



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



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

HELOÍSA FERREIRA PINTO SANTOS

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA:

Uma Revisão Sistemática

Rio de Janeiro

2020

HELOÍSA FERREIRA PINTO SANTOS

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA:
Uma Revisão Sistemática

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências

Orientadoras: Prof Dr^a Patrícia Brasil
Prof Dr^a Lusiele Guaraldo

Rio de Janeiro
2020

Ficha Catalográfica

Santos, Heloísa Ferreira Pinto.

Métodos de avaliação da adesão ao tratamento da malária: uma revisão sistemática / Heloísa Ferreira Pinto Santos. - Rio de Janeiro, 2020.

78 f.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2020.

Orientadora: Patrícia Brasil.

Co-orientadora: Lusiele Guaraldo.

Bibliografia: f. 58-67

1. Malária. 2. Avaliação da adesão. 3. Métodos de avaliação. 4. Revisão sistemática. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Mangueiras/ICICT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

HELOÍSA FERREIRA PINTO SANTOS

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA:

Uma Revisão Sistemática

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro (Presidente)

Instituto Oswaldo Cruz

Prof Dr^a Mayumi Duarte Wakimoto (Membro/Revisora)

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof Dr^a Anielle de Pina Costa (Membro)

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr^a Renata Saraiva Pedro (Suplente)

Biomanguinhos

AGRADECIMENTO

As minhas orientadoras Patrícia Brasil e Lusiele Guaraldo por toda a paciência, incentivo e oportunidades nestes anos que trabalhamos juntas. Amadureci muito graças a orientação de vocês.

Ao Doutor Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro do laboratório do IOC, a Mayumi Duarte Wakimoto do Serviço de Vigilância em Saúde/INI pelas considerações que vem sendo feitas neste trabalho desde o início. A equipe do DFA pelo companheirismo nos últimos anos, a Luana Damasceno e Renata Pedro por aceitado me auxiliar na execução desta revisão sistemática. A Anielle de Pina Costa por partilhar comigo seu conhecimento sobre malária.

À Fiocruz e à Capes pelo apoio estrutural e financeiro.

As amigas que fiz durante o mestrado, Patrícia Mello, Michelle Oliveira e Rosani.

A minha mãe Eunice e meu pai Cid (in memmoriám) por todo apoio e dedicação que sempre deram aos meus estudos para me ver uma pesquisadora. Aos meus irmãos, Helaine e Helder pelos momentos de diversões.

SANTOS, Heloísa Ferreira Pinto. **Métodos de Avaliação da Adesão ao Tratamento da Malária**: uma revisão sistemática. 2020. 78f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

RESUMO

Introdução. A malária é uma doença tratável, cujos principais chaves de controle são o diagnóstico e o tratamento oportuno. A não adesão ao tratamento da malária pode ser responsável por falha terapêutica, desenvolvimento de resistência antimalárica, introdução ou ressurgimento da malária em áreas não endêmicas e aumento dos custos de saúde. A literatura descreve vários métodos para avaliar a adesão ao tratamento, métodos diretos e indiretos, mas não existe um padrão-ouro. O objetivo desta revisão foi sistematizar os métodos usados para avaliar a adesão do paciente ao tratamento da malária em publicações anteriores.

Métodos. Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do PRISMA, com busca nos seguintes bancos de dados: LILACS, EMBASE, PUBMED, COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, OPENGREY, até novembro de 2018. Foi realizada a busca nas referências dos estudos incluídos e de outras revisões. Os critérios de inclusão do estudo foram: método de avaliação da adesão do paciente aos antimaláricos em indivíduos com diagnóstico laboratorial de malária; descrição dos antimaláricos prescritos e estimativas de adesão.

Resultados. Dezesete estudos foram incluídos nesta revisão. A maioria (76,5%) avaliou a adesão ao tratamento da malária *falciparum*. Treze estudos (76,5%) utilizaram combinação de métodos; a maioria (94,1%) descreveu métodos indiretos. Os métodos descritos foram contagem de comprimidos, medida autorreferida, ensaio biológico, Sistema de Monitoramento de Eventos de Medicação e cura clínica. O intervalo de adesão à malária *vivax* foi de 50 a 100% e de 7,4% a 100% à malária *falciparum*.

Conclusões. Os resultados sugerem uma variação dos métodos de adesão à malária de acordo com as espécies e tratamentos. Métodos indiretos, como contagem de comprimidos e auto-relato, são os mais comuns e parecem ser mais aplicáveis. A combinação de pelo menos dois métodos é desejável, sendo um deles o auto-relato. É importante que estudos sobre falha na adesão ao tratamento da malária forneçam pistas para o entendimento de suas causas, permitindo a criação de ferramentas para melhorar a adesão terapêutica.

Palavras-chave: Malária; Adesão ao Tratamento; Métodos de Adesão; Revisão sistemática.

SANTOS, Heloísa Ferreira Pinto. **Adherence Assessment to Malaria Treatment: a systematic review.** 2020. 78f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

ABSTRACT

Background. Malaria is a treatable disease for which early diagnosis and treatment are the principal control tools. Non-adherence to malaria treatment may be responsible for therapeutic failure, development of antimalarial resistance, introduction or resurgence of malaria in non-endemic areas or in areas from where malaria has been eliminated, and increasing health care costs. The literature describes several methods to assess adherence to treatment, both direct and indirect methods, but no gold standard does exist. The main purpose of this review is to systematize the methods used to assess patient adherence to malaria treatment in previous publications.

Methods. A systematic review was performed, following PRISMA statement, on the following databases: LILACS, EMBASE, PUBMED, COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, OPENGREY, until November 2018. References of the included studies and from other reviews were also screened. Inclusion criteria of the study were: reporting assessment of patient's adherence to antimalarials in individuals with laboratory diagnosis of malaria; the description of antimalarials prescribed and adherence estimates.

Results. Seventeen studies were included in this review. Most of them (76.5%) assessed adherence to *falciparum* malaria treatment. Thirteen studies (76.5%) used combination of methods; most of them (94.1%) described indirect methods. The methods described were pill count, self-reported measure, biological assay, Medication Event Monitoring System and clinical cure. The range of adherence to *vivax* malaria was 50 to 100% and 7.4% to 100% to *falciparum* malaria.

Conclusions. Results suggest a variation of methods of malaria adherence according to species and treatments. Indirect methods like pill count and self-report were the most commonly used and seem to be more applicable. The combination of at least two methods is desirable, being one of them self-report. It is important that studies on failure of adherence to malaria treatment provide clues to the understanding of its causes allowing the elaboration of tools to improve therapeutic adherence.

Keywords: Malaria; Adherence; Treatment; Method; Systematic Review

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Mapa de Risco da Malária por município de infecção, Brasil, 2018.....	13
Figura 1.2 - Ciclo evolutivo do <i>Plasmodium</i> spp.	16
Figura 1.3 - As cinco dimensões da adesão, segundo a OMS	23

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 4.1 - Flowchart of systematic search and selection for adherence methods to antimalarial studies	36
Figure 4.2 - Quality assessment of the studies included in the systematic review according to the Methodological Index for Non-randomized Studies ¹³	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1 - Tratamento da malária não complicada no Brasil	20
Quadro 1.2 - Vantagens e desvantagens dos métodos utilizados para avaliar a adesão ao tratamento	27

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 4.1 - Characteristics of the studies about methods to assess patient adherence to antimalarials.....	41
Table 4.2 - Characteristics of the methods used to measure patient adherence to antimalarials	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACT	Terapia Combinada de Artemisinina (<i>Artemisinin-based combination therapy</i>)
AL	<i>Artemether + Lumefantrine</i>
AQ	<i>Amodiaquine</i>
AS	<i>Artesunate</i>
CQ	<i>Chloroquine</i>
CSP	Proteína Circunsporozoíta de Plasmódio (<i>Circumsporozoite Protein</i>)
DHA	<i>Dihydroartemisinine</i>
DOT	<i>Directly Observed Therapy</i>
DOX	Doxyclyline
G6PD	<i>Glucose 6-fosfato dehidrogenase</i>
IL	Interleucina
MEMS	<i>Medication Event Monitoring System</i>
MINORS	<i>Methodological Index for Non-Randomized Studies</i>
MMAS	<i>Morisky Medication Adherence Score</i>
MQ	<i>Mefloquine</i>
MS	Ministério da Saúde
MSP	Proteínas de Superfície de Merozoítos (<i>Merozoite Surface Proteins</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PIP	<i>Piperaquine</i>
PQ	<i>Primaquine</i>
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis</i>
QN	<i>Quinine</i>
Rob	<i>Cochrane Risk of Bias Tool</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TET	<i>Tetracycline</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DISTRIBUIÇÃO DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL	12
1.2 TRANSMISSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS	13
1.2.1 Ciclo evolutivo do <i>Plasmodium</i> spp.....	14
1.2.2 Aspectos clínicos	17
1.3 TRATAMENTO DA MALÁRIA	17
1.3.1 Fármacos Antimaláricos	18
1.3.2 Tratamentos Preconizados Pela Organização Mundial Da Saúde	19
1.3.3 Tratamentos da Malária no Brasil.....	19
1.4 ADESÃO À FARMACOTERAPIA	21
1.4.1 Fatores Associados à Adesão	22
1.4.2 Métodos Para Avaliar a Adesão	24
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 ARTIGO.....	30
4.1 ABSTRACT	31
4.2 BACKGROUND	32
4.3 METHODS	33
4.3.1 Search	33
4.3.2 Selection.....	33
4.3.3 Data extraction and quality assessment.....	34
4.3.4 Data synthesis and analysis.....	34
4.4 RESULTS	35
4.5 DISCUSSION.....	47

