infecciosa amplamente distribuída pelas regiões tropicais e subtropicais, transmitida pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* e o agente etiológico são os protozoários do gênero *Plasmodium*. Apresenta evolução grave e potencialmente fatal quando não diagnosticada rapidamente e tratada corretamente.

Atualmente, o princípio estratégico para o controle da malária no Brasil consiste no diagnóstico oportuno e no tratamento farmacológico imediato e adequado. Portanto, a utilização de fármacos e esquemas de tratamento seguros e eficazes são pressupostos básicos para a efetividade e alcance da meta de redução da morbi-letalidade e da transmissão da malária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). O uso incorreto dos medicamentos antimaláricos pode ocasionar a falha terapêutica e conseqüentemente a uma nova manifestação dos sintomas da doença. Após o diagnóstico de duas recaídas de malária por *P. vivax* dentre os pacientes atendidos no IPEC e diante do escasso conhecimento da efetividade do tratamento da malária fora das áreas de transmissão (BRASIL; GUARALDO, 2007; BOULOS, 1991), instituímos a vigilância da falha terapêutica baseada no monitoramento da cura clínica e da cura parasitológica da malária.

Apesar da estabelecida associação entre a falha terapêutica e a resistência aos fármacos, outros fatores implicados diretamente na resposta ao tratamento antimalárico como a adesão ao tratamento, as interações medicamentosas, os eventos adversos a medicamentos, os ajustes de dose por peso e a duração do tratamento devem ser monitorados e podem ser mais efetivos para o controle da falha terapêutica. Além disso, variações farmacocinéticas individuais podem levar à falha no tratamento devido a pouca absorção, rápida eliminação ou baixa biotransformação dos fármacos.

O nosso objetivo é descrever os fatores farmacológicos envolvidos no retardo da cura clínica e parasitológica observados durante o atendimento e acompanhamento dos pacientes

com malária, em um hospital sentinela localizado em uma área sem transmissão ativa da doença, na cidade do Rio de Janeiro.

A cura da infecção reduz as fontes de infecção para os mosquitos, evitando assim, o surgimento de novos casos de malária em áreas não endêmicas. Como nessas regiões a possibilidade de reinfecção é remota, esse monitoramento é possível sem a necessidade de utilização de técnicas como a amplificação de DNA que identifica os parasitos de uma mesma (recaída) ou nova infecção (reinfecção).

## 2 MARCO TEÓRICO

### 2.1. DISTRIBUIÇÃO DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL

A malária é reconhecida como grave problema de saúde pública no mundo com 3,3 bilhões de pessoas, quase a metade da população mundial, em risco de contrair a doença. Em 2009, segundo a Organização Mundial da Saúde (2010a), a malária estava presente em 108 países e territórios; além disso, estimou-se em 225 milhões o número de casos e em aproximadamente 781 mil mortes por malária no mundo.

A maioria dos casos (85%) e 91% das mortes pela doença ocorreram no continente Africano onde a malária é responsável por 20% da morte em crianças. No sudeste asiático, onde 60% da população estão em risco, 94% dos 2,4 milhões de casos ocorreram na Índia, Mianmar e Indonésia. Também há transmissão da doença nas regiões leste do Mediterrâneo e oeste do Pacífico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010a).

O Brasil é responsável pela maioria dos casos de malária no continente Americano devido à extensão de sua área considerada endêmica, mudanças climáticas e processos de ocupação desordenada da região Amazônica (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2010a). Em 2010, foram registrados aproximadamente 330 mil casos de malária no país (dados não publicados).

Como resultado do incremento de estratégias para eliminação da doença no final da década de 60, houve um decréscimo no número de casos de malária no Brasil e a transmissão da doença em nosso país restringiu-se à região da Amazônia Legal (Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) (Figura 1), onde atualmente se registram 99,8% do total dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a). Nessas regiões, há transmissão de malária por três espécies: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae* com predomínio das infecções causadas por *P. vivax* (85%) (dados não publicados).

Os casos de malária diagnosticados fora da área Amazônica ocorrem devido ao fluxo de pessoas oriundas de áreas de transmissão ou que se deslocam para essas áreas e retornam doentes à sua localidade de origem, contudo também há notificação de casos autóctones da

doença. Em 2008, foram notificados 154 casos de malária autóctone em região extra-Amazônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009a).

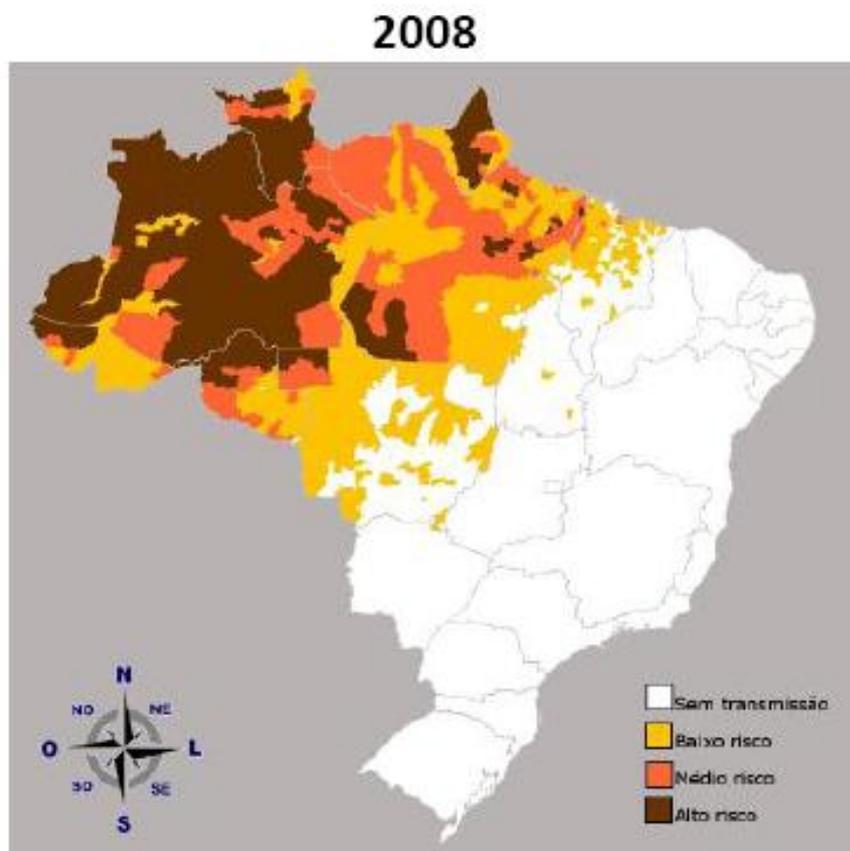


Figura 1: Situação epidemiológica na malária no Brasil em 2008.  
Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS

## 2.2. TRANSMISSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

A malária é uma doença infecciosa febril aguda transmitida por mosquitos da família Culicidae e do gênero *Anopheles* cujo agente etiológico é o protozoário da classe Sporozoa, família *Plasmodiidae* e gênero *Plasmodium*. Quatro espécies de *Plasmodium* causam doença ao homem: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*.

Recentemente, confirmou-se a infecção com transmissão humana, localizada especialmente na Malásia e sudoeste da Ásia, do *P. knowlesi*, que, na forma de trofozoíta, é similar morfológicamente ao *P. falciparum* e apresenta esquizontes e gametócitos indiferenciáveis do *P. malariae* através do exame microscópico, com diferenciação apenas

através de exames moleculares (SINGH et al, 2008). O *P. knowlesi* atualmente já é considerado por muitos como a quinta espécie de plasmódio capaz de infectar o homem. Até o momento não há registro de casos autóctones ou importados diagnosticados no Brasil.

### 2.2.1 Ciclo evolutivo do *Plasmodium* spp

O ciclo evolutivo do *Plasmodium* possui duas fases: uma no hospedeiro vertebrado, denominada esquizogônia ou assexuada; e outra no hospedeiro invertebrado, que é o hospedeiro definitivo, denominada esporogônia ou sexuada.

A malária é transmitida ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles* infectado com esporozoítos de *Plasmodium* – forma infectante – presentes na saliva. Esses esporozoítos inoculados saem da circulação sanguínea e chegam ao fígado entre 30 minutos a duas horas.

Acredita-se que os esporozoítos que permanecem na pele do homem atravessam o endotélio dos vasos e alcançam a corrente sanguínea (MOTA; RODRIGUEZ, 2004). No entanto, sugere-se que os esporozoítos também podem circular pelo sistema linfático (EJIGIRI; SINNIS, 2009).

Os esporozoítos são carregados até o fígado onde devem atravessar a barreira sinusoidal, composta por células endoteliais e células de Kupffer, para ter acesso aos hepatócitos. As moléculas de adesão da proteína circunsporozoíta (CSP) reconhecem as moléculas sulfatadas das membranas dos hepatócitos, às quais aderem, penetram na célula hepática e desenvolvem a primeira esquizogonia (PRUDÊNCIO et al, 2006). Após alcançarem o parênquima hepático, eles continuam migrando e atravessando diversos hepatócitos até infectar um deles (MOTA; RODRIGUEZ, 2004; MOTA et al, 2002). Essa migração através dos hepatócitos ativa os esporozoítos capazes de invadir e infectar as células hepáticas (MOTA et al, 2002). Forma-se o vacúolo parasitóforo no qual os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos que se multiplicarão dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos.

Esta primeira fase do ciclo é denominada exo-eritrocítica, pré-eritrocítica ou tecidual e, portanto, precede o ciclo sanguíneo do parasito. Recentemente, Gueirard et al (2010) demonstraram que *P. berghei* e *P. yoelii*, espécies que infectam os roedores, completam a fase exo-eritrocítica tanto nos hepatócitos quanto no interior das células epiteliais.

As células hepáticas se rompem liberando os merozoítos que irão invadir os eritrócitos, iniciando o ciclo eritrocítico, responsável pelas manifestações clínicas da malária.

Nas infecções por *P. vivax* e *P. malariae*, algumas formas persistem no fígado, após a esquizogonia tecidual, em estado de latência, sendo denominados hipnozoítas (do grego *hypnos*, sono) e são responsáveis pelas recaídas da doença (MUTIS et al, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Durante a fase eritrocítica, os merozoítos penetram nas hemácias, desenvolvem a esquizogonia sanguínea, e se multiplicam até liberação na circulação, após ruptura do eritrócito, para em seguida invadirem novos eritrócitos.

O reconhecimento primário nos eritrócitos é desempenhado por proteínas de superfície de merozoítos (MSP). O processo de invasão é favorecido pela interação entre os ligantes presentes na extremidade apical do parasito e os receptores específicos na membrana do hepatócito. Dentro do eritrócito, os merozoítos se desenvolvem no interior do vacúolo parasitóforo composto por material celular do hospedeiro (HOFFMAN, 2006); se diferenciam em trofozoítas evoluindo para esquizontes, que rompem as células sanguíneas liberando merozoítos que irão invadir novas hemácias. Essa ruptura, conhecida como esquizogonia eritrocitária, é responsável pelos acessos febris devido à liberação de pirogênicos endógenos como interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) (HOFFMAN, 2006).

Alguns merozoítos, durante o ciclo eritrocítico, evoluem para gametócitos femininos (macrogametócito) e masculinos (microgametócitos). Durante o repasto sanguíneo, são ingeridos pelo *Anopheles* junto com as hemácias, iniciando-se a fase esporogônica ou sexuada (MUTIS et al, 2005). Esses gametócitos ficam livres no estômago do mosquito após movimentos de expansão e contração que rompem a parede das hemácias e formam os gametas. A formação do zigoto é realizada após o processo de “exflagelação” no qual os microgametas se desprendem do corpo residual e movimentam-se até o encontro do macrogametócito quando ocorre a fertilização. Entre 18 a 24 horas, o zigoto se diferencia em oocineto (HOFFMAN, 2006) que penetra na parede do estômago do mosquito e se transforma em oocisto. Após a maturação dos oocistos, estes se rompem liberando os esporozoítos na cavidade geral do mosquito atingindo as glândulas salivares. O ciclo evolutivo do parasito é continuado quando o mosquito fizer um novo repasto sanguíneo e inocular os esporozoítos no homem, como está ilustrado na figura 2 (Struik; Riley, 2004; Wells et al, 2010).

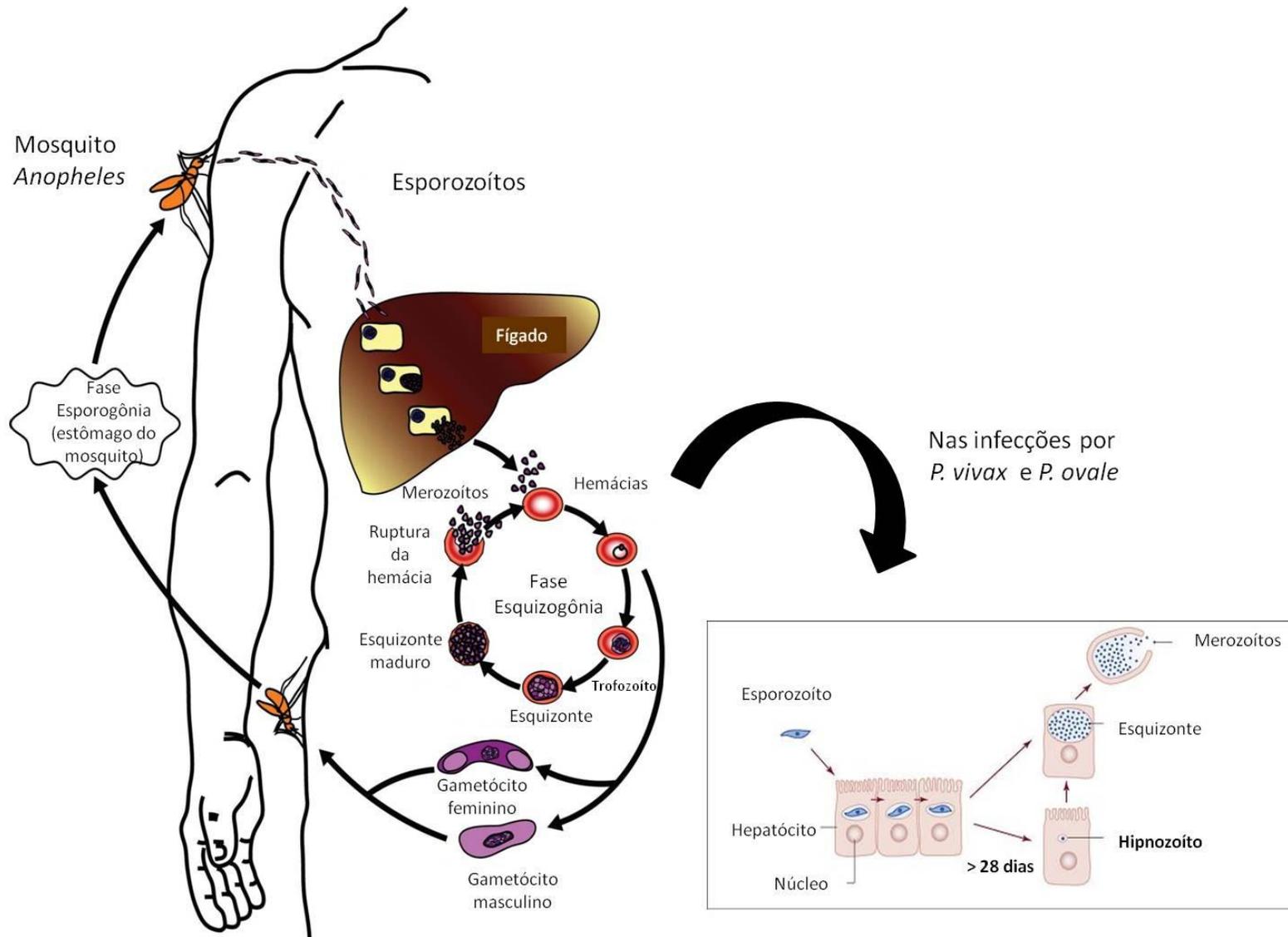


Figura 2: Ciclo evolutivo do *Plasmodium* spp.  
Adaptado de: Struik; Riley, 2004; Wells et al, 2010

### 2.2.2 Aspectos clínicos

Em sua forma típica caracteriza-se por acessos febris com intervalos de 48 horas para *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*, que corresponde a chamada malária terçã; ou 72 horas para *P. malariae*, que é denominada de malária quartã (GARCIA, 2010). A febre geralmente é acompanhada de cefaléia, calafrio, tremor, rubor e sudorese intensa. Essa periodicidade nem sempre é visualizada, pois além de serem necessários vários ciclos para obter essa sincronia, alguns indivíduos podem ter parasitos em etapas do diferentes do ciclo (MUTIS et al, 2005).

Seus sintomas envolvem a tríade clássica: febre, calafrios e sudorese. No entanto, os sintomas da fase inicial – mal-estar, mialgia, cefaléia, cansaço e desconforto abdominal – são inespecíficos e comuns à maioria das síndromes febris agudas (MUTIS et al, 2005; HOFFMAN et al, 2006). Essa similaridade dos sintomas pode sugerir outros diagnósticos e, o retardo no diagnóstico da malária, principalmente em áreas sem transmissão da doença, pode resultar em doença grave e óbito (COSTA et al, 2010).

A maioria dos pacientes com malária não complicada apresenta febre, cefaléia, prostração, mialgia e anemia (COSTA, 2009; HOFFMAN et al, 2006). Dentre os casos de malária grave descritos na literatura, a maioria é decorrente de infecções causadas pelo *P. falciparum*, na qual pode ocorrer alteração da consciência, dispnéia, convulsões, hipotensão, edema pulmonar, hemorragia, icterícia, anemia grave, hipoglicemia, entre outros sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Contudo, há relato de casos de malária complicada por *P. vivax* tanto na região Amazônica brasileira (LACERDA, 2007) quanto no Rio de Janeiro (COSTA, 2009), área não endêmica da doença.

## 2.3. TRATAMENTO DA MALÁRIA

O diagnóstico oportuno e o tratamento farmacológico imediato são estratégias para minimizar a transmissão da malária e controlar a doença. O início do tratamento em um intervalo inferior a 48 horas após os primeiros sintomas evita a progressão para uma doença grave associada à hospitalização ou ao óbito (OLIVEIRA-FERREIRA et al, 2010).

A farmacoterapia da malária não complicada objetiva o desaparecimento das manifestações clínicas, prevenção da recorrência clínica e parasitológica, redução das fontes de infecção para os mosquitos, e prevenção do surgimento e disseminação da resistência aos

antimaláricos. Já o objetivo principal do tratamento da malária com complicações e/ou grave é evitar a morte (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c).

O primeiro fármaco a ser utilizado para o tratamento da malária foi a quinina, principal alcalóide da cinchona, isolado da casca de uma árvore nativa da América do Sul. A quinina, até a 1ª Guerra Mundial, era o único fármaco utilizado no tratamento da malária. Em 1925, foi sintetizada a pamaquina (TRACY; WEBSTER, 2005), primeiro fármaco com ação para prevenir as recaídas por *P. vivax*; e químicamente semelhante à primaquina utilizada atualmente. Posteriormente, foi desenvolvida a mepacrina ou atebrina com ação contra o *P. falciparum* (CUNICO et al, 2008). No entanto, esses fármacos apresentavam uma toxicidade elevada.

Durante a 2ª Guerra Mundial, a pesquisa de antimaláricos mais potentes e menos tóxicos incentivou o desenvolvimento de vários fármacos, dentre eles a amodiaquina, a primaquina, o proguanil, a pirimetamina e a cloroquina, que já tinha sido sintetizada e estudada pelos alemães em 1934 (TRACY; WEBSTER, 2005). Antes do surgimento da resistência do *P.falciparum* à cloroquina, no final da década de 50 (WONGSRICHANALAI et al, 2002), esse fármaco era utilizado para o tratamento de todas as espécies de plasmódios que parasitam o homem. A mefloquina, um derivado da quinina, foi utilizada inicialmente para tratar a malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina (TRACY; WEBSTER, 2005; FRANÇA et al, 2008).

A artemisinina, uma lactona sesquiterpenóide derivada da semente da *Artemisia annua*, utilizada pelos chineses há mais de dois mil anos, só foi isolada quimicamente na década de 70 (TRACY; WEBSTER, 2005; FRANÇA et al, 2008). A partir daí, os derivados da artemisinina assumiram sua importância no tratamento da malária ao serem utilizados em associação com outros antimaláricos para evitar o surgimento de resistência.

### **2.3.1 Farmacologia dos antimaláricos**

Os fármacos antimaláricos podem ser classificados segundo sua estrutura química (Figura 3) e segundo seu mecanismo de ação (Figura 4). Os esquizotocidas sanguíneos atuam sobre as formas eritrocíticas do plasmódio inibindo o desenvolvimento de esquizontes na corrente sanguínea. Dentre eles, temos: amodiaquina, cloroquina, quinina, mefloquina, halofantrina, lumefantrina, artemisinina e derivados, tetraciclina, proguanil, pirimetamina, sulfas e sulfonas.

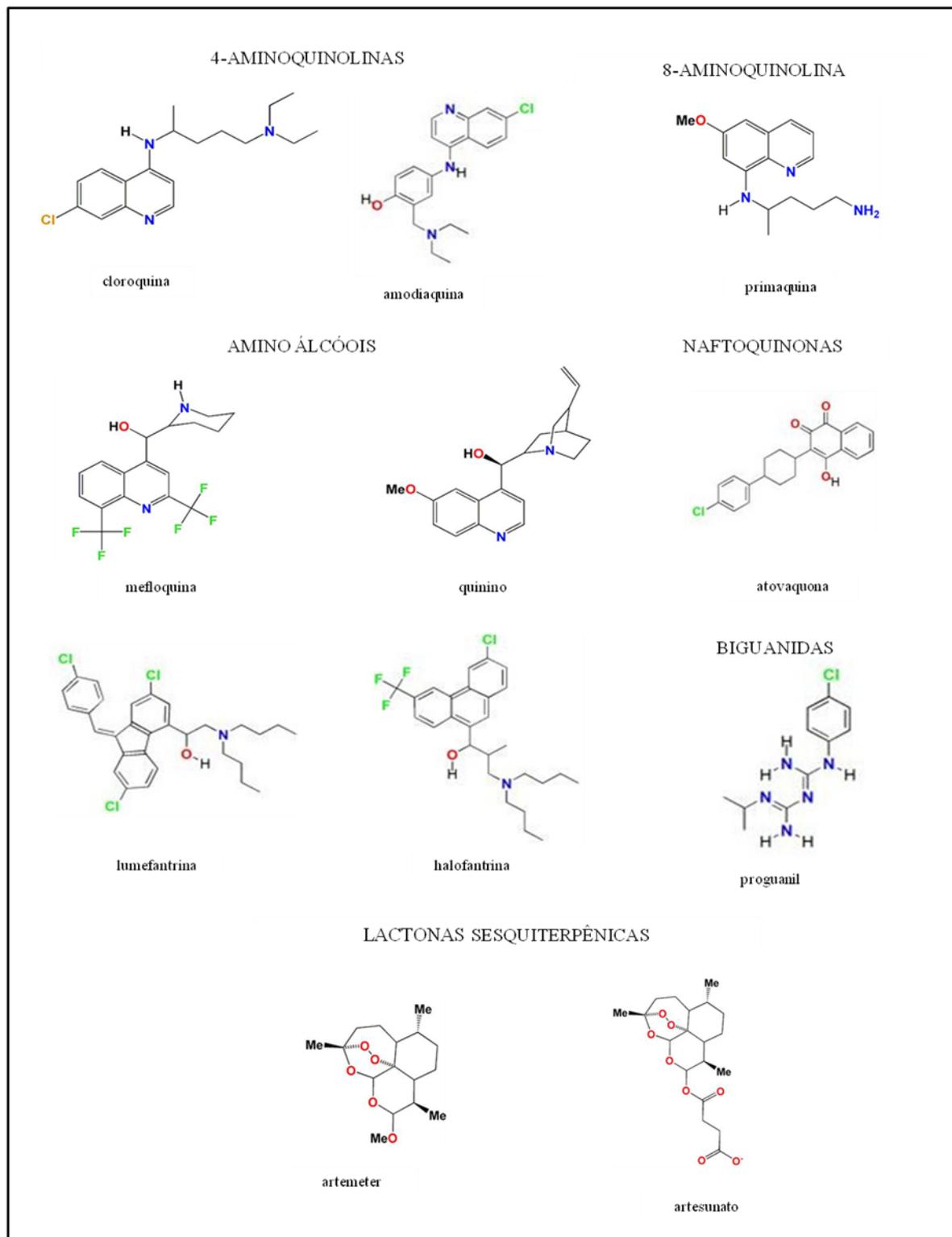


Figura 3: Fórmulas estruturais dos principais antimaláricos.  
Fonte: OMS, 2010c

Já os agentes esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticidas, representados pela primaquina, exterminam os esquizontes do estágio exoeritrocítico (hipnozoítas); os gametocidas (primaquina e derivados da artemisinina) destroem as formas sexuadas eritrocitárias (gametócitos) bloqueando a transmissão para o mosquito e impedindo que o

homem seja reservatório da doença; os esporonticidas bloqueiam a esporogonia no mosquito através de alterações nos gametócitos impedindo proliferação das formas infectantes; e os profiláticos causais (cloroquina, mefloquina, proguanil, pirimetamina e doxiciclina) que evitam a invasão dos eritrócitos ao atuarem nos parasitas quando estes emergem do fígado após o estágio pré-eritrocitário (FERREIRA, 2006; TRACY; WEBSTER, 2005).

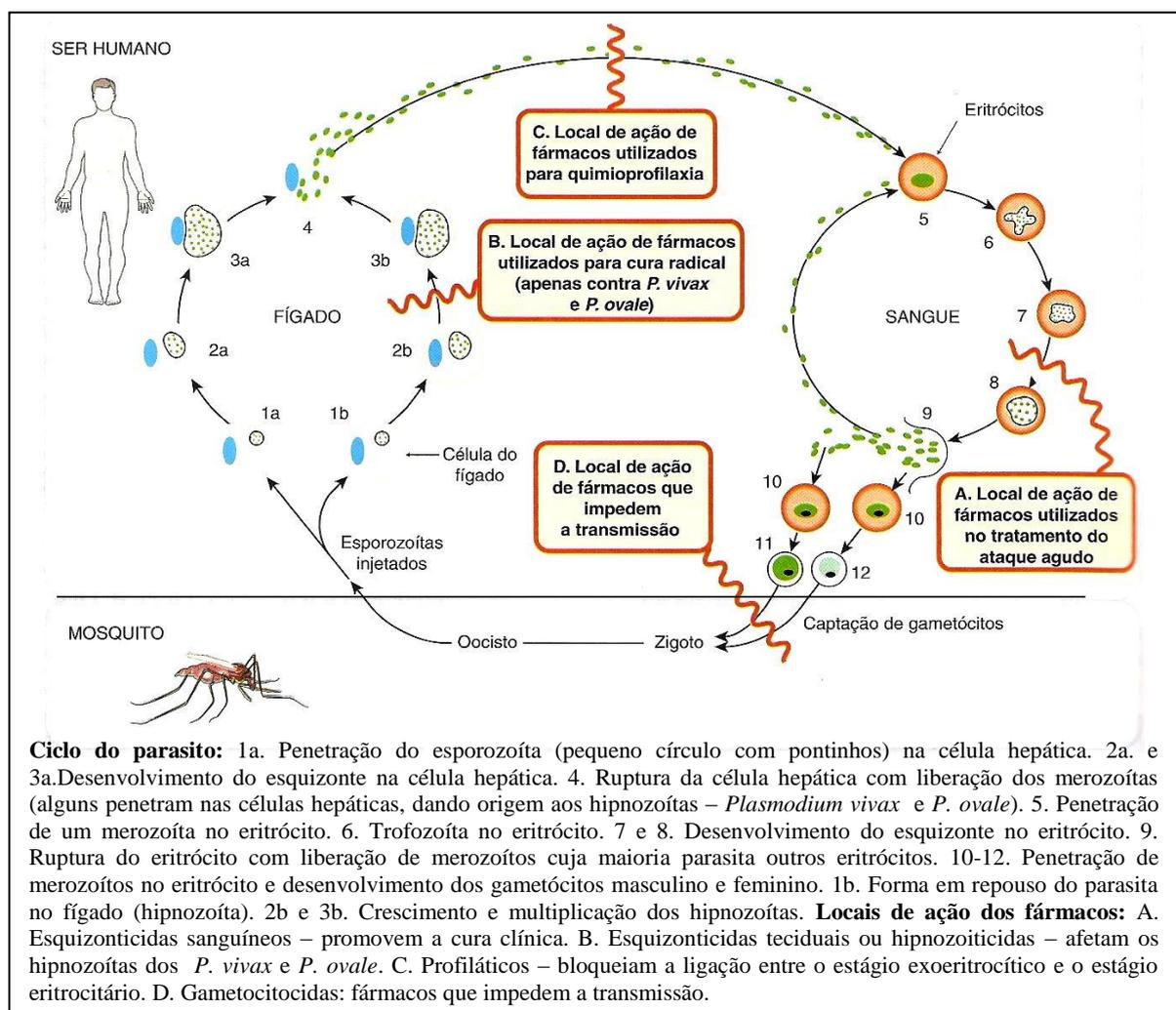


Figura 4: Ciclo de vida do *Plasmodium* e o local de ação dos antimaláricos.

Fonte: RANG et al, 2007

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antimaláricos são bastante variadas. Os fármacos são bem absorvidos e rapidamente distribuídos pelo organismo; contudo, a absorção de fármacos lipofílicos como a lumefantrina, a mefloquina e a atovaquona (Quadro 1), é aumentada quando co-administrados com alimentos ricos em gordura (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c).

Quadro 1: Farmacocinética dos principais antimaláricos.

Antimalárico	Características farmacocinéticas	Antimalárico	Características farmacocinéticas
<b>Cloroquina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: 89%</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 2-3 horas</li> <li>Rápida distribuição pelos tecidos</li> <li>Ligação no plasma: <math>\cong</math> 60%</li> <li>Metabolizado no fígado pela CYP450 em monodesetilcloroquina.</li> <li>Excreção renal</li> <li>Meia-vida de eliminação: 6 a 60 dias</li> </ul>	<b>Artemeter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pico de concentração plasmática: VO = 2-3horas</li> <li>IM <math>\cong</math> 6h</li> <li>Ligação às proteínas plasmáticas: 95,4%</li> <li>Metabolizado pela CYP3A4/5. Sofrem metabolismo de primeira passagem. Metabólito principal: dihydroartemisinina</li> <li>Meia-vida de eliminação: 2-3h</li> </ul>
<b>Mefloquina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: &gt; 85%</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 6 a 24 horas</li> <li>Ligação no plasma: <math>\cong</math> 98%</li> <li>Meia-vida de eliminação: 13-30 dias</li> <li>Metabolismo hepático e excreção fecal</li> </ul>	<b>Artesunato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rapidamente absorvido.</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 1,5horas</li> <li>Rapidamente metabolizado em diidroartemisinina.</li> <li>Meia-vida de eliminação: Artesunato = 3-29 min / Diidroartemisinina = 40-95 min</li> </ul>
<b>Quinino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: 76-88%</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 1-3horas</li> <li>Ligação no plasma: 93-95%</li> <li>Meia-vida de eliminação: 4-11 horas</li> <li>Metabolismo hepático e excreção renal</li> </ul>	<b>Atovaquona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: <math>\cong</math> 90%</li> <li>Ligação às proteínas plasmáticas: 99%</li> <li>Meia-vida de eliminação: 66-70horas</li> </ul>
<b>Lumefantrina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: variável e lenta.</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 6 - 10 horas</li> <li>Ligação às proteínas plasmáticas: 99,9%</li> <li>Em doses terapêuticas, inibe significativamente a enzima CYP2D6 <i>in vitro</i>.</li> <li>Meia-vida de eliminação: 4-5 dias</li> </ul>	<b>Proguanil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 4horas</li> <li>Ligação às proteínas plasmáticas: 75%</li> <li>Meia-vida de eliminação: 20horas</li> <li>50% excretados na urina</li> </ul>
<b>Primaquina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: 96%</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 1 a 2 horas</li> <li>O principal metabólito é a carboxiprimaquina, que se acumula no plasma após administração repetida e prolongada</li> <li>Meia-vida de eliminação: 4-7 horas</li> <li>É rapidamente metabolizada pelo fígado e excretada na urina</li> </ul>	<b>Clindamicina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: 23%</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 3horas</li> <li>Ligação às proteínas plasmáticas: 90%</li> <li>Meia-vida de eliminação: 2-3horas</li> </ul>
		<b>Doxiciclina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidade oral: 93%</li> <li>Pico de concentração plasmática (VO): 2horas</li> <li>Ligação às proteínas plasmáticas: 80-95%</li> <li>Meia-vida de eliminação: 10- 24horas</li> <li>40% são excretados na urina (em pacientes sem disfunção renal)</li> </ul>

Fonte: (TRACY; WEBSTER, 2005; MICROMEDEX, 2010)

### 2.3.2 Fatores que influenciam a efetividade do tratamento

A recorrência da parasitemia após o tratamento específico pode ocorrer como consequência de uma reinfeção, recaída ou recrudescência.

A reinfeção ocorre após uma nova exposição ao mosquito infectado. Já a recaída é definida como o reinício das manifestações clínicas da infecção e o reaparecimento da parasitemia devido à sobrevivência de hipnozoítas, forma hepática latente das espécies de *P. vivax* e *P. ovale* (MUTIS et al, 2005), após a eliminação das formas sanguíneas.

A recrudescência é definida como a persistência de formas sanguíneas do *P. falciparum*, *P.vivax* e *P.malariae*, resultante de falhas em sua eliminação (GOLLER et al, 2007) devido a um tratamento inadequado ou não efetivo seja por resistência ao fármaco, considerações farmacocinéticas individuais ou dose incompleta (HOFFMAN et al, 2004).

A diferenciação entre recaída e recrudescência, para *P. vivax*, sem auxílio de ferramentas moleculares, depende do intervalo de tempo entre o início do tratamento e a recorrência da parasitemia (BAIRD et al, 1997). Com isso, Baird et al (1997) reviram a literatura sobre esse intervalo e concluíram que se a recorrência parasitológica ocorre em até 28 dias após o início do tratamento, período em que a cloroquina ainda persiste com sua concentração mínima efetiva para eliminar o parasito, essa nova parasitemia- denominada recrudescência - provavelmente representa uma resistência à cloroquina. E que, a recorrência da parasitemia após esse dia, pode ser uma recaída dos hipnozoítas.

O uso incorreto dos medicamentos antimaláricos pode ocasionar a falha terapêutica que é definida pela Organização Mundial da Saúde (2010b) como a falta de remissão parasitológica ou de melhora dos sintomas clínicos após a administração do antimalárico. A falha terapêutica não é consequência apenas da resistência do parasito aos fármacos; outros fatores como dose incorreta, falta de adesão ao tratamento, qualidade do medicamento e interação medicamentosa podem reduzir a concentração sanguínea do fármaco. Além disso, variações farmacocinéticas individuais podem levar à falha no tratamento devido a pouca absorção, rápida eliminação ou baixa biotransformação dos fármacos.

A adesão ao tratamento antimalárico é um importante componente no controle da malária (DUARTE et al, 2003b; YEUNG; WHITE, 2005). Para quantificar a adesão ao tratamento, existem os métodos diretos como dosagem sérica dos fármacos e administração

supervisionada do medicamento; e indiretos como as entrevistas (VERMEIRE et al, 2001). Segundo Khantikul et al (2009), os métodos que utilizam entrevistas avaliam o conhecimentos sobre a doença e importância de seu tratamento e benefícios da administração dos medicamentos antimaláricos.

Baird e Hoffman (2004) constataram que médicos pelo mundo se deparam com falhas frequentes no tratamento com primaquina. No entanto, não se pode afirmar a existência da resistência do parasito à primaquina por causa da possibilidade de reinfeção, da falta de adesão ao tratamento ou da recrudescência devido à resistência a cloroquina (BAIRD; HOFFMAN, 2004; BAIRD, 2009; BAIRD, 2004). O fator mais associado à recaída por *P. vivax*, em vários estudos, foi a administração de doses subterapêuticas de primaquina (ABDON et al, 2001; DUARTE et al, 2001; DUARTE et al, 2003b).

#### 2.3.2.1 Resistência aos antimaláricos

O uso incorreto dos antimaláricos possibilitou a seleção de parasitos e o desenvolvimento de resistência em determinadas regiões. Essa resistência já foi documentada para *P. falciparum*, *P. vivax* e, recentemente, para *P. malariae* (MAGUIRE et al, 2002).

É considerado haver resistência quando, após a administração do fármaco, por um período de tempo necessário para sua ação farmacológica em doses terapêuticas adequadas, o parasito consegue sobreviver ou se multiplicar (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010b). A resistência aos antimaláricos pode resultar na demora ou na falha da remissão das formas sanguíneas permitindo a produção de gametócitos que são responsáveis pela transmissão da malária.

Atualmente a resistência do *P. falciparum* já está difundida pelo mundo e, além da cloroquina, a resistência de algumas cepas de *P. falciparum* já foi evidenciada a quase todos os antimaláricos; inclusive à artemisinina e seus derivados (DONDORP et al, 2009). Embora não se conheça ainda a relevância biológica e epidemiológica de tal achado.

Para evitar a resistência, desde 2001 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c), recomenda-se o uso da terapia combinada de antimaláricos, que consiste no uso simultâneo de dois ou mais medicamentos contra os esquizontes sanguíneos com mecanismos de ação independentes e diferentes alvos bioquímicos no parasito (MONTROYA, 2005), de

preferência contendo derivados de artemisina (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009a).