4.6 CONCLUSIONS	50
4.7 REFERENCES	51
5 CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS.....	68
APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO	73
ANEXO A - CHECKLIST PRISMA	76
ANEXO B - METHODOLOGICAL ITEMS FOR NON-RANDOMIZED STUDIES....	77
ANEXO C - COCHRANE RISK OF BIAS TOLL	78

1 INTRODUÇÃO

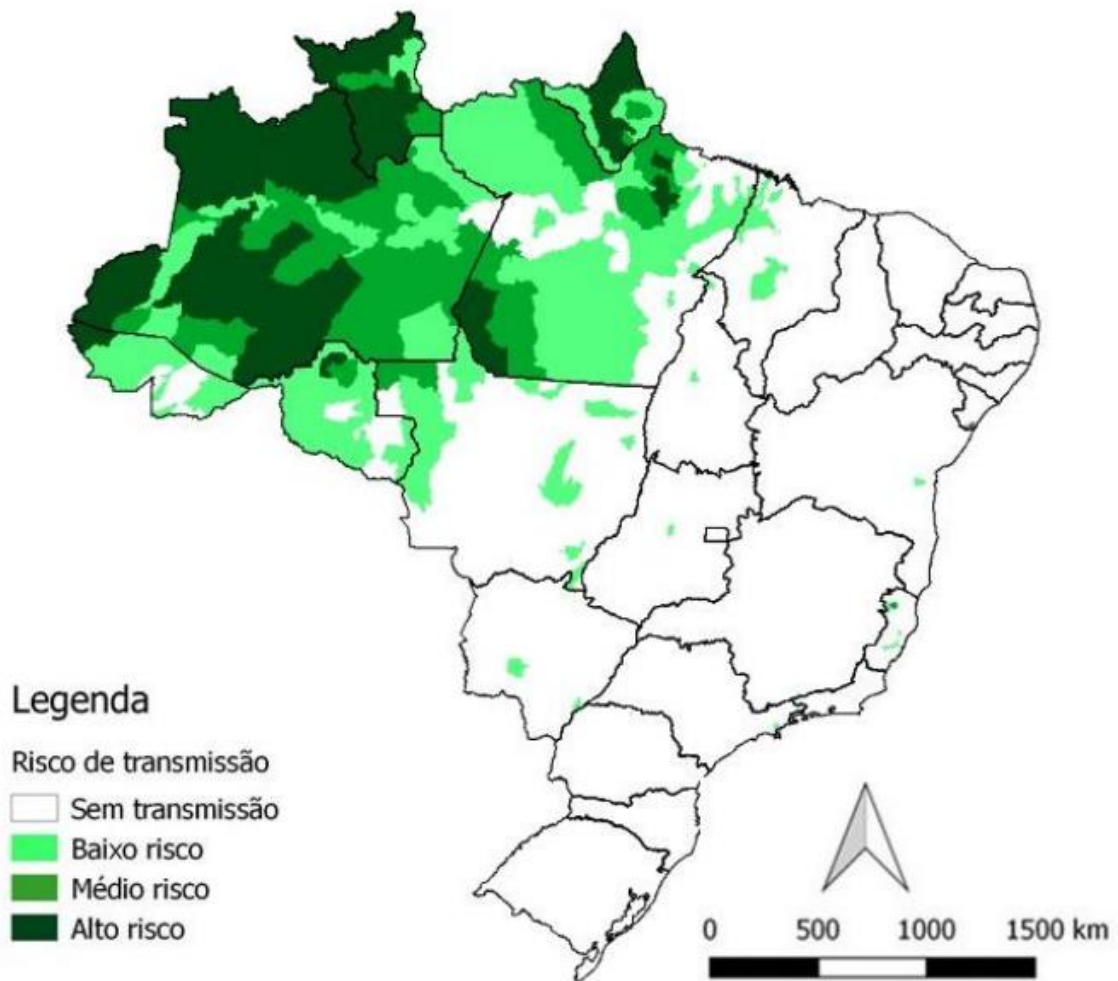
1.1 DISTRIBUIÇÃO DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL

A malária é reconhecida como um problema mundial de saúde. No ano de 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou a ocorrência de 228 milhões de casos no mundo inteiro, com 405 mil mortes, e destas, 272 mil eram crianças menores de cinco anos, mostrando que a malária é uma importante causa de morte e morbidade em crianças e adultos em países tropicais. A maioria desses casos (93%) ocorreu no continente Africano, seguido do Sudeste Asiático com 3,4% e Mediterrâneo Oriental com 2,1% dos casos. Dezenove países da África Subsaariana e da Índia são responsáveis por 85% dos casos do mundo (WHO, 2019).

Dos casos de malária que ocorrem nas Américas, 93% estão concentrados em seis países: Brasil, Colômbia, Guiana, Haiti, Peru e Venezuela. Entre os anos de 2005 e 2014, foi registrada uma redução nos casos de malária nas Américas, porém, em 2017, o número de casos voltou a crescer principalmente no Brasil, Venezuela, Colômbia, Guiana, Nicarágua e Panamá (PAHO/WHO, 2017, PAHO/WHO, 2019).

No Brasil, a Região Amazônica, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, corresponde a 99% do total de casos registrados no país (Figura 1). No ano de 2019, foram registrados 152.276 casos de malária e, aproximadamente 10% dos casos na Região Amazônica correspondiam a malária *falciparum* ou mista (MS, 2019; PAHO/WHO, 2017, PAHO/WHO 2019).

Figura 1.1 - Mapa de Risco da Malária por município de infecção, Brasil, 2018



Fonte: (SIVEP-MALÁRIA E SINAN/SVS/MS, 2019)

1.2 TRANSMISSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

A malária é uma doença infecciosa causada pelo parasita da classe Sporozoa, família Plasmodiidae e do gênero *Plasmodium*, transmitida por mosquitos da família Culicidae e do gênero *Anopheles*. As espécies de *Plasmodium* responsáveis por causar a malária no homem são: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. Podem também ocorrer transmissões por meio de transfusão de sangue, uso compartilhado de agulhas e seringas, acidentes ocupacionais e transmissão congênita, porém, são mais raras (HARINASUTA; BUNNANG, 1988).

Recentemente foi confirmada a infecção humana causada pelo *Plasmodium knowlesi*,

na Malásia e no sudoeste da Ásia, que tem morfologia similar ao *P. falciparum* na forma de trofozoíta, e apresenta os esquizontes e os gametócitos indiferenciáveis do *P. malariae* ao exame microscópico, sendo necessários exames moleculares para distinção entre as espécies (COX-SINGH; SINGH, 2008). Até o momento, não há registro de casos por essa espécie no Brasil.

Ta *et al* (2014) descreveram o primeiro caso de malária humana naturalmente adquirida por *Plasmodium cynomolgi*, inicialmente diagnosticado como *P. malariae/knowlesi* e após reavaliação, com auxílio de técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), foi possível verificar que a real espécie responsável pela infecção era *Plasmodium cynomolgi*.

De morfologia similar ao *P. vivax*, a espécie *Plasmodium simium* é descrita como causadora de infecção em primatas, sendo sua transmissão, até o momento, restrita à região de Mata Atlântica do sul e sudeste do Brasil (DEANE; DEANE, 1992). Brasil *et al* (2017) verificaram que no surto ocorrido em 2015 e 2016, alguns dos casos de malária no Rio de Janeiro provenientes da Mata Atlântica diagnosticados como *P. vivax*, eram, na verdade, causados por *P. simium*, diagnosticados equivocadamente, devido à ausência de testes moleculares específicos.

1.2.1 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 definitivo, que é o invertebrado, denominada esporogônia ou sexuada.

A transmissão do *Plasmodium* se dá através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles* que infecta o homem com os esporozoítos presentes na saliva. Quando inoculados, os esporozoítos permanecem depositados na pele e então saem para a circulação sanguínea e, entre trinta minutos a duas horas chegam às células hepáticas. As moléculas de adesão da proteína circunsporozoíta (CSP) do parasito reconhecem as moléculas sulfatadas das membranas dos hepatócitos, às quais aderem, penetram na célula hepática e desenvolvem a primeira esquizogonia (GUEIRARD *et al.*, 2010; PRUDÊNCIO; RODRIGUEZ; MOTA, 2006). Ocorre então a formação do vacúolo parasitóforo onde, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos que irão se multiplicar por divisão assexuada dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que irão invadir os eritrócitos (LADDA;

AIKAWA; SPRINZ, 1969). Esta fase do ciclo antecede o ciclo sanguíneo e é denominada pré-eritrocítica, exo-eritrocítica ou tecidual (Figura 2).