Em relação ao *P. vivax*, sua resistência à cloroquina foi inicialmente relatada em Nova Guiné (RIECKMANN et al, 1989) e na Indonésia (SCHWARTZ et al, 1991). No Brasil, foi descrita pela primeira vez, em 1999, na região amazônica por Alecrim et al (1999). No ano seguinte, Villalobos-Salcedo et al (2000) conduziram um ensaio clínico para avaliar a sensibilidade do *P. vivax* ao tratamento combinado de cloroquina e primaquina no qual houve 16,4% de suspeita de recaída. Posteriormente, Santana Filho et al (2007) relataram 10,1% de falha no tratamento da malária por *P. vivax* após realização de teste *in vivo* com dosagem sérica de cloroquina em 109 pacientes na região amazônica brasileira.

Falhas no tratamento anti-recaídas com primaquina sugerem a possibilidade de resistência a esse fármaco no estágio hepático do *P. vivax*. No entanto, nenhum método foi ainda padronizado ou validado para diagnosticar a resistência à primaquina (BAIRD, 2009). Além disso, Baird (2009) afirma que devemos afastar outros fatores como dose subterapêutica, falta de adesão ao tratamento, reinfeção, recrudescência, entre outros.

### **2.3.3 Tratamento preconizado pela OMS**

Os tratamentos preconizados pela OMS para o tratamento da malária são baseados na evidência clínica e terapêutica. As terapias em associação com os derivados de artemisinina (artemeter+lumefantrina; artesunato+amodiaquina; artesunato+mefloquina; e artesunato+sulfadoxima-pirimetamina) são recomendadas para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum*; para os casos graves, o uso de artesunato *iv* é indicado podendo o quinino *iv* ser utilizado caso o primeiro esteja indisponível. As gestantes devem ser tratadas com quinino e clindamicina por sete dias (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010c).

A cloroquina em associação com primaquina é o tratamento de escolha para as infecções por *P. vivax* sensíveis à cloroquina. A Organização Mundial de Saúde (2010c) ressalva que a primaquina deve ser administrada por 14 dias, com a dose ajustada ao peso, para a eliminação completa dos hipnozoítos. Para o tratamento de infecções por *P. vivax* e *P. malariae*, recomenda-se a administração de cloroquina por três dias.

Os princípios do tratamento das infecções mistas são os mesmos que os das infecções por *P. falciparum* associados ao hipnozoítico; esquemas terapêuticos em associação com os derivados de artemisinina, além do uso de primaquina para a prevenção de recaídas do *P. vivax* (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010c).

### 2.3.3.1 Tratamento da malária no Brasil

Para alcançar seus objetivos de redução da incidência, da mortalidade e das causas graves da malária; assim como da sua transmissão, a Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003) preconiza o diagnóstico rápido da doença e o tratamento adequado dos pacientes.

No Brasil, os medicamentos antimaláricos são fornecidos gratuitamente pelo Ministério da Saúde em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Esses protocolos terapêuticos são revisados para adequá-los ao cenário atual. Um meio de revisá-los é o monitoramento da resistência aos fármacos antimaláricos na região Amazônica realizado pela Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas (RAVREDA) realizado desde 2001 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2010). Em 2007, Freitas et al (2007) fizeram uma revisão da literatura sobre tratamentos com antimaláricos no Brasil até 2005 na qual concluíram que os estudos publicados até 2001, ano do primeiro Manual de Terapêutica da Malária, apresentavam baixa evidência científica sobre a efetividade dos tratamentos e que os artigos publicados após esse ano possuíam uma evidência maior.

Com isso, baseado nos estudos da RAVREDA e devido ao índice de resistência do *P. falciparum* aos antimaláricos, em 2006 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2006, 2010), foi implantado o tratamento farmacológico com derivados de artemisinina para malária não grave causada por *P. falciparum* e malária mista. Após essa implantação, houve um decréscimo no número de casos de malária por *P. falciparum* na Amazônia (Figura 5). Em 2010, com base em estudos *in vitro*, estudos moleculares e na evidência clínica, este tratamento foi incluído no novo Guia prático de tratamento da malária no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

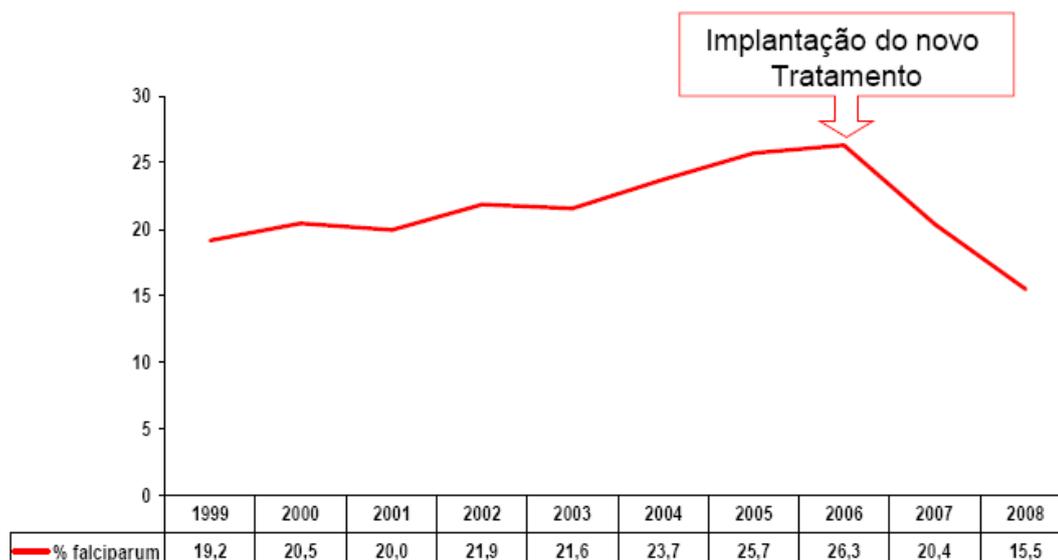


Figura 5: Proporção de malária por *Plasmodium falciparum* na Amazônia - 1999 a 2008.  
 Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS

Alguns fármacos derivados da artemisinina são produzidos no Brasil; Oliveira-Ferreira et al (2010) destacam a capacidade nacional na produção de antimaláricos, uma vez que a associação de artesunato+mefloquina, produzida pelo laboratório do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), é utilizada no estado do Acre e em todos os estados da região extra-Amazônica.

A associação de cloroquina e primaquina continua sendo o tratamento de escolha para infecções por *P. vivax* no Brasil; no entanto, é imprescindível o ajuste de dose de primaquina para pacientes com peso superior a 70kg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Os protocolos terapêuticos, para tratamento da malária não complicada, estão listados no quadro 2. Os esquemas terapêuticos para malária grave são baseados na associação de artesunato *iv*, artemeter *im* ou quinino *iv* com clindamicina *iv* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001, 2010).

Quadro 2: Tratamento da malária não complicada no Brasil.

Tipo de infecção	Tratamento
<i>Plasmodium vivax</i> e <i>P. ovale</i>	a. Cloroquina (600 mg no 1º dia, 450 mg no 2º e 3º dias) + Primaquina 15mg/dia por 14 dias ou 30mg/dia por 7 dias (dose total: 3,5mg/kg)
<i>P. falciparum</i>	Para pacientes com peso $\geq$ 50kg: a. Artesunato+Mefloquina (200+400mg/dia) durante 3 dias; ou b. Artemeter+Lumefantrina (80+480mg/dia) durante 3 dias; ou c. Quinino (2000mg/dia) por 3 dias + doxiciclina (200mg/dia) por 5 dias + Primaquina 45mg no 6º dia.
<i>P. vivax</i> + <i>P. falciparum</i>	Para pacientes com peso $\geq$ 50kg: a. Artesunato+Mefloquina (200+400mg/dia) por 3 dias + Primaquina 15mg/dia ou 30mg/dia (dose total: 3,5mg/kg); ou b. Artemeter+Lumefantrina (80+480mg/dia) por 3 dias + Primaquina 15mg/dia ou 30mg/dia (dose total: 3,5mg/kg); ou c. Mefloquina 2000mg dose única + Primaquina 30mg por 7 dias*
<i>P. malariae</i>	a. Cloroquina (600 mg no 1º dia, 450 mg no 2º e 3º dias)

Fonte: MS, 2001; 2010.\* Consta apenas no Manual de Terapêutica da Malária em 2001

## 2.4 FARMACOVIGILÂNCIA DE ANTIMALÁRICOS

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2002), a farmacovigilância é a ciência e as atividades relativas à prevenção, detecção, avaliação e compreensão dos efeitos adversos e quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. Seu campo de atividades foi ampliado posteriormente, sendo incluídos novos elementos de observação e estudo como plantas medicinais, medicina tradicional e complementar, produtos derivados do sangue, produtos biológicos, produtos médico-farmacêuticos e vacinas.

O monitoramento desses possíveis efeitos indesejáveis deve ser realizado em todas as fases de pesquisa de novos fármacos e depois de sua autorização para o consumo como garantia da segurança durante o tratamento farmacológico e incentivo ao uso racional e

efetivo dos medicamentos. Além disso, para Heineck et al (2006), somente após o uso do medicamento por consumidores reais, as reações adversas raras podem ser detectadas. Portanto, a farmacovigilância também pode ser denominada como estudos de fase IV, quando há busca ativa das informações, ou vigilância pós-comercialização dos medicamentos.

As reações adversas a medicamentos (RAM) podem causar uma diminuição na qualidade de vida do paciente podendo ele necessitar de tratamentos adicionais, hospitalização ou até causar a sua morte (CARRASCO-GUARRIDO et al, 2010, MENDES et al, 2009). O diagnóstico das RAMs é realizado após a análise do evento adverso a medicamento por meio de algoritmos que consideram a sequência temporal entre o uso do medicamento e o início do evento, a plausibilidade farmacológica e possíveis causas alternativas como comorbidades e outros medicamentos. Os mais utilizados são o algoritmo de Karch e Lasagna (1977) e o de Naranjo et al (1981) que determinam a probabilidade do evento ser consequência do uso do medicamento.

Os antimaláricos são seguros e geralmente bem tolerados. Dentre as principais reações indesejadas desses medicamentos são aquelas relacionadas aos distúrbios gastrointestinais como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Podem ocorrer também cefaléia, prurido, rash cutâneo e tontura (Quadro 3).

Quadro 3: Reações adversas aos antimaláricos preconizados pelo MS no Brasil.

Antimaláricos	Reações Adversas	
	Frequentes	Raras
<b>Cloroquina</b>	Prurido, náuseas, vômito, anorexia, diarreia, dor abdominal, tontura	Efeitos cardiovasculares, hiperpigmentação da pele, estomatite, miopatia
<b>Primaquina</b>	Dor abdominal, náuseas, vômito	Granulocitopenia, anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, metemoglobinemia
<b>Quinino</b>	Cinchonismo- zumbido, surdez de tons agudos, transtornos visuais, cefaléia, disforia, náuseas, vômitos e hipotensão postural - rash cutâneo, dor epigástrica	Anemia aplásica, leucopenia, neutropenia, hepatotoxicidade, ototoxicidade
<b>Mefloquina</b>	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito, cefaléia, tontura, perda de equilíbrio, distúrbios do sono	Prurido, rash cutâneo, convulsões, delírios, alucinações, dispnéia
<b>Artesunato</b>	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito	Rash cutâneo, bradicardia, prurido, hepatotoxicidade, convulsões
<b>Artesunato+Mefloquina</b>	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito, cefaléia, tontura, distúrbios do sono, anorexia, fadiga, palpitações	Alucinações, hepatite, prurido, visão turva, perturbação visual
<b>Artemeter+Lumefantrina</b>	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito, cefaléia	Palpitações, rash cutâneo, prurido, anemia, artralgia, mialgia, convulsões
<b>Doxiciclina</b>	Anorexia, náuseas, vômito, diarreia, esofagite, disfagia, pigmentação dentária	Rash, hipoglicemia, neutropenia, hepatotoxicidade
<b>Clindamicina</b>	Esofagite, diarreia, náusea, dor abdominal	Rash, prurido, eritema, colite pseudomembranosa

Fonte: Micromedex, 2010; Farmanguinhos, 2009.

Existem poucos estudos sobre a vigilância pós-comercialização dos antimaláricos. A necessidade do monitoramento dos antimaláricos surgiu após a disseminação da resistência do parasito aos medicamentos, pois assim, podem-se detectar rapidamente eventos adversos e

falta de efetividade do tratamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2007; MEHTA, 2007). Como novos fármacos passaram a ser utilizados no tratamento da malária, Talisuna et al (2006) criticam que o conhecimento sobre a segurança desses novos antimaláricos é restrita a informações obtidas durante os ensaios clínicos realizados antes de sua comercialização.

Um exemplo de monitoramento pós-comercialização é o estudo conduzido por Sevene et al (2008), que analisaram informações obtidas por notificação espontânea de suspeita de eventos adversos em Moçambique. Por ser uma área endêmica para malária, os antimaláricos foram os medicamentos mais notificados e a queixa principal foram as reações cutâneas.

No Brasil, o monitoramento dos antimaláricos é necessário para avaliar os riscos do medicamento após a utilização de derivados de artemisinina para o tratamento de malária por *P. falciparum*, aliado ao fato da produção nacional de comprimidos da associação de artesunato e mefloquina.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever o perfil da resposta ao tratamento farmacológico da malária dos pacientes atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/Fiocruz-RJ) no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Observar a resposta terapêutica aos medicamentos esquizonticidas sanguíneos e hipnozoiticida;
- Descrever possíveis interações dos antimaláricos com outros medicamentos e os eventos adversos aos medicamentos utilizados para o tratamento da malária.

## 4 MÉTODOS

Este estudo se insere no projeto “Monitoramento da ocorrência e cura clínico laboratorial da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* em uma região extra-Amazônica e sua correlação com a cura parasitológica após quimioterapia específica” conduzido sob a responsabilidade da Dra Patrícia Brasil, chefe do Ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC/Fiocruz-RJ.

### 4.1 LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/Fiocruz), no Rio de Janeiro, no Ambulatório de Doenças Febris Agudas (DFA) e Seção de Farmacovigilância do Serviço de Farmácia, que juntos com o Laboratório de Parasitologia do IPEC e Laboratório de Malária do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), integram o Centro de Pesquisa, Diagnóstico e Treinamento em Malária da Fiocruz (CPD-Mal), que realizam as atividades relativas ao diagnóstico e monitoramento clínico, terapêutico e de eventos adversos aos medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da malária.

### 4.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional dos tratamentos realizados no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2010.

### 4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos no estudo os pacientes, de ambos os sexos com diagnóstico de malária e atendidos pela equipe do IPEC no período. Esses pacientes eram maiores de 12 anos, idade mínima para o atendimento no IPEC.

### 4.4 COLETA DE DADOS E REGISTRO

Foi feita a revisão de prontuários e do banco de dados do Ambulatório de DFA e da Seção de Farmacovigilância do IPEC no período de 2005 a 2008.

A partir de 2009, o Ambulatório de DFA, em conjunto com a Seção de Farmacovigilância, iniciou o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com malária (Figura 6). Esse acompanhamento foi registrado por meio de um formulário padronizado (Anexo 1) contendo informações sobre dados sócio-demográficos, história clínica, tratamento antimalárico e outros medicamentos, possíveis eventos adversos ao tratamento e questões acerca do comportamento de adesão do paciente ao tratamento antimalárico prescrito.

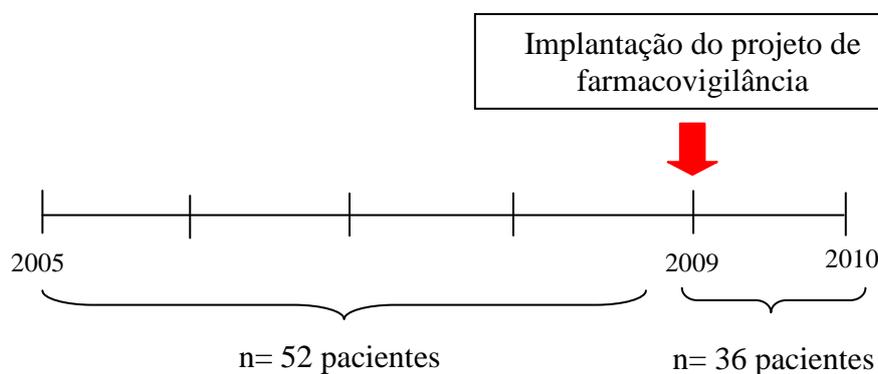


Figura 6: Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo no período de 2005 a 2010.

### 4.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS

**Variáveis sócio-demográficas:** gênero, idade, cor/etnia, escolaridade, nacionalidade, local de procedência.

**Variáveis clínicas e terapêuticas:** peso (kg), uso de quimioprofilaxia para malária, presença de comorbidades, história pregressa de malária, tipo de malária por espécie de parasito, tratamento antimalárico, tempos de cura clínica e de cura parasitológica, resposta terapêutica, uso de medicamentos concomitantes aos antimaláricos, eventos adversos aos antimaláricos, e comportamento de adesão ao tratamento.

## 4.6 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada análise descritiva com cálculo das frequências das variáveis categóricas e cálculo das medidas de tendência central e de dispersão de idade, peso corpóreo e tempo de cura clínica e cura parasitológica. Os dados foram analisados com o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-WIN)* versão 16.0.

Do total dos pacientes incluídos, sete foram tratados duas vezes e três foram tratados três vezes no IPEC. Com isso, as unidades de análise foram:

- Paciente: n=88
- Tratamento: n=101

### 4.6.1 Resposta ao tratamento antimalárico

Os fármacos esquizonticidas sanguíneos foram administrados em todos os tratamentos antimaláricos e a avaliação da resposta ao tratamento com esses medicamentos foi realizada em todos os tipos de infecção de malária (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*).

No entanto, como o medicamento hipnozoiticida atua nas formas hepáticas latentes de infecções por *P. vivax*, a avaliação da resposta terapêutica a esse medicamento foi realizada somente nas infecções mistas (*P. vivax* e *P. falciparum*) e nas infecções por *P. vivax*.

#### 4.6.1.1 Resposta terapêutica aos medicamentos esquizonticidas sanguíneos

Consideramos como indicadores da resposta terapêutica os tempos de cura clínica e de cura parasitológica determinados, respectivamente, pelo tempo de desaparecimento da febre e pela remissão da parasitemia.

Os tempos de cura foram avaliados através do monitoramento periódico de exames clínicos e laboratoriais consecutivos. Observamos entre esses pacientes que o tempo de remissão da parasitemia apresentava comportamento linear. Com isso, para os pacientes que não realizaram exames consecutivos, fez-se uma estimativa do tempo de cura parasitológica. Essa estimativa foi realizada para os casos com no mínimo dois exames parasitológicos positivos. Utilizou-se o método dos mínimos quadrados que se trata de um método estatístico de tratamento de dados que permite o melhor ajustamento a uma reta para um conjunto de dados tentando minimizar a soma dos quadrados das diferenças entre o valor estimado e os dados observados.

Considerou-se dia zero (D0) a data de início do tratamento e dia três (D3), que corresponde a quatro dias, como o tempo de corte para a avaliação da cura.

A normalidade das variáveis foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e utilizamos o teste de Mann-Whitney com intervalo de confiança igual a 95% (IC) para comparar os tempos de cura clínica e parasitológica obtidos nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*. Além disso, a informação sobre os tempos de cura clínica e parasitológica foi comparada pelo teste do qui-quadrado (IC=95%), nos dois períodos, antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária.