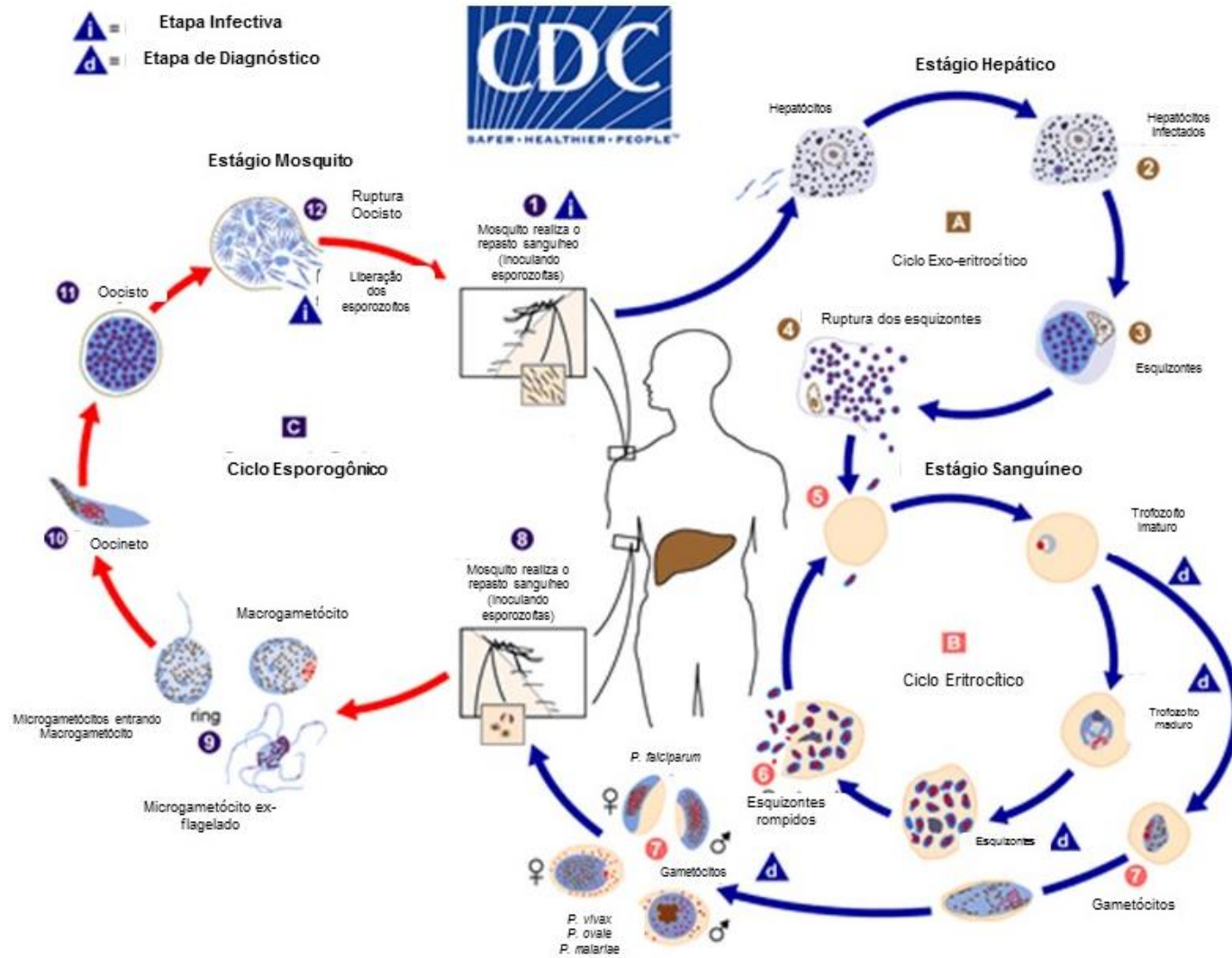
Alguns esporozoítos das espécies *P. vivax* e *P. ovale* podem não realizar a esquizogonia, permanecendo em estado de latência nas células hepáticas sob as formas denominadas hipnozoítas por meses ou anos, responsáveis por recaídas da doença (GILLES, 1993; KROTOSKI, 1985).

Durante a fase eritrocítica, os parasitos penetram nas hemácias, após o reconhecimento primário das proteínas de superfície de merozoítos (MSP). O processo de invasão é favorecido pela interação entre os ligantes presentes na extremidade apical do parasito. Nas hemácias desenvolvem a esquizogonia sanguínea, e se multiplicam até serem liberados na circulação, após romper os eritrócitos, para invadirem novos eritrócitos.

Essa ruptura é conhecida como esquizogonia eritrocitária e é responsável pelos acessos febris devido à liberação de pirógenos endógenos como interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) (HOFFMAN; CAMPBELL; WHITE, 2006).

Alguns merozoítos, durante o ciclo eritrocítico, evoluem para as formas sexuadas do plasmódio: macrogametócitos, que são os gametócitos femininos e microgametócitos, que são os gametócitos masculinos, importantes na manutenção da transmissão da malária. Durante o repasto sanguíneo, são ingeridos pelo mosquito *Anopheles* junto com as hemácias, iniciando a fase sexuada ou esporogônica (MILLER, 1984; HOFFMAN, 1992; SCHWARTZ, 1992). 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”, de forma que, os microgametócitos movimentam-se livres no estômago do mosquito e fertilizam os macrogametócitos. Entre 18 a 24 horas, o zigoto diferencia-se em oocineto que penetra na parede do estômago e se transforma em oocisto (HOFFMAN; CAMPBELL; WHITE, 2006; REY, 2008). Após a maturação dos oocistos, estes se rompem liberando os esporozoítos na cavidade bucal do mosquito atingindo as glândulas salivares. O ciclo evolutivo do parasito continua quando for realizado um novo repasto sanguíneo e inoculação dos esporozoítos no homem.

Figura 1.2 - Ciclo evolutivo do *Plasmodium* spp.



Fonte: Adaptada de CDC, 2017 (<https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>)

1.2.2 Aspectos clínicos

A forma típica da malária caracteriza-se por acessos febris com intervalo de 48 horas para *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*, que corresponde à malária terçã; ou 72 horas para *P. malariae*, denominada de malária quartã (HAWKING, 1970). A febre geralmente é acompanhada de cefaleia, antecedida por calafrios e tremores, seguida de sudorese intensa e prostração. Os intervalos entre os episódios febris não são sempre observados, já que são necessários vários ciclos para se alcançar essa sincronia e os parasitos podem se apresentar em momentos diferentes do ciclo em alguns indivíduos (OSLER, 1897; HOFFMAN, 1992; MILLER, 1984).

A maior parte dos pacientes com malária não complicada apresenta febre, cefaleia, prostração, mialgia e anemia (HOFFMAN; CAMPBELL; WHITE, 2006; COSTA, 2009). Dentre os casos de malária grave descritos na literatura, grande parte é causada pelo *P. falciparum*, e pode ocorrer alteração de consciência, convulsões, dispneia, hipotensão, edema pulmonar, hemorragia, icterícia, anemia grave, hipoglicemia entre outros sintomas (MS, 2010). Entretanto, na região Amazônica brasileira (LACERDA, 2007) e no Rio de Janeiro, foram relatados casos de malária grave causada por *P. vivax* (COSTA, 2009).

1.3 TRATAMENTO DA MALÁRIA

O diagnóstico oportuno e tratamento imediato são estratégias fundamentais para o controle da malária. A redução e supressão da parasitemia deve ser rápida a fim de prevenir a progressão para malária grave e óbito. A prevenção da recrudescência, e das complicações e a redução da transmissão também são asseguradas pelo tratamento (WHO, 2015).

Para que o tratamento antimalárico seja efetivo, múltiplos passos devem ocorrer: o paciente deve procurar atendimento imediatamente, recebendo diagnóstico oportuno; o esquema terapêutico correto deve ser prescrito; o medicamento deve ser eficaz, de boa qualidade e acessível; o paciente deve receber e tomar a dose correta, na posologia correta até que todo o tratamento esteja completo (BRUXVOORT et al., 2014; WHITE; PONGTAVORNPINYO, 2003).

Problemas relacionados ao tratamento com os medicamentos antimaláricos como

dose/posologia incorretas, reações adversas, interações medicamentosas e resistência podem levar a falhas terapêuticas, definidas como redução no *clearance* parasitológico ou ausência de melhora nas manifestações clínicas depois da administração do antimalárico (WHO, 2010; WHO, 2015).

1.3.1 Fármacos Antimaláricos

Os estágios do ciclo de vida do parasito no humano são caracterizados por diferentes aspectos morfológicos e metabólicos e possuem diferentes sensibilidades aos fármacos, de forma que, em alguns casos, um único fármaco não é capaz de atuar em todos os estágios. Para eliminação completa do *Plasmodium*, o esquema terapêutico em geral requer combinações de fármacos.

Os fármacos antimaláricos disponíveis atualmente podem ser utilizados para profilaxia ou para o tratamento da doença.

Os esquizonticidas sanguíneos atuam sobre as formas eritrocíticas do plasmódio inibindo o desenvolvimento de esquizontes na corrente sanguínea, sendo eles: amodiaquina, cloroquina, quinina, mefloquina, halofantrina, lumefantrina, artemisinina e seus derivados, tetraciclina, proguanil, pirimetamina, sulfas e sulfonas. Como agentes esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticidas, temos a primaquina e a tafenoquina que atuam nos esquizontes do estágio exoeritrocítico (hipnozoítas); os gametocidas como a 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, e os esporonticidas bloqueiam a esporogonia no mosquito através de alterações nos gametócitos impedindo proliferação das formas infectantes. Os profiláticos atuais, cloroquina, mefloquina, proguanil, pirimetamina e doxiciclina evitam a invasão dos eritrócitos ao atuarem nos parasitas quando estes emergem do fígado após o estágio pré-eritrocitário (TRACY; WEBSTER, 2005; VINETZ et al., 2012; LLANOS-CUENTAS et al., 2014).