Para a avaliação da resposta terapêutica dos esquizontídeos sanguíneos considerou-se o acompanhamento mínimo de 28 dias. Essa resposta terapêutica foi classificada como (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009b; 2009c):

1. Sucesso terapêutico - resposta clínica e parasitológica adequada com ausência de parasitemia em 28 dias após o tratamento;
2. Falha terapêutica precoce - sinais de gravidade em D1, D2 e D3 após o tratamento com presença de parasitos no sangue; parasitemia no D2 superior ao D0; ou parasitemia no D3 com temperatura axilar superior a 37,5° C;
3. Falha clínica tardia - sinais de gravidade e presença de parasitemia entre D4 e D28 após o início do tratamento;
4. Falha parasitológica tardia - presença de parasitemia entre D7 e D28 em pacientes com temperatura axilar inferior a 37,5° C.

Perda foi considerada como abandono do acompanhamento em um período inferior a 28 dias após o início do tratamento. Utilizou-se o teste do qui-quadrado (IC=95%) para

comparar as perdas e os sucessos terapêuticos obtidos nos dois períodos, 2005-2008 e 2009-2010.

#### 4.6.1.2 Resposta terapêutica ao medicamento hipnozoiticida

A resposta terapêutica ao hipnozoiticida foi classificada como recaída e não recaída. Para descrever os possíveis fatores relacionados à recaída de malária por *P. vivax* utilizaram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, evento adverso a medicamento, duração do tratamento com primaquina e dose de primaquina por peso.

Considerou-se como recaída a recorrência da parasitemia, após remissão parasitológica, em um período superior a 28 dias após o início do tratamento da malária por *Plasmodium vivax*, devido à persistência das formas hepáticas latentes do parasito (BAIRD, 1997; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010c). Analisou-se a resposta terapêutica ao hipnozoiticida pelo teste do qui-quadrado e pela análise de sobrevida.

A técnica estatística conhecida como análise de sobrevida é realizada quando se pretende analisar um fenômeno em relação a um período de tempo, isto é, ao tempo transcorrido entre um evento inicial, no qual o paciente entra em um estado particular e um evento final, que modifica este estado (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al, 2002). O modelo de sobrevida descreve desfechos dicotômicos como óbito, recaída de doença, cura, entre outros. É composto por uma variável resposta, covariáveis explicativas, a função de ligação que analisa a associação entre essas covariáveis e a variável resposta, e a estrutura do erro. A variável resposta pode ser expressa pela probabilidade de sobrevida que é definida como a probabilidade de não ocorrer o evento de interesse dentro do intervalo de tempo observado (CARVALHO et al, 2010). Em estudo em que há acompanhamento de pacientes, pode ocorrer que alguns indivíduos não sejam observados até a ocorrência do evento; com isso, consideramos como censura a perda de informação devido a não observação da ocorrência do evento de interesse seja por perda de acompanhamento ou término do estudo (CARVALHO et al, 2010).

Em nosso estudo, o tempo de sobrevida, em dias, foi definido como o período entre a data do início do tratamento antimalárico e a recorrência da doença. O evento de interesse foi a recaída de malária por *P. vivax*.

Foram incluídos os pacientes com malária por *P. vivax* e malária mista (*P. falciparum* e *P. vivax*) que não apresentavam história de deslocamento para área de transmissão de malária após o início do tratamento, iniciado no mínimo 28 dias antes da inclusão na análise.

Empregou-se o método de Kaplan-Meier, sem e com estratificação, para o cálculo das probabilidades de sobrevida. O teste de Log-Rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevida em cada variável. Foram calculados os *hazard ratios* (IC=95%) seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox.

#### **4.6.2 Interações entre os antimaláricos e outros medicamentos**

Foram analisadas possíveis interações entre os medicamentos usados concomitantemente ao tratamento da malária e os antimaláricos prescritos. Essa análise foi realizada através da base de dados Micromedex<sup>®</sup> 2.0 (2010) e os medicamentos foram classificados utilizando o segundo nível da classificação ATC (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010d). Nessa classificação, os fármacos são alocados em diferentes grupos terapêuticos de acordo com seus locais de ação e suas características químicas e farmacológicas.

#### **4.6.3 Eventos adversos a medicamentos**

As reações adversas a medicamentos (RAMs) e os erros de medicação foram considerados eventos adversos a medicamentos (EAMs). Os EAMs laboratoriais não foram avaliados.

As RAMs foram agrupadas segundo o sistema-órgão afetado de acordo com a classificação WHO-ART (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005) e descreveram-se os esquemas terapêuticos suspeitos de causarem tais reações adversas. As RAMs registradas foram avaliadas quanto à probabilidade de serem causadas pelos medicamentos por meio do algoritmo de Naranjo (NARANJO et al, 1981) cujas categorias são: definida, provável, possível e duvidosa (Anexo 2). Para tanto, foram utilizados critérios de temporalidade, plausibilidade farmacológica além de causas alternativas tais como comorbidades e outros medicamentos. Foram também avaliados quanto à gravidade de acordo

com o NIH (DAIDS, 2009), podendo ser classificados como potencialmente letal, grave, moderado e leve (Anexo 3). Os erros de medicação foram descritos.

Comparamos as informações sobre a ocorrência ou não de eventos adversos a medicamentos antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária. Para tal, utilizou-se o teste exato de Fisher (IC=95%).

#### **4.6.4 Comportamento de adesão ao tratamento**

O comportamento de adesão ao tratamento antimalárico dos pacientes ambulatoriais foi avaliado a partir de 2009 com a aplicação do questionário de Morisky (MORISKY et al, 1986) (Anexo 1) pelo farmacêutico após o término do tratamento. Esse questionário é validado e composto por quatro perguntas sobre a omissão de doses do tratamento. A pontuação varia de zero a quatro, atribuindo-se o valor um para cada resposta negativa obtida. Com isso, considerou-se alta adesão ao tratamento ao obterem-se quatro pontos; média adesão de dois a três pontos; e baixa de zero a um ponto.

### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

Tratou-se de um subprojeto vinculado ao Projeto Principal: “Monitoramento da ocorrência e cura clínico laboratorial da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* em uma região extra-amazônica e sua correlação com a cura parasitológica após quimioterapia específica”.

Foi submetido ao CEP do IPEC e aprovado em 09/08/2010 sob o nº 0031.0.009.000-10. Este projeto respeitou os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos conforme Declaração de Helsinki e Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sendo adequada aos princípios científicos que a justificam.

Foi garantido o sigilo dos dados pessoais dos pacientes incluídos no estudo. O termo de consentimento livre e esclarecido assinado por esses pacientes é referente ao projeto principal no qual este projeto está vinculado. O termo de compromisso e responsabilidade está em anexo (Anexo 4). Não houve armazenamento de amostras biológicas, cooperação estrangeira, propriedade intelectual e nem remuneração dos pesquisadores.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS**

#### **5.1.1 Características sociais e demográficas**

No período de janeiro de 2005 a novembro de 2010 foram atendidos 88 pacientes com diagnóstico de malária no ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC.

Os pacientes atendidos foram, em sua maioria, adultos jovens. A idade variou de 14 a 63 anos (mediana=33 anos). Observou-se uma frequência maior de pacientes do sexo masculino (76,1%) e de cor branca (69,3%). Em relação à escolaridade, 34,1% deles apresentavam nível superior completo.

As características sócio-demográficas dos pacientes estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características sócio-demográficas dos pacientes com malária. IPEC, 2005-2010.

CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=88)	
	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	67	76,1
Feminino	21	23,9
<b>Faixa etária (anos)</b>		
12 a 19	7	8,0
20 a 39	52	59,1
40 a 59	28	31,8
60 ou mais	1	1,1
<b>Cor</b>		
Branca	61	69,3
Parda	15	17,0
Negra	9	10,2
Sem Informação	3	3,5
<b>Escolaridade</b>		
Ensino fundamental incompleto	9	10,2
Ensino fundamental completo	8	9,1
Ensino médio incompleto	7	8,0
Ensino médio completo	13	14,8
Ensino superior incompleto	6	6,8
Ensino superior completo	30	34,1
Pós-Graduação	3	3,4
Sem Informação	12	13,6

Houve predomínio da nacionalidade brasileira com 88,6% dos pacientes, sendo estrangeiros angolanos (6,8%), franceses (2,3%), nigeriano (1,1%) e português (1,1%). Todos os pacientes eram viajantes oriundos de regiões endêmicas (Amazônia, África e Ásia).

### 5.1.2 História clínica

O peso variou de 45 a 123 kg (mediana= 76kg). Dentre os pacientes atendidos, apenas um (1,1%) afirmou ter feito quimioprofilaxia para malária, neste caso, com o medicamento doxiciclina. Seis (6,8%) pacientes relataram comorbidades: cinco pacientes hipertensos e um com rinite. Sessenta e dois pacientes (70,5%) não apresentavam comorbidades e para 20 pacientes (22,7%) não havia sido registrada esta informação.

História pregressa de malária foi relatada pela maioria dos pacientes (n=49; 55,7%). Dentre os outros pacientes, 37 (42,0%) eram primo-infectados e dois (2,3%) não forneceram informação sobre infecção prévia.

### 5.2 TIPO DE MALÁRIA POR ESPÉCIE DE PARASITO

No total, foram atendidos 101 casos de malária sendo: 66 casos por *P. vivax* (65,3%), 23 por *P. falciparum* (22,8%), dois por *P. malariae* (2,0%), um por *P. ovale* (1,0%); sendo que nove (8,9%) pacientes apresentaram infecções mistas de *P. vivax* e *P. falciparum* (figura 7).

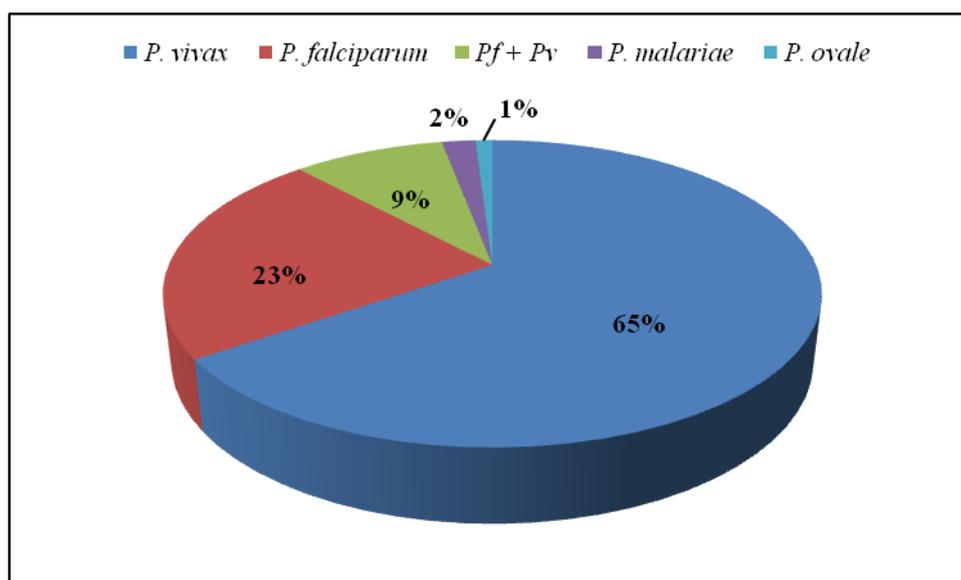


Figura 7: Espécies de plasmódio diagnosticadas no IPEC, 2005-2010 (n=101).

## 5.3 PERFIL DO TRATAMENTO ANTIMALÁRICO

### 5.3.1 Esquemas terapêuticos prescritos

Dos 88 pacientes incluídos no estudo, dez realizaram mais de um tratamento antimalárico no IPEC: sete foram tratados duas vezes e três foram tratados três vezes. Com isso, foram realizados 101 tratamentos para malária com dez diferentes esquemas terapêuticos.

A associação de cloroquina e primaquina foi prescrita em 94,0% das infecções por *P. vivax* e para tratar malária por *P. falciparum*, utilizou-se artesunato *iv* associado a clindamicina *iv* em 30,5% dos casos. A frequência dos esquemas prescritos de acordo com a espécie que causou a infecção está descrita na tabela 2.

Tabela 2: Frequência dos esquemas terapêuticos prescritos por tipo de infecção de malária.

Esquema Terapêutico	2005 a 2008 (N= 61)		2009 e 2010 (N=40)	
	n	%	n	%
<i>P. vivax</i>				
Cloroquina + primaquina <i>vo</i>	38	95,0	24	92,3
Mefloquina + primaquina <sup>#</sup> <i>vo</i>	1	2,5	-	-
Cloroquina* <i>vo</i>	1	2,5	-	-
Artesunato+mefloquina+primaquina <i>vo</i>	-	-	2	7,7
Total	40	100	26	100
<i>P. falciparum</i>				
Artesunato <i>iv</i> + clindamicina <i>iv</i>	5	41,7	2	18,2
Quinino+doxiciclina+primaquina <i>vo</i>	4	33,3		
Artesunato <i>iv</i> + mefloquina <i>vo</i>	2	16,7		
Mefloquina + primaquina <i>vo</i>	1	8,3		
Artemeter+lumefantrina <i>vo</i>	-	-	2	18,2
Artesunato+mefloquina <i>vo</i>	-	-	4	36,4
Artesunato <i>iv</i> + clindamicina <i>iv</i> e artesunato+mefloquina <i>vo</i>	-	-	2	18,2
Artemeter <i>im</i> + clindamicina <i>iv</i> e artemeter+lumefantrina <i>vo</i>	-	-	1	9,1
Total	12	100	11	100
<i>P. vivax e P. falciparum</i>				
Mefloquina + primaquina <i>vo</i>	8	100	-	-
Artesunato <i>iv</i> + clindamicina <i>iv</i> e artesunato+mefloquina + primaquina <i>vo</i>	-	-	1	100
Total	8	100	1	100
<i>P. malariae</i>				
Cloroquina <i>vo</i>	1	100,0	1	100,0
<i>P. ovale</i>				
Cloroquina e primaquina <i>vo</i>	-	-	1	100,0

# Início do tratamento com artesunato *iv*.

\* Considerado erro de medicação.

Para os pacientes com malária por *P. vivax*, foram realizados 40 tratamentos no período de 2005 a 2008 e 26 tratamentos após 2009, ano de publicação das novas diretrizes terapêuticas pelo MS. Em ambos os períodos a associação de cloroquina e primaquina foi administrada em mais de 90,0% dos casos. O percentual restante corresponde a um paciente que foi tratado somente com cloroquina e outros que receberam tratamentos preconizados para malária mista.

Dos 12 pacientes com malária por *P. falciparum* atendidos entre 2005 e 2008, a maioria foi tratada com artesunato *iv* + clindamicina *iv* (41,7%). Após 2009, em 100,0% dos tratamentos para as infecções por *P. falciparum* utilizaram-se os derivados de artemisinina associados a outros antimaláricos (Figura 8).

Nas oito infecções mistas diagnosticadas antes de 2009, os pacientes foram tratados com mefloquina e primaquina; e para o único paciente com malária mista após esse período, foi administrado artesunato + mefloquina e primaquina.

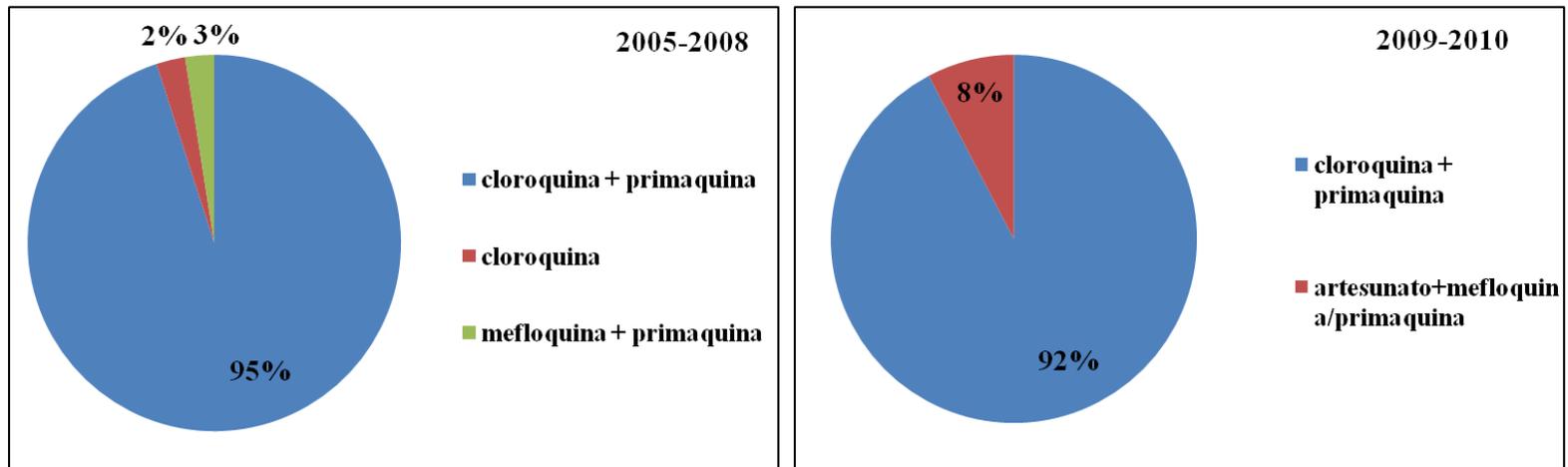
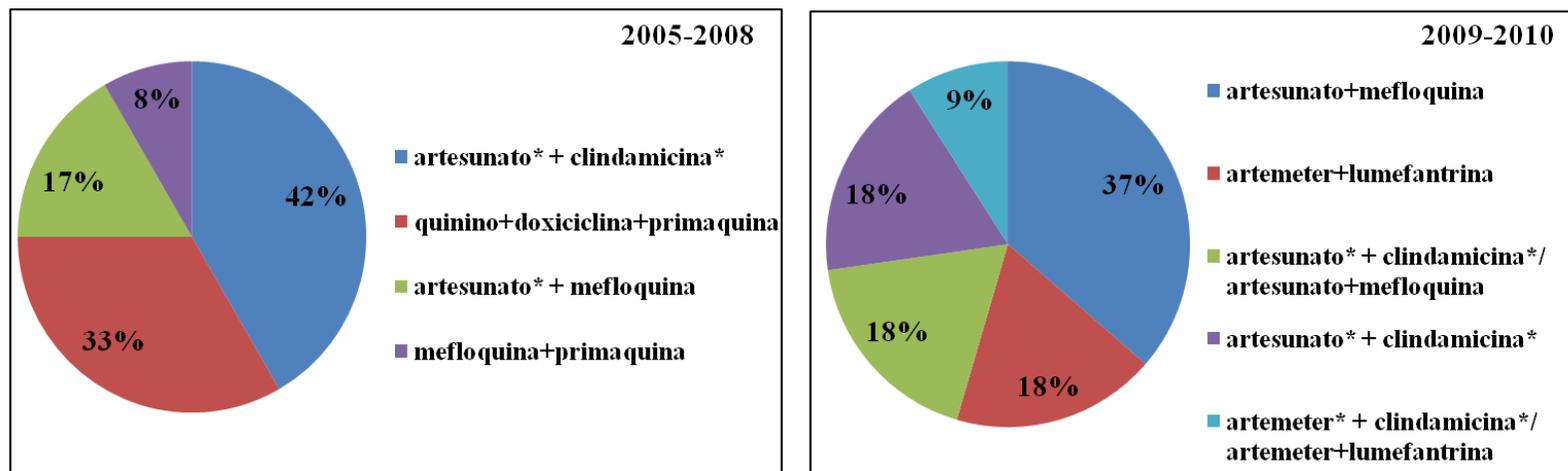
*P. vivax**P. falciparum*

Figura 8: Esquemas terapêuticos prescritos, por espécie de *Plasmodium*, antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, IPEC

### 5.3.2 Resposta terapêutica

#### 5.3.2.1 Resposta terapêutica aos medicamentos esquizotomicidas sanguíneos

Determinou-se o tempo de cura clínica em 66,3% dos pacientes com malária (n=67) e o percentual restante corresponde aos pacientes cuja informação sobre o tempo de desaparecimento da febre não foi registrado. Já o tempo de cura parasitológica foi observado em 49 (48,5%) pacientes após o tratamento: em 22 por exames parasitológicos consecutivos e nos demais, 27, pelo cálculo estimado de tempo (mínimos quadrados).

Houve um aumento significativo na informação sobre os tempos de cura clínica e cura parasitológica após a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária. Entre 2005 e 2008, a cura clínica foi determinada em 34 (55,7%) casos; enquanto que em 2009 e 2010, determinamos o tempo de desaparecimento da febre em 33 (82,5%) pacientes (Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$ ). Em relação à cura parasitológica, observamos o tempo de remissão parasitológica em 29,5% dos pacientes tratados entre 2005 e 2008; e em 77,5% dos casos em 2009 e 2010 (Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$ ).

Os tempos de cura clínica e cura parasitológica das infecções mais frequentes estão demonstrados na tabela 3.

Tabela 3: Tempos de cura clínica e cura parasitológica obtidos por tipo de infecção.

	Infecção		
	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i> e <i>P. falciparum</i>
<b>Tempo de cura clínica</b>	n=38	n=19	n=8
Média ± SD (dias)	2±1	4±3	3±1
Mediana [mínimo; máximo] (dias)	2 [1;5]*	3 [1;12]*	3 [1;3]
Remissão da febre em < 4 dias <sup>#</sup> (%)	37 (97,4%)	14 (73,3%)	8 (100,0%)
<b>Tempo de cura parasitológica</b>	n=29	n=12	n=6
Média ± SD (dias)	4±1	4±1	5±2
Mediana [mínimo; máximo] (dias)	4 [2;8]	3 [2;6]	5 [3;8]
Remissão da parasitemia em < 4 dias <sup>#</sup> (%)	27 (93,1%)	10 (83,3%)	2 (33,3%)

SD= desvio padrão; <sup>#</sup>4 dias = D3 de tratamento

\*Mann-Whitney;  $p < 0,05$

Os dois pacientes com malária por *P. malariae* obtiveram a cura clínica em um e dois dias, e a remissão da parasitemia só foi observada em um desses casos que ocorreu em três dias. O tempo de desaparecimento da febre do único paciente com malária por *P. ovale* não foi registrado. No entanto, esse paciente obteve a cura parasitológica em quatro dias.

Em um (1,5%) dos pacientes com malária por *P. vivax*, cujo tratamento foi cloroquina e primaquina, o tempo de cura clínica foi superior a quatro dias (D3). Nos tratamentos instituídos para pacientes com malária por *P. falciparum*, cinco (21,7%) casos necessitaram de um tempo superior a quatro dias (D3) para o desaparecimento da febre; os tratamentos realizados foram com artemeter + lumefantrina (n=1; 20,0%); mefloquina + primaquina (n=1; 20,0%); e artesunato *iv* + clindamicina *iv* (n=3; 60,0%). Os dois maiores tempos de cura clínica descritos, 11 e 12 dias, foram evidenciados em pacientes tratados com esses dois últimos esquemas terapêuticos. Em todos esses casos a remissão da parasitemia ocorreu em menos de quatro dias após o seu início.

Os pacientes com tempo de cura parasitológica superior a quatro dias (D3) (n=8) corresponderam aos tratamentos com cura clínica em tempo inferior a esse período. Os esquemas terapêuticos utilizados nesses tratamentos estão ilustrados na tabela 4.

Tabela 4: Esquemas terapêuticos com tempo de cura parasitológica superior a quatro dias (D3) após o início do tratamento.

<b>Tipo de infecção</b>	<b>Esquema terapêutico</b>	<b>Tempo de cura parasitológica (dias)</b>
<i>P. vivax</i> (n=2)	1) Cloroquina + primaquina	8
	2) Cloroquina + primaquina	5
<i>P. falciparum</i> (n=2)	1) Artemeter <i>im</i> + clindamicina <i>iv</i> e artemeter+lumefantrina <i>vo</i>	6
	2) Artesunato <i>iv</i> + clindamicina <i>iv</i>	5
<i>P. vivax</i> e <i>P.falciparum</i> (n=4)	1) Artesunato <i>iv</i> + clindamicina <i>iv</i> e artesunato+mefloquina+primaquina <i>vo</i>	5
	2) Mefloquina +primaquina	5
	3) Mefloquina +primaquina	5
	4) Mefloquina +primaquina	8

No total de casos de malária, pelo menos 52,0% dos pacientes atendidos no IPEC responderam com sucesso ao tratamento; houve perda em 46,0% e em dois (2,0%) tratamentos tivemos falha parasitológica tardia. Não houve recorrência parasitológica em 28 dias. As respostas terapêuticas estão ilustradas, por tipo de infecção, na figura 9.

Todos os pacientes com infecção por *P. malariae* e *P. ovale*, responderam com sucesso ao tratamento administrado. Uma paciente foi a óbito por malária com 48% das hemácias parasitadas por *P. falciparum* em 24 horas após a administração do tratamento antimalárico devido à gravidade do caso e não como consequência de falha terapêutica.

Comparando-se as respostas terapêuticas obtidas antes e após a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária em 2009, houve redução de 30,8% de perda e um aumento de 34,2% de sucesso terapêutico após a implantação desse acompanhamento (Teste exato de Fisher,  $p < 0,02$ ) (Figura 9).

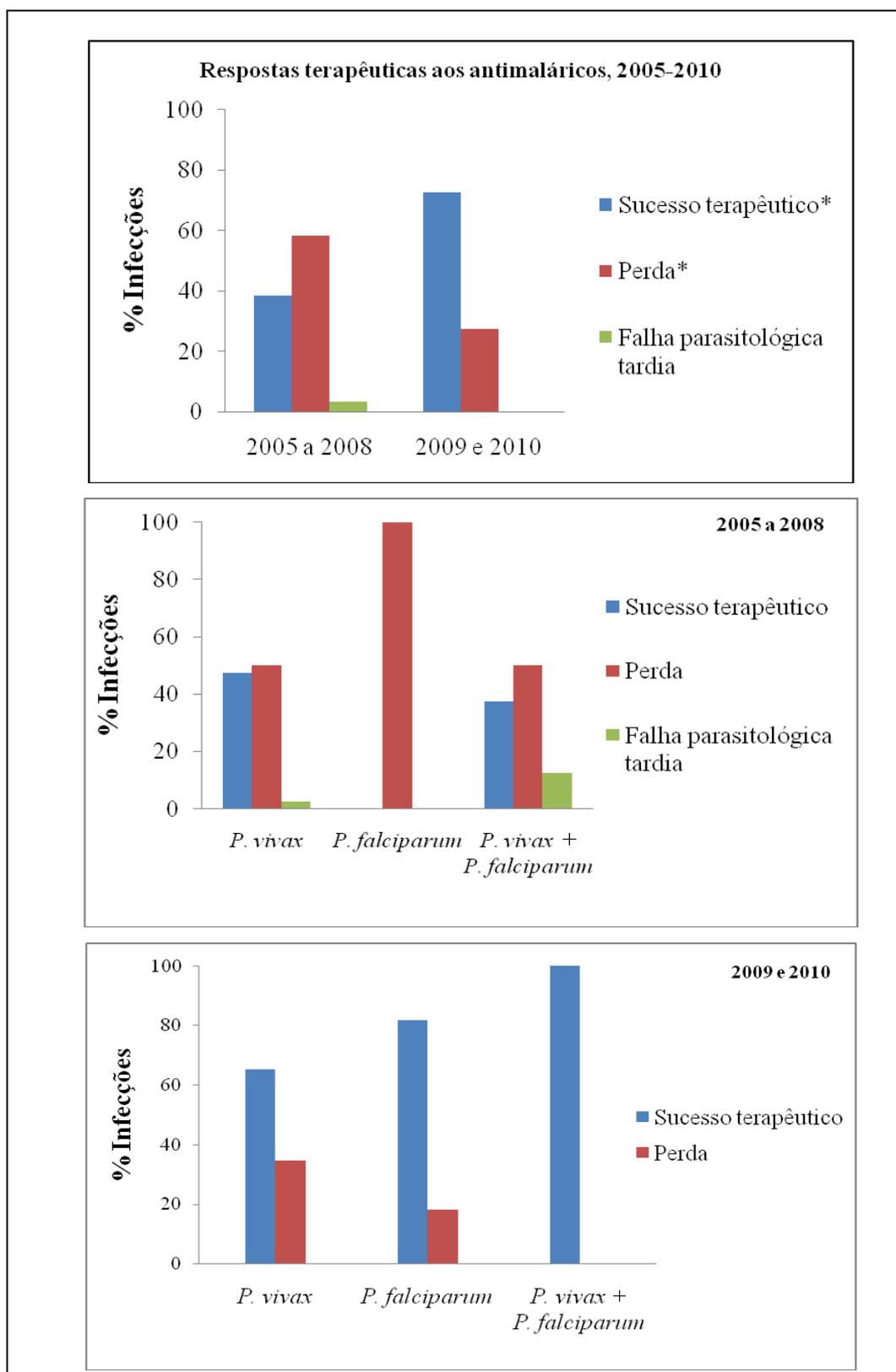


Figura 9: Respostas terapêuticas antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, IPEC.

\* Teste exato de Fisher ( $p < 0,05$ )

### 5.3.2.2 Resposta terapêutica ao medicamento hipnozoitícida

Na análise das recaídas, foram incluídos 46 pacientes com malária mista e com malária por *P. vivax* nos quais o tempo de observação mínimo, após o tratamento com remissão parasitológica, foi de 28 dias. Foram demonstradas 16 recaídas (34,8%) de malária por *P. vivax*.

Pacientes infectados somente por *P. vivax* corresponderam a 87,0% dos casos nos quais essa espécie estava envolvida na ocorrência da malária. O percentual restante foi composto por pacientes com malária mista (13,0%). Os pacientes eram predominantemente homens (76,1%) e a idade variou de 14 a 63 anos (mediana= 30 anos).

A administração de primaquina nos casos de malária por *P. vivax*, incluindo as mistas, foi feita pelo período de sete a 13 dias na maioria dos tratamentos (67,4%). O restante foi tratado com pelo menos 14 dias de primaquina.

Dos 46 tratamentos prescritos, 65,2% tiveram a dose de primaquina ajustada por peso do paciente: 14 (53,8%) tratamentos entre 2005 e 2008; e 16 (80,0%) em 2009 e 2010. O tempo mediano de acompanhamento após o tratamento antimalárico foi de 58 dias.

Não houve diferença significativa entre as covariáveis dos grupos recaída e não-recaída ao utilizarmos o teste do qui-quadrado. Na análise de sobrevida, que leva em consideração o tempo de observação dos pacientes com e sem a ocorrência de recaída, em 30 casos não se observou a ocorrência do evento de interesse durante o período estudado (censuras). Na tabela 5 estão apresentadas as características dos pacientes com malária mista e por *P. vivax* segundo as covariáveis analisadas.

Tabela 5: Distribuição dos pacientes com malária mista e por *P. vivax* segundo as covariáveis analisadas.

	Não- recaída (N=30)		Recaída (N=16)		p (Log-Rank)
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	21	70,0	14	87,5	0,100
Feminino	9	30,0	2	12,5	
<b>Idade</b>					
14-30 anos	13	43,3	10	62,5	0,397
31-50 anos	12	40,0	4	25,0	
Acima de 51 anos	5	16,7	2	12,5	
<b>Eventos adversos a medicamentos (EAM)<sup>#</sup></b>					
Sim	9	30,0	1	6,3	0,120
Não	16	53,3	8	50,0	
<b>Duração do tratamento com primaquina<sup>#</sup></b>					
7 a 13 dias	19	70,4	12	80,0	0,396
14 a 28 dias	8	29,6	3	20,0	
<b>Dose de primaquina ajustada com o peso?<sup>#</sup></b>					
Sim	23	76,6	7	43,8	0,020
Não	5	16,7	6	37,5	

# Houve ausência de informação de 26,1%, 8,7% e 10,9% para as co-variáveis EAM, duração do tratamento com primaquina e dose de primaquina ajustada com o peso, respectivamente.

A sobrevida mediana global obtida pela estimativa de Kaplan-Meier foi de 108,0 dias [IC95% Não alcançável - 275,8], ou seja, 50% das recaídas ocorreram em um período inferior a 108 dias após o início do tratamento.

Não houve diferença estatisticamente significativa entres os grupos com diferentes tratamentos de primaquina. No entanto, estratificando-se os pacientes segundo ajuste de dose, evidenciamos que os pacientes com dose ajustada de primaquina apresentaram uma sobrevida superior ( $p < 0,02$ ) àqueles sem ajuste de dose desse medicamento (Figura 10).

Ao quantificarmos o risco, constatamos que para os pacientes sem ajuste de dose de primaquina, o risco de recaída aumenta em 3,41 [IC 95% 1,13 - 10,28] vezes em relação aos

pacientes que tiveram a dose de primaquina ajustada. As outras covariáveis permaneceram sem significância estatística.

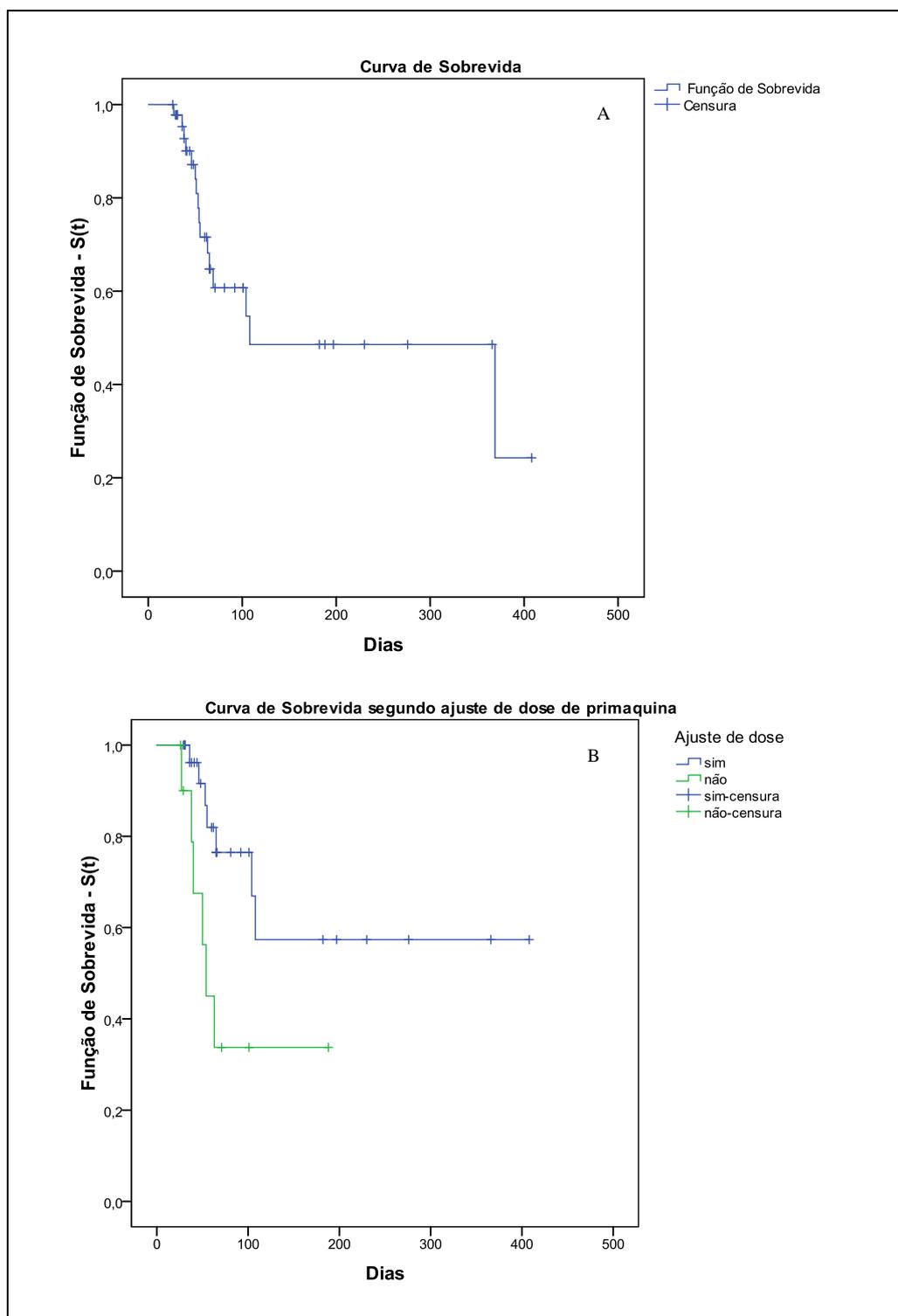


Figura 10: Curva de Sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes após o início do tratamento antimalárico. A: Curva de Sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo; B: Curva de Sobrevida estratificada segundo ajuste de dose de primaquina ( Log-Rank,  $p < 0,02$ ).

### 5.3.3 Interações entre os antimaláricos e outros medicamentos

Em 39 tratamentos (38,6%) foram administrados medicamentos concomitantes aos antimaláricos; contudo, em 48 tratamentos (47,5%) não foram administrados outros medicamentos e em 14 (13,9%), não obtivemos informação.

Um total de 74 medicamentos concomitantes aos antimaláricos foi registrado (Tabela 6). Desse total, 58,3%, 26,4%, 12,5% e 2,8% dos medicamentos foram administrados concomitantemente ao tratamento da malária por *P. falciparum*, *P. vivax*, infecções mistas e *P. malariae*, respectivamente.

Após a análise de possíveis interações entre os antimaláricos e os outros medicamentos, observou-se uma única possibilidade de ocorrência de interação moderada fármaco-fármaco no uso concomitante de fenitoína e mefloquina, em um paciente com malária por *P. falciparum*, que poderia resultar na perda do controle das convulsões devido à diminuição da ação da fenitoína. A resposta do paciente ao tratamento antimalárico foi favorável com a negatificação da parasitemia e remissão dos sintomas. A possível redução na atividade anticonvulsivante da fenitoína também não foi observada.