1.3.2 Tratamentos Preconizados Pela Organização Mundial Da Saúde

Para o tratamento de malária não complicada por *P. falciparum* são recomendadas terapias em associação com os derivados de artemisinina: artemeter + lumefantrina, artesunato + amodiaquina, artesunato + mefloquina e artesunato + sulfadoxima-pirimetamina, com duração de 3 dias (WHO, 2015).

A associação entre cloroquina e primaquina é recomendada para o tratamento de malária por *P. vivax* e *P. ovale*. Para a malária vivax é recomendado uso de cloroquina por três dias e de primaquina por 14 dias, com dose ajustada por peso, para eliminação completa dos hipnozoítas. Para a malária por *P. malariae*, recomenda-se cloroquina por três dias.

Em casos de infecções mistas, o princípio do tratamento é o mesmo que para as infecções por *P. falciparum*, administrando-se associação aos derivados de artemisinina, e quando *P. vivax* ou *P. ovale* estão presentes, primaquina deve ser associada (WHO, 2015).

As gestantes possuem um esquema terapêutico diferenciado de acordo com o período de gestação. Para malária causada por *P. falciparum*, durante o primeiro trimestre, o tratamento recomendado é quinina + clindamicina por sete dias. Já para o segundo e terceiro trimestre, o tratamento é artemeter + lumefantrina por três dias.

1.3.3 Tratamentos da Malária no Brasil

Para que o Programa Nacional de Controle e Prevenção da Malária consiga atingir seus objetivos de reduzir a letalidade, a gravidade dos casos, a incidência da doença, assim como eliminar a transmissão urbana e manter a ausência em locais onde a transmissão já foi interrompida, os antimaláricos são distribuídos gratuitamente pelo Ministério da Saúde em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS) (MS, 2019) após a notificação do caso.

Para infecções causadas por *P. vivax* ou *P. ovale* são recomendados cloroquina por três dias e a primaquina (Quadro 1), por sete dias com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento. Para a malária por *P. falciparum*, utiliza-se a associação de artemeter e lumefantrina por três dias, podendo a primaquina ser administrada no primeiro dia. Outras opções de terapia são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1.1 - Tratamento da malária não complicada no Brasil

Tipo de infecção	Tratamento
<i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i>	Cloroquina (600mg no 1º dia, 450 mg no 2º e 3º dias) + Primaquina 30mg/dia por 7 dias*
<i>P. falciparum</i>	a. Artemeter (80mg) + Lumefantrina (480mg) 2 vezes ao dia, durante 3 dias + Primaquina (30mg no 1º dia*); ou b. Artesunato (100mg) + Mefloquina (400mg) durante 3 dias + Primaquina (30mg no 1º dia*)
<i>P. vivax</i> + <i>P. falciparum</i>	a. Artemeter (80mg) + Lumefantrina (480mg) 2 vezes ao dia, durante 3 dias + Primaquina 30mg por 7 dias*; ou b. Artesunato (100mg) + Mefloquina (400mg) durante 3 dias + Primaquina 30mg por 7 dias*
<i>P. malariae</i>	Cloroquina (600 mg no 1º dia, 450mg nos 2º e 3º dias)

Fonte: Adaptado de MS, 2019

*Este esquema de primaquina é referente a pacientes com até 69 Kg.

É recomendável, sempre que possível, a fim de garantir eficácia e baixa toxicidade no tratamento da malária, que as doses dos medicamentos para o tratamento de malária por *P. vivax* sejam ajustadas ao peso do paciente. Quando uma balança para verificação de peso não estiver disponível, recomenda-se a utilização da relação peso/idade (MS, 2019).

A primaquina é contraindicada para gestantes devido ao alto risco de hemólise, desta forma, gestantes infectadas por *P. vivax* ou *P. ovale*, o tratamento é feito apenas com cloroquina por três dias seguido de cloroquina (dois comprimidos) semanalmente durante 12 semanas, para prevenção de recaídas.

Um novo medicamento foi aprovado pela ANVISA e está sendo implementado no Brasil como uma outra opção para a cura radical para malária *vivax* em adultos, a tafenoquina. Uma 8-aminoquinolona que, assim como a primaquina, atua contra os estágios hepáticos do *Plasmodium*. O esquema terapêutico se apresenta na forma de dose única, juntamente com algum esquizotônico sanguíneo (LACERDA et al., 2019; LLANOS-CUENTAS et al., 2014).

Pacientes que apresentem deficiência de Glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) não podem realizar o uso de primaquina ou tafenoquina pelo risco de ocorrência de hemólise (destruição de hemácias). Deve-se verificar, sempre que possível, a ocorrência de deficiência de G6PD antes do início do tratamento. A G6PD atua na cascata da pentose fosfato, transformando NADP⁺ em NADPH, que atua na redução de reativos de oxigênio. A falta de

NADPH causa hemólise nos eritrócitos devido a presença de reativos de oxigênio que não podem ser reduzidos. Esta deficiência deixa os glóbulos vermelhos suscetíveis a hemólise causada pelas 8-aminoquinolonas oxidativas. Para os indivíduos que apresentem função enzimática >70%, estes medicamentos podem ser prescritos seguindo os esquemas habituais, entretanto, em caso de função enzimática <70% de, a primaquina deve ser prescrita uma vez por semana por oito semanas na dose de 45mg.(LLANOS-CUENTAS et al., 2014; PANDOLFI et al., 1995; TARLOV, 1962; WHO, 2015).

1.4 ADESÃO À FARMACOTERAPIA

Relatos de monitoramento da adesão são encontrados desde o tempo de Hipócrates (460 a.C. - 377 a.C.), onde os efeitos de vários venenos eram registrados com notificações se o paciente os tomava ou não (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

A definição de adesão varia entre diversos autores; segundo Brawley e Culos-Redd (2000) e Steiner e Earnest (2000), os termos utilizados na língua inglesa, *adherence* e *compliance*, possuem significados diferentes. *Compliance*, pode ser traduzido como obediência, supondo um papel passivo do paciente em relação ao seu tratamento. Já *adherence*, identifica uma alternativa das pessoas em seguir ou não as recomendações, sendo este o termo preferido na literatura.

Haynes (1979) e Rand (1993) conceituam a adesão como o grau em que o comportamento de um paciente relativo à ingestão de medicamentos, ao seguimento da dieta, ou às mudanças no estilo de vida, corresponde e concorda com as recomendações do profissional de saúde.

Para Miller *et al* (1997), é uma abordagem para o cuidado ou melhoria da saúde, visando a redução dos sinais e sintomas de uma determinada enfermidade.

Pierin *et al* (2004) definem adesão como um processo comportamental complexo, fortemente influenciado pelo meio ambiente, pelos profissionais de saúde e pelos cuidados de assistência médica. É um termo que se refere a variados outros comportamentos além do seguimento da prescrição (HAYNES, 1979).

A OMS define a adesão como a “extensão na qual o comportamento do paciente coincide com o plano de cuidados acordado com os profissionais de saúde, incluindo médicos e outros profissionais de saúde” (WHO, 2003).

A adesão ao tratamento é um dos pontos-chave para uma terapia bem-sucedida e, quanto mais complexa a terapia, menor é a adesão do paciente. Os três elementos principais para adesão ao tratamento envolvem: a tomada do medicamento na dose correta, a frequência correta das doses e a duração recomendada do tratamento (BRUXVOORT et al., 2014).

A falha na tomada dos medicamentos pode ter consequências negativas que variam de acordo com a área terapêutica; para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos com anti-inflamatórios não esteroidais por exemplo, a não adesão resulta apenas em um controle inadequado dos sintomas, já para doenças como malária as consequências podem ser mais sérias, acarretando agravamento da doença e até mesmo morte (BRUXVOORT et al., 2014; SIDDIQUI et al., 2015), além da possibilidade de transmissão.

Estudos descrevem três tipos de não adesão: a não adesão primária, a não persistência e a não conformidade. Na não adesão primária, o medicamento é prescrito, porém, o paciente nunca chega a adquirir o medicamento ou a iniciar o tratamento. Na não persistência, o paciente decide interromper o tratamento, por conta própria, geralmente de maneira não intencional pela limitada compreensão sobre o esquema terapêutico. As não conformidades são situações onde o paciente não toma os medicamentos conforme a prescrição, as doses são tomadas de maneira incorreta ou há ausência de uso em alguns momentos (JIMMY; JOSE, 2011).

1.4.1 Fatores Associados à Adesão

Para a OMS, a adesão é considerada um fenômeno multidimensional determinado pela interação de cinco fatores (Figura 3): fatores socioeconômicos, relacionados ao paciente, relacionados à doença, relacionados ao tratamento e os relativos ao sistema e equipe de saúde. (WHO, 2003).