Tabela 6: Frequência de uso de medicamentos concomitantes aos antimaláricos segundo a classificação ATC.

<b>Classe Terapêutica</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Medicamentos para distúrbios de acidez ou antiácidos	Omeprazol e ranitidina	18	24,3
Analgésicos	Dipirona, paracetamol e tramadol	15	20,3
Medicamentos para distúrbios gastrointestinais	Metoclopramida e bromoprida	8	10,3
Antieméticos e antinauseantes	Ondansetrona e escopolamina	4	5,4
Antimicrobianos de uso sistêmico	Ceftriaxone, cefepime e teicoplanina	4	5,4
Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	Captopril, enalapril, valsartana+hidroclorotiazida e telmisartana	4	5,4
Antiepiléticos	Fenitoína e clonazepam	3	4,1
Vitaminas	Vitaminas + sais minerais	2	2,7
Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	Anticoncepcional	2	2,7
Diuréticos	Furosemida	2	2,7
Psicolépticos	Diazepam e midazolam	2	2,7
Medicamentos para anemia	Ácido fólico	1	1,4
Anti-histamínico de uso sistêmico	Dexclorfeniramina	1	1,4
Anestésicos	Propofol	1	1,4
Preparações estomatológicas	Hidrocortisona	1	1,4
Medicamentos usados na diabetes	Metformina	1	1,4
Bloqueadores do canal de cálcio	Manidipina	1	1,4
Terapia cardíaca	Noradrenalina	1	1,4
Soluções de perfusão e substitutos sanguíneos	Albumina	1	1,4
Anti-helmíntico	Mebendazol	1	1,4
Outros*	Silimarina + metionina	1	1,4
<b>TOTAL</b>		<b>74</b>	<b>100,0</b>

\*Medicamento sem classificação ATC: a silimarina é um flavonóide extraído da semente de *Silybium marianum* que possui atividade hepatoprotetora (YAO-CHENG R, 1991).

### 5.3.4 Eventos adversos aos antimaláricos

Registrou-se 53 eventos adversos aos antimaláricos. No total, foram 50 reações adversas aos antimaláricos (Tabela 7) e três erros de medicação.

As reações adversas foram avaliadas durante as consultas clínicas. Anemia e icterícia não foram detectadas após a administração dos antimaláricos.

Tabela 7: Frequência das reações adversas aos antimaláricos segundo classificação sistema-órgão (WHO-ART).

<b>Distúrbios por sistema-órgão afetado</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Distúrbios do sistema gastrointestinal	Náuseas, vômito, diarreia, desconforto abdominal, anorexia	27	54,0
Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico	Zumbido, tontura, pesadelo	7	14,0
Distúrbios do estado geral	Prostração e cefaléia	5	10,0
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	4	8,0
Afecções da pele e distúrbios afins	Rash em tronco e pescoço e prurido no corpo	3	6,0
Distúrbios da visão	Alterações visuais e não fixação da visão	2	4,0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Edema	1	2,0
Não definido <sup>#</sup>	-	1	2,0
<b>TOTAL</b>		<b>50</b>	<b>100,0</b>

<sup>#</sup>Reação adversa registrada apenas como: “intolerância à doxiciclina”

Trinta e oito por cento das suspeitas de RAMs registradas ocorreram após o tratamento com mefloquina tanto em monoterapia quanto em associação a outros antimaláricos para as infecções por *P. falciparum*, inclusive as mistas. Os esquemas terapêuticos suspeitos de causar reações adversas estão listados, segundo a classificação sistema-órgão afetados, na Figura 11.

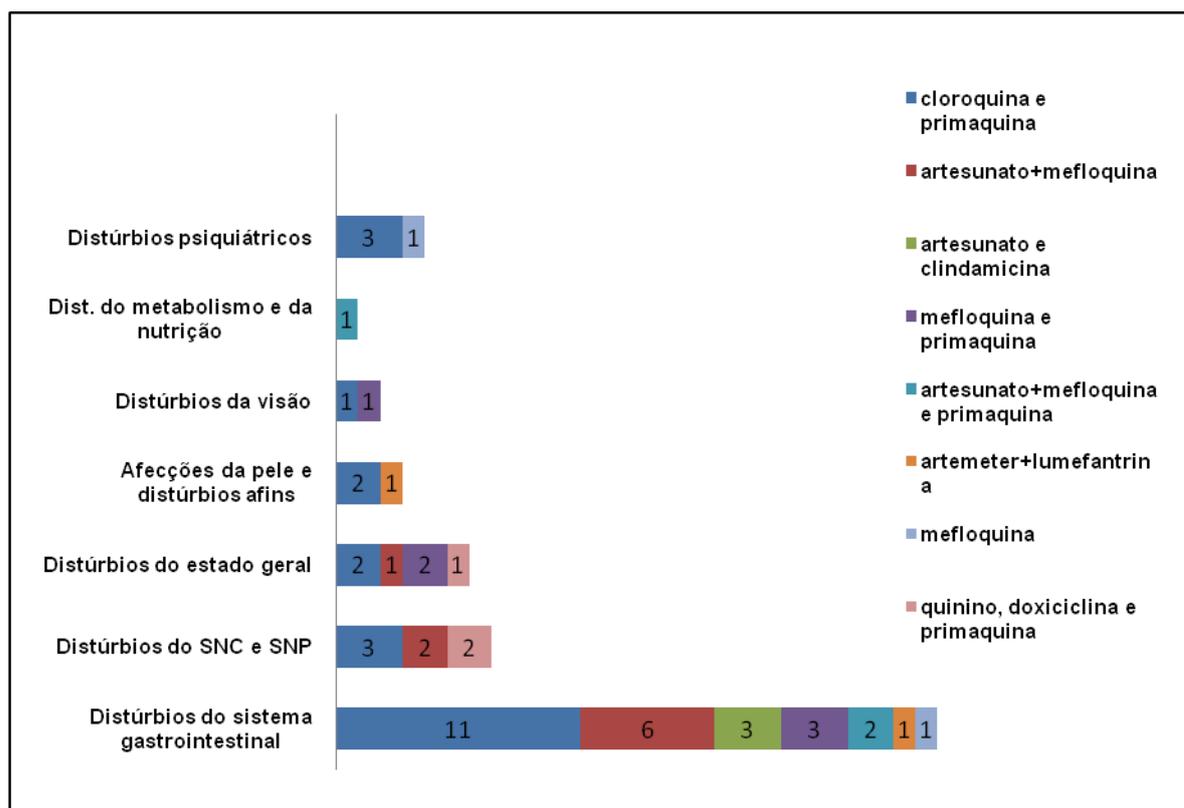


Figura 11: Esquemas terapêuticos suspeitos de causar as reações adversas segundo sistema –órgão afetado.  
n= número absoluto de RAM

Em relação à causalidade, as RAMs foram classificadas como: possíveis 80,0%; prováveis 18,0% e duvidosas 2,0%. Na análise de gravidade, a maioria das reações adversas relatadas (n=50) foi classificada como leve (96,0%) e duas (4,0%) foram consideradas moderadas.

As RAMs foram monitoradas e tratadas para garantia do curso do tratamento farmacológico. Com isso, não houve interferência na resposta ao tratamento administrado.

Um dos erros de medicação foi o erro de administração de hidratação venosa que causou uma flebite no membro superior esquerdo do paciente.

Os outros dois foram erros de prescrição. O primeiro foi a prescrição de cloroquina sem estar associada à primaquina em um caso de malária por *P. vivax* que teve como consequência a recaída da infecção por não tratar os hipnozoítas. O segundo erro de prescrição foi a indicação de tratamento oral para um paciente com sinais preditivos de gravidade de malária por *P. falciparum* que levou à piora no quadro clínico do paciente revertida após instituição do tratamento venoso.

Houve um aumento significativo de informação sobre a ocorrência ou não de eventos adversos aos antimaláricos antes e após a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com malária (Teste exato de Fisher,  $p < 0,01$ ) (Tabela 8).

Tabela 8: Comparação das informações obtidas sobre os eventos adversos aos antimaláricos (EAM) antes (2005 a 2008) e após (2009 e 2010) a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com malária, IPEC.

Informação sobre EAM*	Período de observação			
	2005-2008		2009 e 2010	
	n	%	n	%
Sim	29	47,5	38	95,0
Não	32	52,5	2	5,0

\* Teste Exato de Fisher ( $p < 0,01$ )

### 5.3.5 Comportamento de adesão ao tratamento

Aplicou-se o questionário de Morisky em 26 pacientes ambulatoriais. A maioria dos pacientes entrevistados (88,5%) apresentou comportamento de adesão considerado alto. Os outros pacientes apresentaram comportamento de média (7,7%) e baixa (3,8%) adesão ao tratamento antimalárico. Os resultados obtidos estão ilustrados na Figura 12.

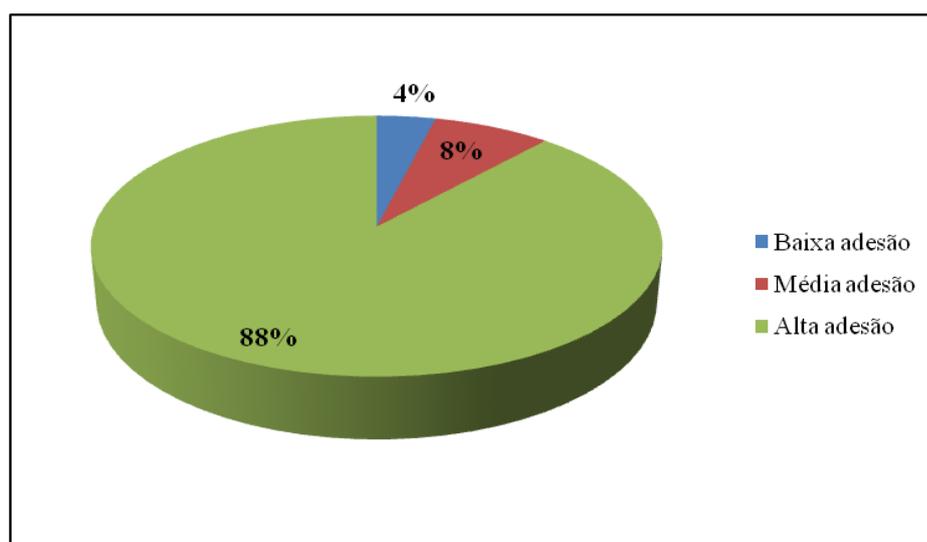


Figura 12: Comportamento de adesão ao tratamento antimalárico pelo método de Morisky; IPEC, 2009 e 2010. n=26pacientes.

## 6 DISCUSSÃO

Esse estudo descreveu o perfil do tratamento farmacológico dos casos de malária atendidos no IPEC com predominância de malária por *P. vivax* e de administração da associação de cloroquina e primaquina para este tipo de infecção. Todos os pacientes com malária por *P. falciparum* foram tratados com derivados de artesiminina depois do seu uso preconizado pelo MS em 2009. Após o início do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com malária, independente do tipo de infecção, houve uma redução de 30,8% na perda de acompanhamento e um aumento de 48,0% e 49,1% na informação sobre os tempos de cura clínica e parasitológica e os eventos adversos aos antimaláricos, respectivamente. As falhas parasitológicas tardias foram detectadas no decorrer de um tratamento de malária por *P. vivax* e em outro de malária mista. O ajuste de dose de primaquina demonstrou ser fator importante para a não ocorrência das recaídas de malária por *P. vivax*.

### 6.1 PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS

Em nosso estudo, houve predominância do sexo masculino e de adultos jovens em idade produtiva igual ao observado por Suárez-Mutis et al (2007) na região Amazônica. A maioria dos pacientes atendidos no IPEC possuía nível superior completo. Esse perfil cultural dos pacientes está provavelmente relacionado à oferta de empregos gerada pela presença de grandes empresas de construção civil na região Amazônica e na África e a consequente maior exposição desse grupo populacional em locais de transmissão da malária. Esses trabalhadores são profissionais da construção civil, militares, executivos e missionários em constante deslocamento.

Uma das estratégias de prevenção adotada para a população em viagem à área de transmissão da malária é a quimioprofilaxia, que é só recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil para casos em que o risco de adquirir malária grave por *P. falciparum* é grande (2010). A quimioprofilaxia para viajantes em território nacional não é indicada, em regra geral, porque além da predominância de *P. vivax* em nosso país, acredita-se que o uso desses

medicamentos possa contribuir com o surgimento de resistência aos antimaláricos. De fato, no nosso caso, um paciente (1,0%), proveniente do continente europeu, fez quimioprofilaxia para malária com doxiciclina 100mg/dia durante seis meses e com término 23 dias, em vez do mês preconizado, após a saída de área endêmica de malária. A utilização de doxiciclina, além de comprometer a qualidade da viagem por causa de reações adversas como náuseas e vômitos, pode atrasar o diagnóstico e o tratamento da malária. No nosso caso, o seu uso não impediu a ocorrência da doença.

A literatura afirma que certas características clínicas dos pacientes como estado nutricional, gravidez e lactação, presença de doenças subjacentes, entre outras, podem alterar a farmacocinética e, conseqüentemente, a resposta de fármacos (FERREIRA et al, 2006). Houve relato de comorbidades como disfunção renal, disfunção hepática, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dentre outras, em 22,7% dos pacientes atendidos no IPEC e em 70,5% desses pacientes não foram registradas comorbidades provavelmente pela baixa prevalência dessas disfunções na faixa etária predominante, 20 a 39 anos.

Quanto ao tipo de infecção diagnosticada, como esperado, o *P. vivax* foi a espécie com mais casos diagnosticados, já que grande parte dos indivíduos retornavam da região Amazônica brasileira onde 84% dos casos de malária são por *P.vivax* (OLIVEIRA-FERREIRA, 2010).

## 6.2 TRATAMENTO ANTIMALÁRICO

A predominância de casos de malária por *P. vivax* justifica a importância do monitoramento de medicamentos utilizados há mais de 50 anos (TRACY; WEBSTER, 2005), como a cloroquina e a primaquina, prescritos em associação para o tratamento dessa infecção. Por outro lado, os diferentes esquemas terapêuticos administrados, focando as associações medicamentosas, para as infecções mistas (*P. vivax* e *P. falciparum*) e para as infecções por *P. falciparum*, podem estar relacionados à atualização dos protocolos terapêuticos preconizados pelo MS como consequência da evolução do conhecimento da efetividade da terapêutica, do aumento da resistência aos antimaláricos e da preocupação com a redução da morbidade e letalidade da malária nos últimos cinco anos.

### 6.2.1 Resposta terapêutica

A resposta terapêutica imediata aos antimaláricos é geralmente avaliada pelo tempo de cura clínica e tempo de cura parasitológica (WHITE, 2003). A classificação da resposta terapêutica foi reformulada nos últimos anos pela OMS. A presença de parasitemia no dia três (D3) após o tratamento associada à febre ou evolução para gravidade pode ser um indício de falha terapêutica precoce; a falha clínica tardia está relacionada à presença de sinais de gravidade ou febre com parasitemia positiva entre o quarto e 28º dia após o tratamento; e a falha parasitológica tardia ocorre quando não há febre, mas há presença de parasitos no sangue periférico entre os dias sete e 28 após o tratamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009b).

Neste estudo, a resposta terapêutica foi adequada na maioria dos tratamentos. Os tempos de cura clínica e de cura parasitológica foram inferiores a quatro dias (D3) em 97,4% dos casos de infecções por *P. vivax* semelhante ao demonstrado em um estudo realizado na Tailândia para avaliar as respostas aos tratamentos com cloroquina e primaquina para malária por *P. vivax* (MUHAMAD et al, 2011).

Em 73,3% das infecções por *P. falciparum* o tempo de desaparecimento da febre e negatificação da parasitemia também foram inferiores a quatro dias (D3) corroborando com o observado por Na-Bangchang (2010) ao avaliar o tratamento para malária por *P. falciparum* com artesunato e mefloquina na Tailândia.

Evidenciamos que a cura clínica dos pacientes mono-infectados por *P. vivax* ou *P. falciparum* foram diferentes estatisticamente. O desaparecimento da febre nos pacientes com malária por *P. falciparum* demorou um pouco mais a ocorrer do que nos infectados por *P. vivax*. Isso pode ser consequência de complicações no tratamento como febre medicamentosa e infecção hospitalar ou devido à presença de parasitos em outros tecidos e não no sangue periférico. Contudo, não encontramos na literatura informações sobre a comparação da cura clínica nessas duas espécies.

Os tempos de cura clínica superiores a quatro dias (D3) observados nesses pacientes, provenientes de áreas como a Amazônia e a África, podem ser explicados pela presença de outras infecções, uma vez que houve cura da malária evidenciada pela negatificação da parasitemia.

O atraso na remissão parasitológica após os tratamentos realizados no IPEC não tiveram correspondência clínica, isto é, os oito pacientes com esse atraso não apresentavam mais febre quando ainda se mostrava positiva para a presença de *Plasmodium* na gota espessa.

No paciente com malária por *P. falciparum*, o tempo de cura parasitológica igual a seis dias, após o tratamento com os derivados de artemisinina, pode estar relacionado à gravidade da doença, com hiperparasitemia. O tratamento foi iniciado com artemeter *im* e esta demora na remissão da parasitemia pode ser consequência da menor biodisponibilidade do fármaco. Contudo, não podemos descartar a possibilidade de tal retardo refletir algum grau de resistência aos derivados de artemisina como descrito recentemente por Dondorp (2009) e White (2010).

Os demais tempos de cura parasitológica foram iguais a cinco dias (n=5). Em uma infecção por *P. vivax* e em outra por *P. falciparum*, a sensibilidade dos exames realizados pelos microscopistas do IPEC foi relevante, pois os pacientes apresentavam baixa parasitemia (menos de dez parasitos visualizados/campo) no dia anterior à cura. Nos outros três, todos após tratamentos de malária mista, esses tempos foram determinados por um cálculo estimado, nos quais os resultados foram demonstrados em dias com números inteiros; caso fossem determinados em horas, a cura parasitológica poderia ter sido detectado antes de D3 (4dias).

Dois pacientes apresentaram falha parasitológica tardia (remissão parasitológica em período entre 7-28 dias, na ausência de febre) segundo a classificação da OMS.

Uma dessas falhas foi observada em um paciente com malária mista tratada com mefloquina, que está de acordo com o estudo de Cerutti et al (1999) que confirmaram falha no tratamento de malária por *P. falciparum* com mefloquina por testes de sensibilidade *in vitro* e dosagem sérica do fármaco. A outra falha, foi em um caso de malária por *P. vivax* tratada com cloroquina e primaquina, também de acordo com o estudo de Santana Filho et al (2007) que demonstraram 10,1% de falha no tratamento de malária por *P. vivax* na região Amazônica brasileira, após um estudo realizado com dose supervisionada dos antimaláricos e dosagem sérica de cloroquina.

Não foi confirmada a ocorrência de resistência aos antimaláricos, uma vez que não a concentração sérica dos antimaláricos não foi avaliada. No entanto, tais indícios de resistência, evidenciados pelo atraso na remissão parasitológica e pelas falhas, podem ser reforçados pelo estudo RAVREDA de resposta terapêutica aos antimaláricos. O estudo

RAVREDA preconiza a dosagem sérica dos fármacos para a confirmação de resistência e os seus resultados da avaliação das respostas à mefloquina e à associação de quinino + doxiciclina no tratamento da malária por *P. falciparum* foram favoráveis à substituição desses esquemas terapêuticos por outros associados aos derivados de artemisinina para o tratamento de malária por *P. falciparum* e malária mista (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005); e os estudos de resposta à cloroquina na malária por *P. vivax* evidenciaram proporções de falha terapêutica entre zero e 32% (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2006).

Os medicamentos esquizotomicidas sanguíneos foram efetivos em sua maioria e a proporção de falhas terapêuticas demonstrada nesse estudo pode estar subestimada pelo número reduzido de tratamentos realizados e curas monitoradas. O caráter benigno da malária quando tratada adequada e oportunamente, que dá a sensação de cura aos doentes pela falta de sintomas, e o deslocamento constante dos indivíduos infectados contribuíram para o curto tempo de acompanhamento (menos de 28 dias).

#### 6.2.1.1 Recaídas de malária por *P. vivax*

O sucesso do tratamento farmacológico da malária por *P. vivax*, conhecido como cura radical, objetiva além da remissão dos episódios febris e da parasitemia, a prevenção das recaídas ocasionadas pela persistência das formas hepáticas do parasito. O único fármaco disponível na clínica como hipnozoiticida é a primaquina, de uso limitado nos pacientes com deficiência de G6PD e nas gestantes (WELLS et al 2010).

Em áreas sem transmissão da malária, é considerada recaída a recorrência parasitológica de malária por *P. vivax* após 28 dias de tratamento em pacientes sem retorno à área endêmica. Essas áreas sem transmissão da doença são vantajosas para um melhor monitoramento de falhas terapêuticas seja por recaídas ou por resistência aos antimaláricos sem a interferência de uma nova infecção.

Este estudo demonstrou a ocorrência de recaídas de malária por *P. vivax* (34,8%) em proporção superior àquelas já relatadas em área sem transmissão da doença no Brasil (BOULOS, 1991; DUARTE, 2001) assim como na Austrália (KITCHENER, 2005).

Boulos et al (1991) realizaram um estudo retrospectivo em São Paulo e observaram 24,5% de recaídas entre os 1347 casos registrados de malária por *P. vivax* durante sete anos.

Enquanto que Duarte et al (2001), em Cuiabá, e Kitchener et al (2005), em Melbourne, acompanharam prospectivamente os pacientes por dois anos e evidenciaram proporções de recaída de 14% em 50 pacientes e 24,2% em 318 casos, respectivamente. O maior número de recaídas detectadas em nosso estudo é possivelmente por sermos um centro de referência de malária com ações de vigilância determinadas.

Todos os pacientes com diagnóstico de recaída no IPEC foram re-tratados. Em um caso de recaída, suspeitou-se de desvio de qualidade do medicamento primaquina procedendo-se as análises de qualidade (de teor, dissolução e aspecto físico) dos comprimidos de cloroquina e primaquina, que se mostraram inalteradas.

A falta de associação entre os eventos adversos aos antimaláricos e as recaídas pode ter sido influenciada pelo pequeno número de pacientes incluídos na análise e pela sub-notificação desses EAM no primeiro período do estudo.

A literatura sugere que há superioridade no tratamento com 14 dias de primaquina sobre o tratamento com sete dias (GALAPPATHTHY et al, 2007) e que o prolongamento da duração do tratamento com a primaquina e a não ocorrência de recaída pode estar relacionado a parâmetros farmacocinéticos tal como um possível acúmulo significativo do metabólito ativo da primaquina após a administração prolongada desse fármaco (WARD et al, 1985; MIHALY et al, 1985). Nesse estudo, não conseguimos observar esse efeito, também cabe salientar a possibilidade de que em uma amostra maior essa diferença seria significativa.

Demonstramos a associação de doses de primaquina sem ajuste por peso e a ocorrência de recaídas ( $p < 0,02$ ), corroborando os resultados obtidos por Duarte et al (2001, 2003b), Abdon et al (2001) e Schwartz et al (2000) que preconizam o ajuste de dose de primaquina para pacientes com peso superior a 60 kg.

Fatores individuais tais como peso corpóreo, sexo e idade podem interferir na absorção e biodisponibilidade de fármacos (FERREIRA et al, 2006). A administração de medicamentos em doses ajustadas pelo peso do paciente é um princípio clássico na Farmacologia e Terapêutica; contudo, esse ajuste não era preconizado claramente no Manual de Terapêutica da Malária pelo MS até 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; 2009b). Além disso, enfatizamos a importância da individualização da terapia levando em consideração as particularidades de cada paciente como garantia da efetividade do tratamento.

## 6.2.2 Fatores que interferem na resposta ao tratamento

A realização de um tratamento antimalárico efetivo diminui o risco de progressão para uma doença grave, reduz a morbidade associada às falhas no tratamento e reduz o risco de introdução da malária em áreas não endêmicas (BRASIL; GUARALDO, 2007). No entanto, há vários fatores que podem interferir na efetividade do tratamento tais como: interações com outros medicamentos, eventos adversos a medicamentos e adesão ao tratamento.

As interações medicamentosas, segundo Lisboa (2006), são descritas como as interferências de um fármaco na ação de outro ou de um alimento na ação de medicamentos. A ocorrência de interações entre os antimaláricos e outros medicamentos poderia aumentar ou reduzir o efeito terapêutico ou tóxico de um ou outro. Neste estudo, de acordo com a base de dados Micromedex (2010), não identificamos potenciais interações com outros medicamentos usados, com exceção da interação da fenitoína e mefloquina, considerada de gravidade moderada, mas que não apresentou repercussão clínica.

A segurança do paciente também deve ser considerada prioridade durante o tratamento antimalárico. Segundo a OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011), ela está relacionada à prevenção de eventos adversos durante a assistência ao paciente como os erros de medicação e acidentes, uma vez que as reações adversas a medicamentos não são preveníveis.

A maioria dos eventos adversos relatados foi suspeita de reações adversas aos antimaláricos e a análise de probabilidade mostrou que grande parte dos antimaláricos possivelmente poderia causar essas reações, pois, muitas vezes, as queixas relatadas assemelhavam-se aos próprios sintomas da malária. As reações adversas relatadas foram de gravidade leve uma vez que a maioria não necessitou de tratamento específico e em nenhum caso necessitou-se da suspensão do antimalárico. A maior parte das RAMs afetaram o sistema gastrointestinal como consequência de quase todos os esquemas terapêuticos utilizados. Já no estudo conduzido por Sevene et al (2008) em Moçambique, onde há predominância de infecções por *P. falciparum*, a maioria das reações adversas são afecções da pele e distúrbios afins. A resposta ao tratamento antimalárico não foi afetada pela ocorrência dessas RAMs uma vez que essas foram tratadas e não interferiram nos tempos de cura da doença.

A mefloquina é conhecida pelos distúrbios neuropsiquiátricos (zumbido, tontura, pesadelo, insônia, ansiedade) ocasionados após seu uso tanto no tratamento quanto na

profilaxia da malária (SOWUNMI et al, 1993; WEINKE et al, 1991, TRAN et al, 2006). Neste estudo, das 19 RAM relacionadas ao tratamento com mefloquina, em associação ou monoterapia, três (15,8%) foram distúrbios neuropsiquiátricos (insônia, zumbido e pesadelo). Esse percentual obtido é inferior aos observados por Barrett et al (1996) (27,5%) em um estudo realizado na Inglaterra para a identificação de eventos adversos em 1214 viajantes após a profilaxia com mefloquina; e por Denis et al (2006) em outro estudo, realizado no Camboja, que demonstrou que 54,6% dos 1025 pacientes tratados com mefloquina associada ao artesunato, relataram a tontura como evento adverso.

Erro de medicação é considerado qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inapropriado de medicamentos causando dano ou não a um paciente. Podem estar relacionados com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011).

O pequeno número de erros de medicação durante os tratamentos no IPEC pode refletir a expertise dos profissionais de saúde no tratamento da doença. Também deve ser considerada a possibilidade de falta de registro nos prontuários médicos, fonte dos dados deste estudo.

Os erros de prescrição que identificamos foram relacionados à prescrição e ao cuidado durante a assistência ao paciente. No âmbito da falha terapêutica, os erros de prescrição devem ser considerados com atenção uma vez que podem interferir na resposta ao tratamento antimalárico, como o ocorrido com um dos pacientes no qual o tempo de cura clínica pode ter sido prolongado devido à presença da feblite no membro superior esquerdo após a administração de hidratação venosa.

Um desses erros de prescrição ocorreu após a indicação de monoterapia com cloroquina para um caso de malária por *P. vivax*. Os tempos de cura clínica e cura parasitológica não foram alterados, pois a cloroquina agiu efetivamente sobre as formas eritrocíticas do plasmódio. Contudo, o único medicamento capaz de agir sobre as formas hepáticas latentes dessa espécie – a primaquina – não foi prescrito e houve recaída da doença devido à sobrevivência dos hipnozoítas.

Outro caso considerado como erro de medicação ocorreu em um dos pacientes com diagnóstico de malária por *P. falciparum*. Houve uma piora no quadro clínico do paciente

após o início do tratamento com a associação de mefloquina + artesunato (200+100mg) por via oral, pois nas 12 horas após a administração da primeira dose do tratamento, sem ocorrência de vômito, o paciente evoluiu para uma hipotensão e congestão pulmonar e necessitou hospitalização em unidade de terapia intensiva. A reversão do quadro e a remissão da parasitemia foram obtidas após o tratamento venoso com artesunato e clindamicina.

Hoffman et al (2006) afirmam que pacientes sem sinais clínicos de gravidade, mas com alta parasitemia, podem ser tratados com antimaláricos orais desde que monitorados e, caso apresentem alguma complicação, a terapia deve ser substituída por medicamentos endovenosos. Acreditamos que a percepção dos sinais clínicos preditivos de gravidade da malária e a alta parasitemia já é indicativa da necessidade de utilização da via venosa no tratamento da malária por *P. falciparum* antes do surgimento de qualquer complicação, como ilustrado pelo acompanhamento do nosso caso em que a troca da via oral para a endovenosa foi responsável pelo resgate de uma evolução e desfecho favoráveis.

A falha terapêutica e a manutenção da transmissão da malária também podem ser causadas pela falta de adesão ao tratamento antimalárico. Em nosso estudo não foram evidenciados problemas com adesão entre os pacientes que responderam ao questionário de Morisky.

A adesão ao tratamento está relacionada ao uso do medicamento de acordo com o que foi prescrito, horário de administração, dose e tempo de tratamento (LEITE; VASCONCELLOS, 2003; HEARNshaw et al, 2001). O questionário aplicado (MORISKY et al, 1986) é um método indireto de avaliar o comportamento de adesão do paciente bastante utilizado por ser de fácil aplicação e de menor custo; contudo, possui como desvantagem o fato de superestimar a adesão e subestimar a não adesão ao tratamento (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Outro ponto a ser questionado é que o comportamento de adesão pode ser alterado após uma orientação adequada ou questionamento sobre a administração dos medicamentos durante o curso do tratamento farmacológico.

Outra estratégia para a adesão ao tratamento antimalárico é a supervisão da dose administrada através de visitas domiciliares, que são utilizadas pela RAVREDA para o controle de cura e garantia da adesão ao tratamento com o intuito de monitorar a resistência aos antimaláricos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICADA DE SAÚDE, 2005), ou no próprio ambulatório onde o custo de transporte para o paciente e a distância, inviabilizam o retorno dos pacientes, na sua maioria viajantes em deslocamentos constantes.

### 6.3 A FARMÁCIA CLÍNICA NO CONTEXTO DO TRATAMENTO DA MALÁRIA

A Assistência Farmacêutica, atividade essencialmente multiprofissional, tem como objetivo apoiar as ações de saúde na promoção do acesso aos medicamentos essenciais e promover o seu uso racional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b). Já a Atenção Farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica, é definida como a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2002). A Farmácia Clínica agrega as atividades de atenção farmacêutica e farmacovigilância a fim de assegurar que o tratamento farmacológico seja seguro e efetivo.

O aumento considerável no registro das informações positivas ou não, sobre eventos adversos aos antimaláricos (49,1%); o aumento na determinação dos tempos de cura clínica e parasitológica (26,8% e 48,0%) e a redução de perda de acompanhamento (30,8%) após o tratamento prescrito foram consequências das atividades de farmácia clínica no atendimento ao paciente. No período anterior ao acompanhamento farmacoterapêutico, não tínhamos uma informação concreta sobre a segurança dos antimaláricos; além disso, não podíamos concluir sobre a efetividade do tratamento uma vez que os pacientes não retornavam para fazer o acompanhamento preconizado.

### 6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O primeiro período do estudo (2005 a 2008) foi feito predominantemente com consulta em prontuários médicos. Assim, observamos a ausência de informações sobre variáveis importantes para a análise do tratamento prescrito como peso (kg) dos pacientes e dose do medicamento; além de falta de registro de comorbidades, de uso de medicamentos concomitantes aos antimaláricos e de eventos adversos a medicamentos, como habitualmente costuma ocorrer neste tipo de estudo.

A carência de recursos humanos dificultou a realização de busca ativa para controle de cura contribuiu para a perda de acompanhamento expressiva, fator limitante para análise das respostas aos tratamentos.

O desenho do estudo não permitiu que se estabelecessem as causas da recaída de malária por *P. vivax* tais como resistência a primaquina, falta de adesão ao tratamento, alterações farmacocinéticas por interações medicamentosas ou doenças e alterações farmacológicas do medicamento com perda da qualidade.

## 7 CONCLUSÕES

- O tratamento da malária com os esquizotônicos sanguíneos foi efetivo na maioria dos casos.
- Registramos a ocorrência de falha parasitológica tardia em um dos 66 casos (1,5%) de malária por *P. vivax* que foi tratado com cloroquina e primaquina; e em um dos nove casos (11,1%) de infecção mista cujo tratamento foi com mefloquina e primaquina. Esse percentual de falha terapêutica pode estar subestimado pelo número reduzido de tratamentos realizados e curas monitorizadas.
- Em relação à resposta terapêutica ao hipnozoítico, os casos de recaída por *P. vivax* evidenciam a possibilidade de serem decorrentes da administração de doses subterapêuticas de primaquina.
- A individualização da terapia medicamentosa expressa nesse estudo como ajuste de dose pelo peso do paciente favorece a efetividade e segurança dos tratamentos antimaláricos.
- Não foram identificadas interações medicamentosas entre antimaláricos e outros medicamentos que prejudicassem o tratamento da malária.
- Os eventos adversos aos antimaláricos foram predominantemente suspeitos de reações adversas que após as análises de causalidade e de gravidade foram identificados majoritariamente como possíveis e leves, respectivamente.
- A vigilância da malária traz benefícios para a efetividade do tratamento e controle da doença em áreas não endêmicas.
- Foram demonstrados resultados positivos após a implantação das atividades de farmácia clínica, com melhoria na assistência prestada ao paciente.

## 8 ORÇAMENTO E EQUIPE

Os exames laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes inseridos no projeto fizeram parte da rotina de atendimento ambulatorial do IPEC, bem como o trabalho feito pelos profissionais envolvidos no atendimento clínico e realização dos exames, não constituindo impacto nos gastos habituais do Instituto. Não foi necessário comprar qualquer bem durável para o desenvolvimento do estudo.

Nome	Qualificação	Lotação	Função
Dra Patrícia Brasil	Médica, doutora, staff, orientadora	Chefe do Serviço de Vigilância em Saúde e do Laboratório de Doenças Febris Agudas/IPEC	Orientadora
Dra Lusiele Guaraldo	Farmacêutica, doutora, staff, orientadora	Chefe do Serviço de Farmacovigilância/IPEC	Co-orientadora
Renata Saraiva Pedro	Farmacêutica, mestranda	Laboratório de Doenças Febris Agudas/IPEC e Serviço de Farmacovigilância	Aluna de mestrado. Coleta e análise dos dados, acompanhamento farmacoterapêutico
Dr Cláudio Tadeu Daniel Ribeiro	Médico, doutor, staff	Coordenador do Centro de Pesquisa, Diagnóstico e treinamento em Malária CPD-MAL/IOC	Revisor
José Liporage Teixeira	Farmacêutico, mestre, staff	Chefe do Serviço de Farmácia/IPEC	Suprimento dos antimaláricos
Sidnei da Silva	Farmacêutico, mestre, staff	Chefe do Serviço de Parasitologia/IPEC	Diagnóstico laboratorial
Clarisse da Silveira Bressan	Médica especialista, mestre	Laboratório de Doenças Febris Agudas/IPEC	Coleta e análise dos dados clínicos
Carolina Romero	Médica especialista, mestranda	Laboratório de Doenças Febris Agudas/IPEC	Coleta e análise dos dados clínicos
Anielle de Pina Costa	Enfermeira, doutoranda	Laboratório de Doenças Febris Agudas/IPEC	Coleta e análise dos dados clínicos

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdon NP, Pinto AYN, Silva RSU, Souza JM. Avaliação da resposta aos esquemas de tratamento reduzidos para malária vivax. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(4):343-348.

Alecrim MGC, Alecrim W, Macêdo V. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32(1):67-68.

Artesunato + Mefloquina [Bula de remédio]. Rio de Janeiro: Farmanguinhos; 2009 [acesso em 21 jan 2011]. Disponível em: [http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com\\_content&view=article&id=77&Itemid=115](http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=77&Itemid=115)

Baird JK, Leksana B, Masbar S, Fryauff DJ, Sutanihardja MA, Suradi F et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(6):621-626.

Baird JK. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4075-4083.

Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:508-534.

Baird JK, Hoffman SL. Primaquina therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004;39:1336-1345.

Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996; 313:525.

Boulos M, Amato Neto V, Dutra AP, Di Santi SM, Shiroma M. Análise da frequência de recaídas de malária por *Plasmodium vivax* em região não endêmica. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33(2):143-146.

Brasil P, Guaraldo L. A importância de uma unidade sentinela de vigilância em malária na região extra-amazônica, referência para viajante. *Boletim Farmacovigilância*. 2007. nº4. [acesso em 26 Jan 2008]. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br>

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de Análise de Sobrevida. Cad Saude Publica 2002; 18(23):579-594.

Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. Cad Saude Publica 2009; 25(3):360-372.

Carrasco-Garrido P, Andrés LA, Barrera VH, Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related hospitalizations in Spain (2001-2006). BMC Health Serv Res 2010; 10:287-294.

Carvalho MS, Andreozzi V, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.

Cerutti C, Durlachar RR, Alencar FEC, Segurado AAC, Pang LW. In vivo efficacy of mefloquine for the treatment of *Falciparum* malaria in Brazil. J Infec Dis 1999; 180:2077-2080.

Costa AP. Vigilância da malária na região extra-Amazônica: descrição epidemiológica e clínico-laboratorial dos casos atendidos em uma unidade sentinela. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas; 2009.

Costa AP, Bressan CS, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, et al. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra- Amazônia brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no Estado do Rio de Janeiro. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43(5):571-574.

Cunico W, Carvalho SA, Gomes CRB, Marques GH. Fármacos antimalariais: história e perspectivas. Ver Bras Farm 2008; 89(1): 49-55.