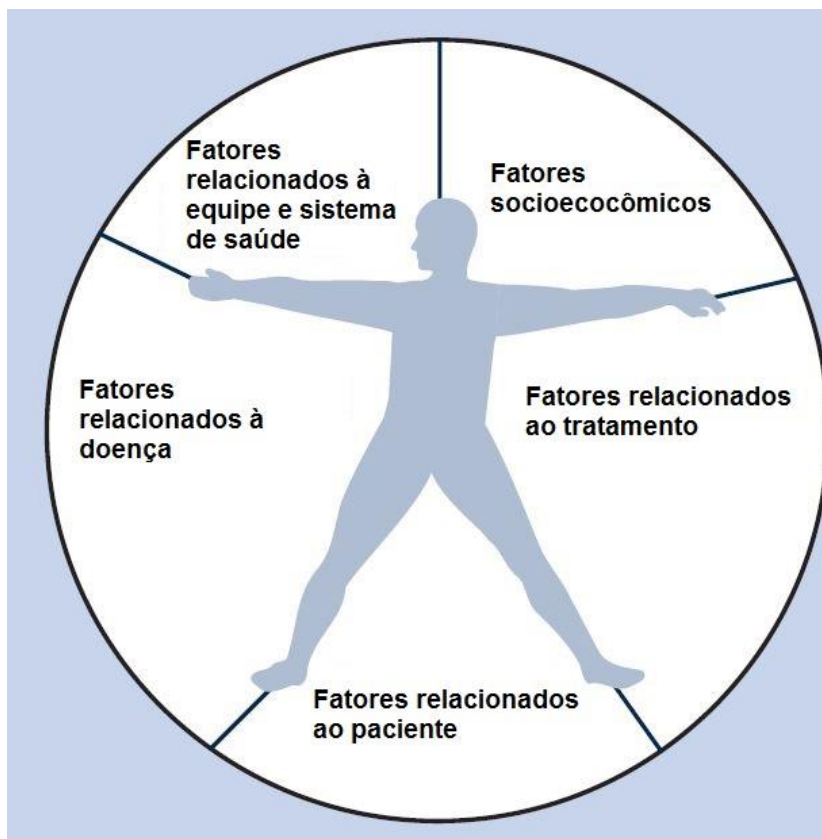
Também para Cramer (1991), diversos fatores podem influenciar a adesão ao tratamento. Eles podem estar relacionados: (1) ao paciente, tais como idade, sexo, etnia, escolaridade, estado civil, e nível socioeconômico; (2) à doença, como a ausência de sintomas, cronicidade e consequências tardias; (3) às crenças de saúde, hábitos de vida e culturais (percepção da gravidade do problema, falta de informação, experiência com a doença no âmbito familiar e autoestima); (4) ao tratamento, dentro do qual engloba-se a qualidade de vida (custo, reações adversas, esquemas terapêuticos complexos); (5) à instituição (política de saúde, acesso

ao serviço de saúde, tempo de espera *versus* tempo de atendimento); e (6) ao relacionamento com a equipe de saúde.

A percepção da doença, a complexidade do esquema terapêutico, a qualidade da prescrição e a melhora clínica do paciente são considerados fatores determinantes para a adesão ao tratamento (KHANTIKUL et al., 2009).

Assim, a baixa adesão ao tratamento tem causas multifatoriais que precisam ser conhecidas e entendidas para que intervenções sejam desenvolvidas (BROWN; BUSSELL, 2011). Todas as intervenções que tenham como objetivo melhorar a adesão ao tratamento tais como, melhor educação e treinamento; formas farmacêuticas mais apropriadas; ou novos medicamentos, com administração menos frequente, têm um papel a desempenhar na abordagem da atual situação da adesão à terapia (MEDICINE FOR MALARIA VENTURE, 2015).

Figura 1.3 - As cinco dimensões da adesão, segundo a OMS



Fonte: Adaptado de WHO, 2003.

1.4.2 Métodos Para Avaliar a Adesão

Vários são os métodos descritos na literatura para avaliação da adesão de pacientes a determinado tratamento. Contudo, não há método considerado como padrão ouro. Os métodos utilizados para avaliar a adesão podem ser classificados, de acordo com as medidas efetuadas, em diretos e indiretos (Quadro 2) (CRAMER, 1991).

Os métodos diretos compreendem a dosagem em materiais biológicos, através da identificação do fármaco, de seus metabólitos ou de marcadores químicos de maior permanência no organismo (FARMER, 1999). Estes métodos, diferentemente dos indiretos, costumam ser caros por requerer mão de obra especializada e recursos, portanto, não são viáveis para aplicação na rotina ambulatorial. (BASU et al., 2019). Eles são acurados por confirmarem se o paciente realmente ingeriu o medicamento através da presença do mesmo nos fluídos corporais, porém algumas limitações podem ser apontadas: necessitam de metodologia invasiva na coleta dos materiais biológicos, podem detectar concentrações de fármaco e/ou seus metabólitos não condizentes com seu uso no caso de alteração individuais no metabolismo, ou para os medicamentos com meia vida longa. O fenômeno da *white coat adherence*, ou seja, aumento da adesão pouco antes das consultas permanecendo não aderentes nos períodos intermediários, pode superestimar as medidas de adesão por estes métodos (GABARRÓ, 1999; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os métodos indiretos incluem o auto-relato, contagem periódica das unidades de medicamentos, mensuração eletrônica, avaliação clínica da resposta terapêutica além de, verificação dos registros da dispensação na farmácia (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). Estes métodos são simples, de baixo custo e são capazes de produzir informações sobre várias dimensões da adesão ao tratamento, sendo úteis para aplicação na prática clínica (GABARRÓ, 1999).

O auto-relato é composto por medidas de adesão referidas pelo paciente por meio de instrumentos como o diário do paciente, entrevistas ou questionários. É comumente utilizado na prática clínica e na pesquisa, por ser de aplicação acessível e menor custo além de ser capaz de avaliar os motivos da não adesão, observando comportamentos específicos como esquecimento das doses, tomada de doses extra ou não seguimento das instruções (GELLAD et al., 2017).

O diário do paciente é um instrumento de auto relato que é documentado pelo próprio paciente e, também fornece informações sobre como o paciente seguiu o esquema prescrito. A avaliação da adesão por esse instrumento dependendo retorno dos registros pelo paciente no momento da consulta. As entrevistas podem conter diversas perguntas sobre o seguimento do tratamento, como por exemplo: quantas doses foram perdidas, se o paciente está tendo dificuldade de seguir o tratamento, nome do medicamento, horário e indicação. Ao final, a adesão é determinada por uma avaliação do profissional de saúde. Já os questionários são instrumentos com perguntas padronizadas a serem auto preenchidas ou respondidas com auxílio de profissional de saúde. Eles foram desenvolvidos com o objetivo de minimizar as limitações dos outros métodos de auto relato, devendo ser validados com outros métodos, diretos ou indiretos (DUNBAR, 1984; LAM; FRESCO, 2015; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os questionários de Haynes et al (1980) e o de Morisky-Green (1986) são exemplos de questionários presentes na literatura. O questionário de Haynes é baseado em uma pergunta dirigida ao paciente: "Muitas pessoas têm algum tipo de problema para tomar seus remédios. Nos últimos 30 dias, o (a) Sr. (a) teve dificuldades para tomar seus remédios da pressão?", cuja resposta afirmativa o classifica como não aderente. O questionário de Morisky-Green aborda a situação através de quatro questões, "Você alguma vez se esquece de tomar seu remédio?"; "Você, às vezes, é descuidado para tomar seu remédio?"; "Quando você se sente melhor, às vezes, você para de tomar seu remédio?"; "Às vezes, se você se sente pior quando toma o remédio, você para de tomá-lo?", cuja resposta afirmativa a qualquer uma dessas perguntas classifica o indivíduo como não aderente. Ambos os métodos foram desenvolvidos e validados para avaliar a adesão ao tratamento para hipertensão.

Mais recentemente, Morisky-Green (MORISKY et al., 2008) desenvolveu um novo questionário com escala de oito itens específico para avaliação da adesão a anti-hipertensivos. Ele contém as seguintes perguntas: "Você às vezes esquece de tomar os seus remédios para pressão?"; "Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para pressão alta?"; "Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava?"; "Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos?"; "Você tomou seus medicamentos para pressão alta ontem?"; "Quando sente que sua pressão está controlada, você às vezes para de tomar seus medicamentos?"; "Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para pressão alta?"; "Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios para pressão?". A classificação é feita de acordo com o resultado do escore: alta adesão quando o Morisky Medication Adherence Score (MMAS) ≥ 8 , média adesão quando o

MMAS for 6-8 e, baixa adesão um score < 6. As desvantagens do questionário é que o paciente pode omitir informações do entrevistador, o que pode superestimar a adesão (COOK et al., 2005; GARBER et al., 2004), além de que deve ser realizado em um curto intervalo de tempo após o uso dos medicamentos, devido a problemas relacionados a memória a longo prazo (DUNBAR, 1984).

A contagem manual é um método bastante objetivo, baseando-se na contagem das unidades de medicamento (número de comprimidos, cápsulas, drágeas, etc.) restantes para acabar o tratamento, e depende do acesso ao registro da data do recebimento do medicamento prescrito ou da memória do paciente quando a data não está acessível. Os aspectos desfavoráveis deste método são o compartilhamento do medicamento entre familiares e amigos, além do fato de que o paciente tem que levar os comprimidos restantes nos dias das entrevistas (DUNBAR, 1984; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Um outro método indireto utilizado para avaliar a adesão ao tratamento é a mensuração eletrônica. Um dos instrumentos usualmente utilizado é o Sistema de Monitoramento de Eventos de Medicação (*Medication Event Monitoring System - MEMS*), também conhecido como *pillbox*. É composto por um frasco de medicamentos equipado com um microchip na tampa que registra os intervalos de retiradas das doses. A abertura do frasco é considerada como uma ingestão de dose única do medicamento; em seguida, os dados são transferidos a um computador usando aplicativo (*software*) específico (MOULDING; ONSTAD; SBARBARO, 1970; NORELL; GRANSTRÖM; WASSEN, 1980; WETZELS et al., 2007). A desvantagem é a possibilidade de o paciente abrir o frasco, mas não tomar o medicamento de fato.

A verificação dos registros de dispensação de farmácia tem boa relação com a mensuração eletrônica de doses, sendo utilizado juntamente com a contagem manual. Em alguns cenários, onde a dispensação de medicamentos é centralizada em um único ponto, pode ser de grande valor e auxiliar para comparação com outros parâmetros indiretos de adesão (LAM; FRESCO, 2015; STEINER; PROCHAZKA, 1997). Moore (2003) esboçou as vantagens de se usar o registro de dispensação de farmácia. Primeiro, reflete a decisão dos pacientes em continuar com a terapia sem as influências da promoção de amostras pela indústria farmacêutica. Em segundo lugar, é um reflexo do esforço dos pacientes para obter o medicamento como o primeiro passo para dar início ou continuidade à terapia. Uma limitação deste método é ser útil para tratamentos de longo prazo ou crônicos. A desvantagem deste método é não poder confirmar se o paciente realizou a tomada do medicamento como prescrito, apenas que os recebeu (STEINER; PROCHAZKA, 1997; CHOO et al., 1999). Na contagem periódica dos medicamentos, os pacientes são considerados aderentes ao seu tratamento se a

porcentagem de adesão ao medicamento for maior que 80%. Este cálculo é feito a partir do número de unidades de medicamentos faltantes dividido pelo número de comprimidos prescritos (WINKLER et al., 2002; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). Uma limitação deste método é considerar que os comprimidos ausentes foram realmente ingeridos pelo paciente.

Quadro 1.2 - Vantagens e desvantagens dos métodos utilizados para avaliar a adesão ao tratamento

	Vantagens	Desvantagens
Métodos Indiretos		
Auto-relato	Baixo custo Fácil aplicação Identifica comportamento e barreiras para adesão	Afetado pela compreensão do indivíduo Viés de memória Resposta pode ser distorcida pelo indivíduo
Contagem manual	Baixo custo Fácil aplicação Aplicável a qualquer esquema	Sem comprovação da ingestão Não identifica padrão e comportamento de adesão
Registro de dispensação	Fácil de se obter os dados Identifica padrão de reabastecimento das receitas	Não confirma se o indivíduo ingeriu Necessita de um sistema fechado da farmácia Não identifica barreiras para adesão
Mensuração eletrônica	Altamente acurado Identifica padrão de adesão Identifica “ <i>white coat adherence</i> ”	Alto custo Necessita de suporte técnico Falsa impressão de adesão caso o frasco seja aberto e o medicamento não seja ingerido
Método Direto		
Dosagem	Mais acurado Presença do fármaco	Resultado de “sim/não” Invasivo Variações metabólicas Interações medicamentosas Alto custo Pessoal qualificado

Fonte: adaptado de LAM; FRESCO, 2015; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005.

2 JUSTIFICATIVA

A não adesão à terapia antimalárica é considerada como uma das principais causas de insucesso no tratamento e, como consequência, pode-se observar o desenvolvimento de resistência aos antimaláricos, a permanência de pessoas como fonte de transmissão, recaídas, o controle inadequado da doença e o aumento dos gastos de saúde (ABDON et al., 2001; DUARTE; GYORKOS, 2003; PEDRO et al., 2012; BRUXVOORT et al., 2014; MS, 2019; OMS 2015). Os tratamentos de longa duração, as reações adversas aos antimaláricos, o esquecimento para tomar os comprimidos e a sensação de cura são alguns dos motivos da não adesão (FUNGLADDA et al., 1998; ABRAHAM; CLIFT; GRABOWSKI, 1999; YÉPEZ et al., 2000). Avaliar a adesão aos antimaláricos pode contribuir para o desenvolvimento de intervenções que otimizem os tratamentos e reduzam as falhas.

Para estimar a adesão aos tratamentos da malária com ACT, a literatura descreve alguns métodos como contagem de medicamentos, auto-relato por entrevistas, MEMS e dosagem do medicamento (BANEK et al., 2014). Contudo, há uma carência de estudos focados nos métodos de avaliação da adesão aos tratamentos da malária. As revisões sobre adesão ao tratamento antimalárico, previamente publicadas, possuem como abordagem principal a avaliação das estimativas de adesão, mas abordam de forma superficial os métodos de avaliação da adesão.

As revisões sistemáticas são o padrão de referência para a síntese de evidências quanto aos cuidados de saúde, devido ao seu rigor metodológico (BASTIAN; GLASZIOU; CHALMERS, 2010). Elas são capazes de evidenciar achados científicos consistentes, que podem ser generalizados para uma população. Pesquisadores as utilizam para identificar, justificar e refinar hipóteses; reconhecer e evitar erros de trabalhos anteriores e planejar estudos futuros. As políticas públicas de saúde as utilizam para desenvolver *guidelines* e legislações sobre o uso de determinados testes de diagnóstico e tratamentos (MULROW, 1994).

O presente estudo realizou a sistematização da literatura a respeito dos métodos utilizados para avaliar a adesão aos diferentes tratamentos para a malária, visando contribuir para a escolha dos métodos mais adequados de avaliação da adesão na prática clínica e na pesquisa em áreas endêmicas e não endêmicas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar revisão sistemática sobre métodos utilizados para avaliar a adesão dos pacientes aos tratamentos da malária.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e descrever os principais métodos utilizados para mensuração da adesão dos pacientes a tratamentos antimaláricos;
- Verificar as estimativas de adesão obtidas com os métodos estudados.

4 ARTIGO

A metodologia, resultados e discussão da presente dissertação serão apresentados no Artigo “**Methods used to assess patient adherence to antimalarial treatment: a systematic review**” submetido ao Malaria Journal.

Este artigo responde aos seguintes objetivos específicos: identificar e descrever os principais métodos utilizados para mensuração da adesão dos pacientes a tratamentos antimaláricos; verificar as estimativas de adesão obtidas com os métodos estudados.

Methods used to Assess Patient Adherence to Antimalarial Treatment: a Systematic Review

Heloísa Ferreira Pinto Santos¹, Lusiele Guaraldo¹, Renata Saraiva Pedro², Luana Damasceno¹, Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro^{3,4} & Patrícia Brasil^{1,4}*

¹Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴Centro de Pesquisa, Diagnóstico e Treinamento em Malária, Fundação Oswaldo Cruz e Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brazil

*Corresponding author: Patrícia Brasil (patricia.brasil@ini.fiocruz.br)

4.1 ABSTRACT

Background. Malaria is a curable disease for which early diagnosis and treatment are the principal control tools. Non-adherence to antimalarial treatment can cause failure, development of antimalarial resistance, introduction or resurgence of malaria in non-endemic areas, and increased healthcare costs. The literature describes several methods to assess adherence to treatment, both direct and indirect, but no gold standard exists. The main purpose of this review is to systematize the methods used to assess patient adherence to antimalarial treatment in previous publications. **Methods.** A systematic review was performed, in accordance with the PRISMA statement, of the following databases: LILACS, EMBASE, PUBMED, COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, and OPENGREY, through November 2018. References of the included studies and from other reviews were also screened. Inclusion criteria of the study were reporting assessment of the patient's adherence to antimalarials in individuals with laboratory diagnosis of malaria, the description of antimalarials prescribed, and adherence estimates. **Results.** Seventeen studies were included in this review. Most of them (76.5%) assessed adherence to *falciparum* malaria treatment. Thirteen studies (76.5%) used a combination of methods; the vast majority (94.1%) utilized indirect methods. The methods described were pill counts, self-reports, biological assays, use of electronic pillboxes, and clinical cure. The range of adherence to *vivax* malaria was 50-100% and 7.4-100% to *falciparum* malaria. **Conclusions.** Our review found that methods for assessing adherence vary depending upon the malaria species and treatment. Indirect methods like pill counts and self-reports are the most commonly used and seem to be the most practical. We conclude that a combination of at least two methods is desirable, one of which should be self-report. Future studies of antimalarial treatment should collect data on the types and causes of nonadherence that can lead to the development of tools to promote medication adherence.

Keywords: malaria; adherence; antimalarial treatment; method; systematic review

4.2 BACKGROUND

Malaria is a treatable disease endemic in several countries of Africa, Asia, and South America. The World Health Organization (WHO) estimates¹ that 228 million cases and 405,000 deaths occurred worldwide in 2018. Prompt diagnosis and treatment are the principal tools for the control of malaria. WHO recommendations for antimalarial treatment vary according to the species responsible for the infection: artemisinin-based combination therapy (ACT) for uncomplicated *falciparum* malaria; chloroquine plus primaquine for *P. vivax* or *P. ovale*, and chloroquine for *P. malariae*². However, access to effective drugs does not guarantee patient acceptability and ultimately adherence to the treatment³.

Non-adherence to antimalarial treatment is thought to be one of the main causes of failure and may contribute to the maintenance of malaria transmission in a given area, development of antimalarial resistance, inadequate control of the disease, and increased healthcare costs^{2,4}.