Denis MB, Tsuyuoka R, Poravuth Y, Narann TP, Seila S, Lim C, et al. Surveillance of the efficacy of artesunate and mefloquine combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. Trop Med Int Health 2006; 2(9): 1360-1366.

Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, version 1, December 2004, clarification august 2009. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Health, 2009 [acesso em 14 abr 2010]. Disponível em: <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/>

Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009;361:455-67.

Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJF. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(5):471-476.

Duarte EC, Pang L, Fontes JF. Validade interna de ensaios terapêuticos em malária: análise de estudos de avaliação da emergência de resistência in vivo do *Plasmodium vivax* a doses padronizadas de primaquina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003a; 36(3):383-386.

Duarte EC, Gyorkos TW. Self-reported compliance with last malaria treatment and occurrence of malaria during follow-up in a Brazilian Amazon population. *Trop Med Int Health* 2003b; 8(6):518-524.

Ejigiri I, Sinnis P. *Plasmodium* sporozoite-host interactions from the dermis to the hepatocyte. *Curr Opin Microbiol* 2009; 12(4):401-407.

Ferreira EI. Antimaláricos. In: Silva P, editor. *Farmacologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006. p.1112-1121

Ferreira MBC, Wannmacher L, Osorio-de-Castro CGS. Fatores capazes de modificar a resposta de fármacos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 64-66.

França TCC, Santos MG, Figueroa-Vilar JD. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Quim Nova* 2008; 31(5): 1271-1278.

Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; 1. Art. No.: CD004389. DOI: 10.1002/14651858.CD004389.pub2. [Acesso em 16 jan 2011]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD004389/frame.html>

Garcia LS. Malaria. Clin Lab Med 2010; 30:93-129.

Goller JL, Jolley D, Ringwald P, Biggs BA. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. Am J Trop Med Hyg 2007; 76(2):203-207.

Gueirard P, Tavares J, Thiberge S, Bernex F, Ishino T, Milon G, et al. Development of the malaria parasite in the skin of the mammalian host. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(43):18640-18645.

Heineck I, Camargo AL, Ferreira MBC. Reações Adversas a Medicamentos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 73-85.

Hoffman SL, Campbell CC, White NJ. Malaria. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice. 2 ed. Nova Iorque: Elsevier; 2006. p.1024-1062.

Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21(3):247-254.

Khantikul N, Butraporn P, Kim HS, Leemingsawat S, Tempongko MASB, Suwonkerd W. Adherence to antimalarial drug therapy among vivax malaria patients in Northern Thailand. J Health Popul Nutr 2009; Feb 27(1):4-13.

Kitchener S, Nasveld P, Bennett S, Torresi J. Adequate Primaquine for Vivax Malaria. J Travel Med 2005; 12(3): 133-135.

Lacerda MVG. Manifestações clínicas e patogênses da plaquetopenia na malária. Brasília. Tese [Doutorado em Medicina Tropical] - Universidade de Brasília; 2007.

Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. Cien Saude Colet 2003; 8(3):775-782.

Lisboa SML. Interações e Incompatibilidades Medicamentosas. In: Gomes MJVM, Reis AMM, editores. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2006. p.147-163.

Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S, Laksana B, Prodjodipuro P, Susanti I et al. Chloroquine-resistente *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. Lancet 2002; 360:58-60.

Mehta U, Durrheim D, Mabuza A, Blumberg L, Allen E, Barnes KI. Malaria Pharmacovigilance in Africa: Lessons from a pilot project in Mpumalanga Province, South Africa. Drug Safety 2007; 30(10):899-910.

Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. Int J Qual Health Care 2009; 21(4):279-284.

Mihaly GW, Ward SA, Edwards G, Nicholl DD, L'eorome M, Breckenridge AM. Pharmacokinetics of primaquine in man. I. Studies of the absolute bioavailability and effects of dose size. Br J Clin Pharmac 1985; 19:745-750.

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Terapêutica da Malária. Brasília: MS; 2001.

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária - PNCM. Brasília: MS; 2003. [acesso em 06 dez 2010]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pncm.pdf>

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Vigilância em Saúde. Esquemas recomendados para o tratamento da malária não complicada no Brasil. Brasília: MS; 2006.

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Brasília: MS; 2006b.

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica - Malária no Brasil. Brasília: MS; 2009a. [acesso em 10 nov 2010]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/situacao\\_da\\_malaria\\_site\\_svs\\_28\\_12.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/situacao_da_malaria_site_svs_28_12.pdf)

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Brasília: MS; 2009b. [acesso em 06 dez 2010]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_pratico\\_tratamento\\_malaria\\_brasil\\_2602.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf)

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Brasília: MS; 2010. [acesso em 20 abr 2011]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_pratico\\_tratamento\\_malaria\\_brasil\\_2602.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf)

Ministério da Saúde (Brasil); Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2006. Brasília: MS; 2008b. p. 304-316.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. *Med Care* 1986; 24(1):67-73.

Mota MM, Rodriguez A. Migration through host cells: the first steps of *Plasmodium* sporozoites in the mammalian host. *Cell Micro* 2004; 6(12):1113-1118.

Mota MM, Hafalla JCR, Rodriguez A. Migration through host cells activates *Plasmodium* sporozoites for infection. *Nat Med* 2002; 8(11):1318-1322.

Mota MM, Giordano S, Rodrigez A. Targeting *Plasmodium* host cells: survival within hepatocytes. *Trends Mol Med* 2004; 10(10):487-492.

Muhamad P, Ruengweerayut R, Chacharoenkul W, Rungsahirunra K, Na-Bangchang. Monitoring of clinical efficacy and in vitro sensitivity of *Plasmodium vivax* to chloroquine in area along Thai Myanmar border during 2009-2010. *Malar J* 2011; 10:44.

Mutis MCS, Martinez-Espinosa FE, Albuquerque BC, Coura JR. Malária. In: Coura JR, editor. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005. p.833 - 858.

Na-Bangchang K, Ruengweerayut R, Mahamad P, Ruengweerayut K. Declinig in efficacy of a three-day combination regimen of mefloquine-artesunate in a multi-drug resistance area along the Thai-Myanmar border. *Malar J* 2010; 9:273.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2):239-45.

Oliveira-Ferreira J, Lacerda MVG, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: na overview. *Malar J* 2010; 9:115.

Osorio-de-Castro CGS, Chaves GC, Ruiz AM, Miranda ES, Campos MR, Suárez-Mútiis MC, et al. A proposal for an evaluation model of pharmaceutical services for malaria. *Cad Saude Publica* 2009; 25(9):2075-2082.

Organização Mundial da Saúde. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Geneva: WHO, 2004. [acesso em 06 dez 2010]. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>

Organização Mundial da Saúde. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO, 2002, 48 p., ISBN 92 4 159015 7.

Organização Mundial da Saúde. WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART). Geneva: WHO, 2005.

Organização Mundial da Saúde. 10 facts on malaria. Geneva: WHO, 2009a [acesso em 24 jun 2009]. Disponível em: <http://www.who.int/features/factfiles/malaria/en/index.html>

Organização Mundial de Saúde. Methods for Surveillance of Antimalarial Drug Efficacy. Geneva: WHO, 2009b [acesso em 24 jun 2009]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531_eng.pdf)

Organização Mundial da Saúde. World malaria report 2010. Geneva: WHO, 2010a. [acesso em 21 jan 2011]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564106\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564106_eng.pdf)

Organização Mundial da Saúde. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010. Geneva: WHO, 2010b [acesso em 06 dez 2010]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500470\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500470_eng.pdf)

Organização Mundial da Saúde. Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition. Geneva: WHO, 2010c. [ acesso em 08 jun 2010].Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf)

Organização Mundial de Saúde [homepage na internet]. ATC/DDD Index 2011. Geneva: WHO, 2010d [acesso em 18 fev 2011]. Disponível em: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Organização Mundial da Saúde [homepage na internet]. Patient Safety. [acesso em 17 jan 2011]. Disponível em: [http://www.who.int/topics/patient\\_safety/en/](http://www.who.int/topics/patient_safety/en/)

Organização Pan-Americana de Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. Brasília: OPAS, 2002. [acesso em 16 jan 2011]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>

Organização Pan-Americana de Saúde. RAVREDA/AMI newsletter abr-jun 2005. Brasília: OPAS, 2005 [acesso em 26 fev 2011]. Disponível em: [http://www.opas.org.br/prevencao/temas\\_documentos\\_detalhe.cfm?id=50&iddoc=149](http://www.opas.org.br/prevencao/temas_documentos_detalhe.cfm?id=50&iddoc=149)

Organização Pan-Americana de Saúde. RAVREDA- Oficina de Trabalho em medição de níveis séricos de antimaláricos. Belém: OPAS, 2006 [acesso em 26 fev 2011]. Disponível em: <http://www.paho.org/English/ad/dpc/cd/ravreda-ami-mtgs.htm>

Organização Pan-Americana de Saúde. Report on the situation of malaria in the Americas, 2008 (Working Document). Washington: OPAS, 2010. [ acesso em 06 dez 2010]. Disponível em: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=2459&Itemid=2000](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2459&Itemid=2000)

Organização Pan-Americana de Saúde [homepage na internet]. RAVREDA-AMI: Amazon Network for the Surveillance of Antimalarial Drug Resistance (RAVREDA) / Amazon Malaria Initiative (AMI). [acesso em 07 dez 2010]. Disponível em: <http://www.ops-oms.org/Spanish/AD/DPC/CD/ravreda-ami.htm>

Organização Pan-Americana de Saúde. A importância da farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2005. [acesso em 06 dez 2010]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>

Prudêncio M, Rodriguez A, Mota MM. The silent path to thousands of merozoites: the *Plasmodium* liver stage. Nat Rev Microbiol 2006; 4:849- 856.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Fármacos antiprotozoários. In: Rang HP, editor. Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2007. p.765-781.

Rieckmann H, Davis DR, Hutton DC. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? Lancet 1989; 334(8673):1183-1184.

Santana Filho FS, Arcanjo ARL, Chehuan YM, Costa MR, Martinez-Espinosa FE, Vieira JL, et al. Chloroquine-Resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis 2007; 13(7):1125-1126.

Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. Short report: a consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. Am J Trop Med Hyg 2000; 62(3):393-395.

Schwartz IK, Lackritz EM. Chloroquine resistant *Plasmodium vivax* from Indonesia. N Engl J Med 1991; 324:927.

Sevalho J. Farmacovigilância: Bases históricas, Conceituais e Operacionais. In: Gomes MJVM, Reis MM, autores. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2006. p. 109-123.

Sevane E, Mariano A, Mehta U, Machai M, Doodoo A, Vilardell D et al. Spontaneous adverse drug reaction reporting in rural districts of Mozambique. Drug safety 2008; 31(10):867-876.

Singh B, Cox-Singh J. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? Trends Parasitol 2008; 24(9):406-410.

Sowunmi A, Salako LA, Oduola AMJ, Walker O, Akindele JA, Ogundahunsi OAT. Neuropsychiatric side effects of mefloquine in Africans. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87:462-463.

Suárez-Mutis MC & Coura JR. Mudanças no padrão epidemiológico da malária em área rural do médio Rio Negro, Amazônia brasileira: análise retrospectiva. Cad Saude Publica 2007; 23 (4): 795-804.

Talisuna AO, Staedke SG, D'Alessandro U. Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Africa: is it possible? Malar J 2006; 5:50.

Tracy JW, Webster LT. Fármacos usados na quimioterapia das infecções por protozoários: Malária. In: Laurence LB, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. Nova Iorque: Editora McGraw Hill; 2005. p. 803-822, 1466.

Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: severe malaria. Crit Care 2003; 7:315-323.

Tran TM, Browning J, Dell ML. Psychosis with paranoid delusions after a therapeutic dose of mefloquine: a case report. Malar J 2006; 5:74.

Vermeire E, Hearnshaw H, Royen V, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther 2001; 26:331-342.

Villalobos-Salcedo JM, Tada MS, Kimura LH, Menezes MJ, Pereira-da-Silva LH. In vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondônia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. Ann Trop Med Parasitol 2000; 94(8):749-758.

Wannmacher L, Ferreira MBC, autores. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006. p.73-85.

Ward SA, Mihaly GW, Edwards G, Looareesuwan S, Phillips RE, Chanthavanich P, et al. Pharmacokinetics of primaquine in man. II. Comparison of acute vs chronic dosage in Thai subjects. Br J Clin Pharmacol 1985; 19:751-755.

Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. Am J Trop Med Hyg 1991; 45(1):86-91.

Wells TNC, Burrows JN, Baird JK. Targeting the hypnozoite reservoir of *Plasmodium vivax*: the hidden obstacle to malaria elimination. Trends Parasitol 2010; 26(3):145-151.

White NJ. Artemisinin resistance – the clock is ticking. Lancet 2010; 376: 2051-2052.

White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. Malar J 2008; 7(1):S8.

White NJ. Malaria. In: Cook GC, Zulma AL, Weir J editors. *Manson's Tropical Diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003: 1205-1295

Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:209-218.

Yao-Cheng R. Advances in pharmacological studies of silymarin. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; 86(2):79-85.

Yeung S, White NJ. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Trop Med Int Health* 2005; 10(2):121-138.

## ANEXOS

### ANEXO 1: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

#### AMBULATÓRIO SENTINELA DE DOENÇAS FEBRIS AGUDAS / MALÁRIA (IPEC-FIOCRUZ)

Data:        /        /	Pesquisadora:
-------------------------	---------------

#### 1. DADOS DO PACIENTE

Nome:	Prontuário:
Telefones:	Peso (kg):

#### 2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Histórico de viagem e deslocamento para área de mata:	
Local	Período da viagem
Motivo da viagem: ( ) 1. Passeio ( ) 2. Trabalho ( ) 3. Missão ( ) 4. Mora no local da infecção ( ) 9. SI	

#### 2. HISTÓRIA CLÍNICA

História de alergia: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI	Especificar:
Gestante: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI	Idade Gestacional (semanas):
Disfunção renal: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI	Disfunção hepática: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI
Quimioprofilaxia para malária: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI	
Especificar quimioprofilaxia:	Período:
Comorbidades:	

#### 3. HISTÓRIA PREGRESSA DE MALÁRIA

Infecções anteriores de malária: _____ ( ) 1. 0 ( ) 2. 1-4 ( ) 3. 4-9 ( ) 4. >9					
Infecção anterior: ( ) 1. <i>Plasmodium falciparum</i> ( ) 2. <i>P. vivax</i> ( ) 3. <i>P. malariae</i> ( ) 4. <i>Pf + Pv</i> ( ) 5. <i>P. ovale</i> ( ) 9. SI					
Data da infecção anterior:    /    /	Tratou: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI	Local:			
ÚLTIMO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:					
Início do tratamento:			Tempo de monitoramento:		
Fármaco	Dose Diária	Via Adm	Início	Fim/Duração	Lote/Fabricante

Eventos Adversos: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI					
Descrição do Evento Adverso		Início	Fim / Duração	Medicamento suspeito	Classificação WHO-ART
1.					
2.					
3.					

#### 4. MALÁRIA ATUAL

Data dos 1 <sup>os</sup> sintomas:						Local:					
Data do 1 <sup>o</sup> atendimento médico:						Local:					
Diagnóstico clínico de dengue: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI											
Data do diagnóstico de malária:						Local:					
Infecção atual: ( ) 1. <i>P. falciparum</i> ( ) 2. <i>P. vivax</i> ( ) 3. <i>P. malariae</i> ( ) 4. <i>Pf + Pv</i> ( ) 5. <i>P. ovale</i> ( ) 9. SI											
Classificação da infecção: ( ) 1. Nova Infecção ( ) 2. Recrudescência ( ) 3. Recaída ( ) 9. SI											
	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>_</sub>	D <sub>7</sub>	D <sub>14</sub>	D <sub>21</sub>	D <sub>28</sub>	D <sub>40</sub>	D <sub>60</sub>
Data:											
Parasitemia											
Maior temp. (°C):											
TRATAMENTO PRESCRITO:											
Início do tratamento:						Fim do tratamento:					
Fármaco		Dose Diária		Via Adm		Início		Fim/Duração		Lote/Fabricante	
MEDICAMENTOS CONCOMITANTES: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. SI											
Fármaco		Dose Diária		Via Adm		Início		Fim/Duração		Lote/Fabricante	
Último dia de febre após início do tratamento:											

Data da primeira lâmina negativa após início do tratamento:		
<b>ENTREVISTA APÓS TRATAMENTO</b>		
Pesquisador:	Data:	( ) Pessoalmente ( ) Telefone

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ATUAL**

Teve alguma reação indesejada durante o tratamento? : ( ) <b>1.</b> Sim ( ) <b>2.</b> Não ( ) <b>9.</b> SI				
Descrição do Evento Adverso	Início	Fim / Duração	Medicamento suspeito	Classificação WHO-ART
1.				
2.				
3.				
4.				

**COMPORTAMENTO DE ADESÃO**

Esqueceu de tomar o remédio alguma vez?	( ) <b>1.</b> Sim ( ) <b>2.</b> Não	
Esqueceu de tomar o remédio no horário indicado?	( ) <b>1.</b> Sim ( ) <b>2.</b> Não	
Quando se sentiu melhor, parou de tomar o remédio?	( ) <b>1.</b> Sim ( ) <b>2.</b> Não	
Quando se sentiu pior, parou o tratamento?	( ) <b>1.</b> Sim ( ) <b>2.</b> Não	
<b>Pontuação ( Sim = 0 / Não = 1)</b>		
Alta adesão – 4 pontos	Média adesão – 2 e 3 pontos	Baixa adesão- 0 e 1 pontos

**OBSERVAÇÃO**

--

## ANEXO 2: ALGORITMO DE NARANJO

Perguntas	Sim	Não	Não se sabe
1. Existem estudos prévios sobre essa reação?	+1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após administração do medicamento?	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2	-1	0
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado em sangue ou outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a outro similar?	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0
<b>Classificação da causalidade</b>			
Definida	<b>Pontuação</b> ≥ 9		
Provável	Entre 5 e 8		
Possível	Entre 1 e 4		
Duvidosa	≤ 0		

## ANEXO 3: CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA RAM

<b>Reação adversa leve</b>	É normalmente passageira, sem necessidade de nenhum tratamento especial e não interfere nas atividades diárias normais do paciente.
<b>Reação adversa moderada</b>	Pode interferir nas atividades diárias, mas normalmente é melhorada com tratamentos simples, podendo requerer terapia sistêmica ou outros tratamentos importantes.
<b>Reação adversa grave</b>	Limitação marcante da atividade, alguma assistência pode ser necessária, possível necessidade de tratamento, hospitalização ou cuidado hospitalar.
<b>Reação adversa potencialmente letal</b>	É aquela potencialmente ameaçadora à vida ou fatal, que resulte em incapacidade permanente, em anomalia congênita, neoplasia ou que necessite de hospitalização prolongada.

## ANEXO 4: TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

## TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Patrícia Brasil, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “**Tratamento farmacológico da malária em região extra-amazônica, Rio de Janeiro**”, comprometo manter tanto a confidencialidade quanto a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, 12 de maio de 2010.

---