Medication adherence, defined by WHO as "the extent to which a person's behavior — taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes — corresponds with agreed recommendations from a health care provider", is a multidimensional phenomenon determined by the interaction of factors such as access to medication, patient behavior and socio-economic status, the pathology of the disease, and the treatment complexity⁵.

Methods for measuring medication adherence are classified as direct or indirect⁶. Direct methods are biological assays that measure the concentrations of drugs, metabolites, or biomarkers in blood, hair, or urine. Indirect methods include self-reports (interviews and questionnaires), pill counts (tallies of the leftover capsules), and Medication Event Monitoring System (MEMS), which is a cap that fits on standard medicine bottles and records the time and date whenever the bottle is opened. These methods are frequently used in combination to improve their efficacy⁷.

While adherence to antimalarials has been reviewed previously, prior reviews may not have been sufficiently sensitive or specific as they included studies lacking laboratory confirmation of malaria diagnosis^{3,8-10}. Nevertheless, the generalizability of these reviews was limited by the fact that they only analyzed treatment with ACT^{3,8,9}. Several of the aforementioned methods for measuring medication adherence have not been utilized to

describe patient uptake of ACT. Thus, there is an unmet need for a review of adherence that considers a broader range of treatments and techniques for measuring uptake, and is restricted to studies in which *Plasmodium* infection was verified by lab assays. The present review aimed to systematize the methods used to assess adherence to antimalarial therapy in order to fill this gap.

4.3 METHODS

4.3.1 Search

A pre-established protocol standardized for this review was developed according to the recommendations of the PRISMA statement¹¹, and registered in PROSPERO (CRD42020148054). A systematic search for the identification of studies about measurement of adherence to antimalarials was conducted up to 01 November 2018 in the following databases: LILACS, EMBASE, PUBMED (MEDLINE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, interface PUBMED), COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, and OPENGREY. Additionally, a snowball search was performed by screening the references of the studies included in this review for eligibility, as well as references of other reviews^{3,8-10}.

The search descriptors used were *malaria*, *treatment*, *drug therapy*, *antimalarials*, *adherence*, *compliance*, and *humans*. The search strategy was adapted to each database as necessary. The complete search strategy is available in more detail [see Additional File 1]. There were no language or year restrictions on the searches of the databases.

4.3.2 Selection

References were imported to the reference manager Zotero and duplicates were removed. The selection was performed by pairs of independent reviewers (HFPS and RSP, HFPS and LSD) using the web application Rayyan¹². Studies were included if reporting

assessment of patient's adherence to antimalarials in individuals with laboratory diagnosis of malaria, adherence estimates, and the antimalarials prescribed. We excluded studies exclusively about directly observed therapy (DOT) as well as articles in which the patient population was ≤ 12 years old (yo). Guidelines, commentaries, reviews, letters, and editorials were also excluded. Titles and abstracts were screened for relevance then, full text reading was performed. Discrepancies were reviewed and resolved by consensus with two other reviewers (LG and PB).

4.3.3 Data extraction and quality assessment

Data were extracted independently by the same pairs reviewers who selected the studies (HFPS and RSP, HFPS and LSD). Discrepancies were reviewed and resolved by consensus. A standardized data extraction form was developed for the review using the software Epidata v. 3.1, including the following sections: identification of the study (authors, journal, year of publication, and language); study characteristics (design and duration); study population (total number of patients, age, sex, whether pregnant women were included, and the species responsible for the infection); treatment prescribed (drug and duration of treatment); assessment of the patient's adherence (method for measuring patient adherence to treatment, adherence classification, adherence criteria, and the estimate of adherence thereby obtained); and other miscellaneous information such as factors posited to explain non-adherence, and any caveats that the authors made about the estimates of adherence or limitations of the study. The form is available from the authors upon request.

Study quality was assessed using the Methodological Index for Non-randomized Studies (MINORS) for observational studies ¹³ and the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials for clinical trials ¹⁴. Two reviewers (HFPS and LG) evaluated each article independently and discrepancies were resolved by consensus.

4.3.4 Data synthesis and analysis

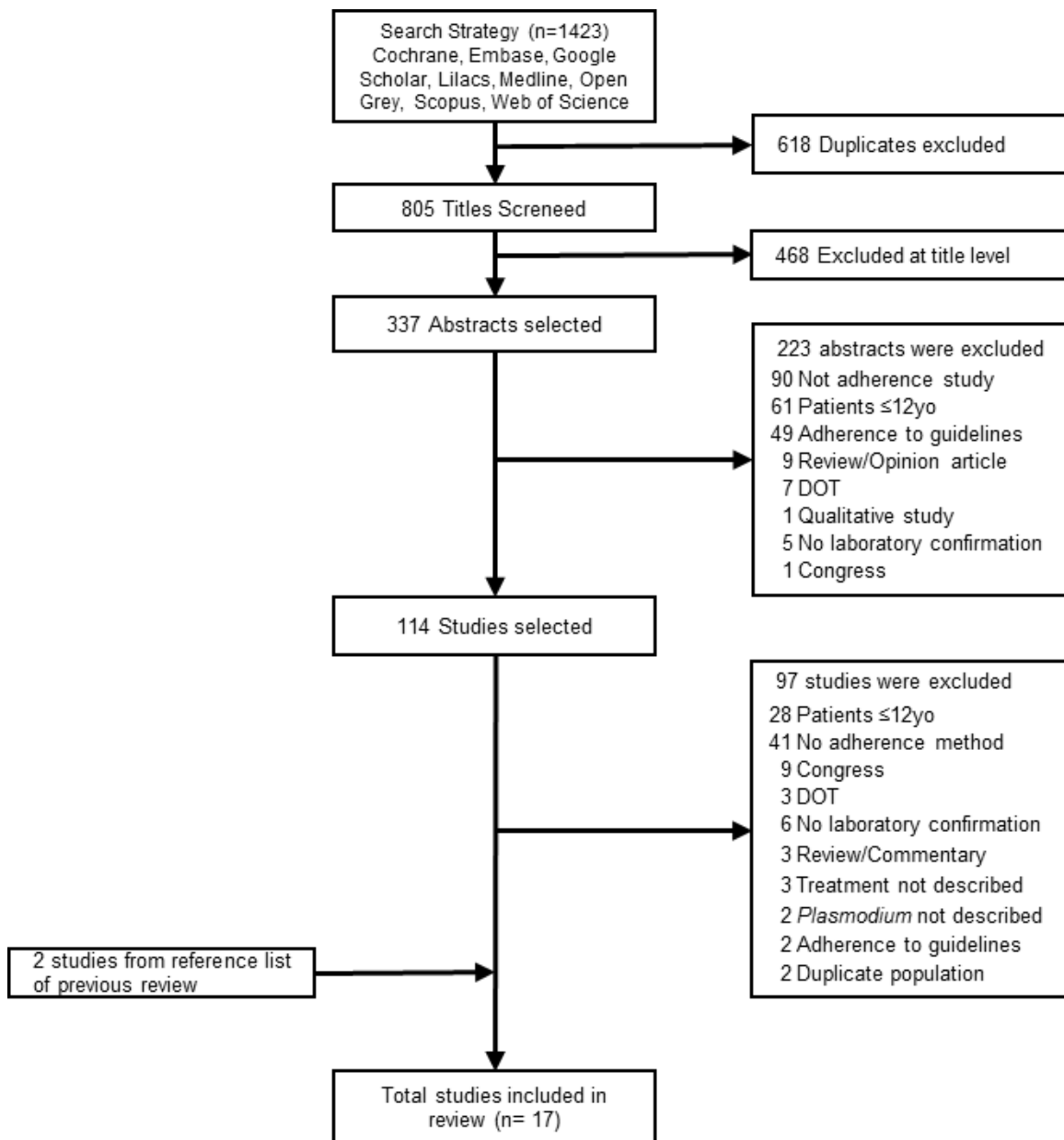
A spreadsheet was compiled listing for each study: the country, year of publication, study design, population, infection type, antimalarials prescribed, method(s) to assess

adherence, the time elapsed between treatment initiation and measurement of adherence, and the resulting estimates of treatment uptake.

4.4 RESULTS

The search strategy returned 1,423 studies (Figure 1). After the exclusion of duplicates and application of inclusion criteria based upon the studies titles, abstracts and full text, 114 studies were eligible to be read in their entirety. After being read 15 studies were deemed suitable for inclusion in this review. Two additional studies were included after snowball search. Thus, a total of 17 studies were selected for this review.

Figure 4.1 - Flowchart of systematic search and selection for adherence methods to antimalarial studies



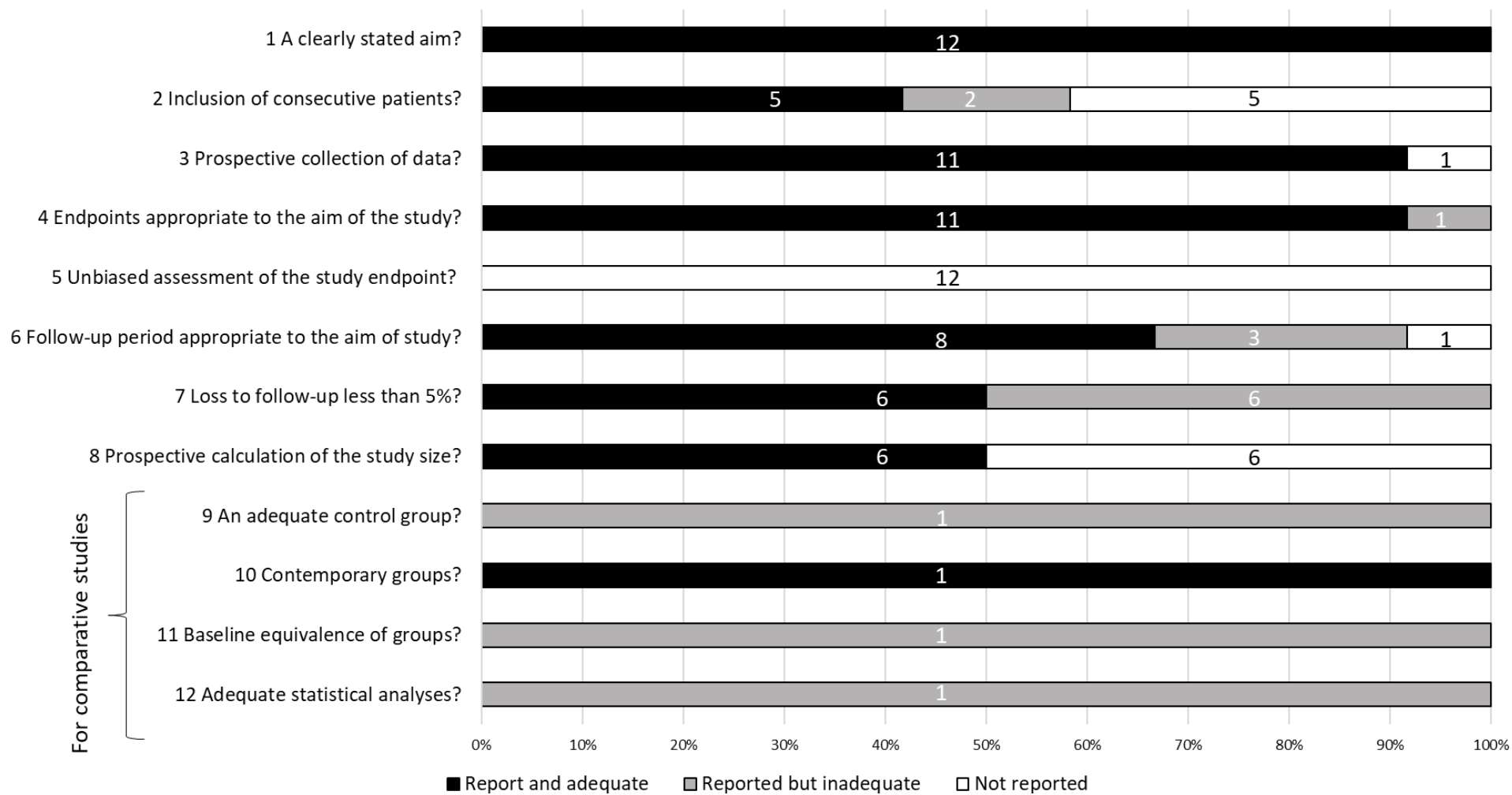
The search strategy returned 1,423 studies (Figure 1). After the exclusion of duplicates and application of inclusion criteria based upon the studies titles, abstracts and full text, 114 studies were eligible to be read in their entirety. After being read 15 studies were deemed suitable for inclusion in this review. Two additional studies were included after snowball search. Thus, a total of 17 studies were selected for this review.

The eligible studies were published between 1997 and 2018, and 57.7% (10) were published after 2011. Regarding study design, eleven were observational, five experimental, and one quasi-experimental. The geographic scope of the studies encompassed malaria-

endemic areas in Africa, Asia, and the Americas. In the Americas, all studies were conducted in Brazil ¹⁵⁻¹⁹. The patient populations of the eligible studies were adults, and seven studies excluded pregnant women ^{15,16,19-23}. Some of the principal characteristics of the studies included in this review are listed in Table 1.

The quality assessment of the studies is summarized in Figure 2. Most of the observational studies (11/12) collected data prospectively and reported appropriate endpoints. Half of them reported adequately loss to follow up less than 5% and prospective calculation of study size. The same was observed for the quasi-experimental study, which is the only one that has comparative groups.

Of the five clinical trials included in this review, four were deemed to be poor quality ^{20,23-25}, and one fair quality ²⁶ according to the Cochrane Risk of Bias tool. None of the trials reported whether blinding was used either when assigning patients to treatment arms or when measuring endpoints.

Figure 4.2 - Quality assessment of the studies included in the systematic review according to the Methodological Index for Non-randomized Studies ¹³

The eligible studies assessed adherence to antimalarials prescribed for the treatment of malaria caused by *P. vivax* (41.2%) and *P. falciparum* (76.5%). The drugs for *vivax* malaria were chloroquine and primaquine, and treatment duration ranged from 7-14 days. In the studies *falciparum* malaria, the treatment regimen prescribed was ACT, with a single exception²⁰.

Adherence was measured directly by biological assays quantifying lumefantrine^{22,27}, mefloquine²⁸, and primaquine²⁹ in blood. The indirect methods described were self-reported methods, pill counts, MEMS caps, and clinical cure (Table 2) [table 2 near here]. To measure adherence to antimalarial treatment, 76.5% (13) studies used a combination of methods, the most frequent of which were self-reported adherence and pill counts^{15-17,19-21,23,30}. (Table 1).

It was possible to identify four types of classification from the thirteen studies that described the categorization of adherence: six as “adherent”, “non-adherent”¹⁵⁻²⁰; two as “fully adherent”, “partially adherent” and “non-adherent”^{28,31}; four as “definitely non-adherent”, “probably non-adherent”, “probably adherent”^{21,22,27,30}; one as “probably adherent” and “probably non-adherent”²⁶ and four with no description^{23-25,29}.

Detailed descriptions of the questionnaires/interviews were found in four studies¹⁵⁻¹⁸. Two studies used a single question to assess adherence. The question was “Could you take the prescribed medications? and patients who answered “yes” were considered adherent and those responding “no”, non-adherent^{15,16}. Another study¹⁷ developed a 5-item questionnaire by adding the following question to Morisky’s 4-item³²: “Do you replicate the dose when you are feeling sick?” The patients’ responses to this question were evaluated using both a dichotomous yes/no scale and a Likert scale (“all the time”, “nearly always”, “usually”, “sometimes”, “once a while”, and “never”).

Five studies^{15,21,22,27,30} reported that the survey instrument collected data about the time and date when the patient took the medication.

Most of the studies that utilized pill counts (N=9, 64.3%) classified the patient as adherent if there were no tablets remaining upon study completion^{15,19-22,26,27,30,31}.

Four studies measured adherence directly by ascertaining the concentration of antimalarials in blood^{22,27-29}. This required designating a threshold concentration above which the patient was considered adherent. The reference threshold varied among studies. In one study, the threshold was the median concentration of antimalarials in hospitalized patients²⁸.

Another utilized a pre-established concentration from a previous study²². The two remaining studies utilized a different method to determine the threshold^{27,29}.

As a validity step, four studies compared self-reports to pill counts. The Kappa coefficients of these studies were 0.683 – 0.936¹⁷, 0.81²⁷, 0.955²² and 0.74¹⁹.

The timing of the assessment of adherence differed somewhat among the studies. Most studies (N=14, 82%) measured adherence one day after treatment ended. However, in two studies, the measurement was taken during the final day of treatment^{24,28}. In another two studies the adherence was assessed more than one time^{22,29}. Finally, a single study¹⁹ evaluated adherence in the course of treatment. Furthermore, the articles utilized distinct models for following up with patient's post-treatment. In the majority of studies (N=9, 69%), follow-up took the form of home visits^{15,17,19,21,22,24,25,27,30}. In six studies, the patient was required to return to the clinic^{18,20,23,26,28,29}, whereas two studies did not report any follow-up^{22,27}.

Quantitative estimates of antimalarial adherence varied among treatments and methods used to assess adherence. The rate of adherence to *P. vivax* treatment differed considerably among studies from 50-100%^{15,17-19,23,25,29}. This wide range of uptake rates can be attributed in part to the use of different measurement techniques. When adherence was assessed by a biological assay the rate was 95.3%²⁹, versus 71.1-100% by pill count^{17,19,29}, 50-100%^{18,19,29} by interview, and 63.8-83% by questionnaire^{17,25}. Moreover, two studies measured adherence via more than one method, which resulted in estimates that varied from 60-75%^{15,23}. Studies of *P. falciparum* treatment also reported a wide range of adherence rates from 7.4-100%^{20-22,26,27,30}. As was the case with *vivax*, the rate depended upon the measurement technique: uptake was 45.4-92.6% by pill count^{19,24,31}, 66.7-92.6% by interview^{18,19,22}, 16.7% by MEMS caps, and 86.8-100% by biological assays^{22,28}. Some studies reported one adherence estimate for both *vivax* and *falciparum* malaria treatments,^{16,18} with adherence of 77.8% and 100% respectively.

Table 4.1 - Characteristics of the studies about methods to assess patient adherence to antimalarials

Author, Year	Study Design	Country	Population	Infection	Treatment prescribed	Number of adherence methods
Almeida et al (2014) ¹⁷	Observational	Brazil	N = 135 60% male Age mean: 36yo (18 - 52yo)	<i>P. vivax</i>	CQ (3d) +PQ (7d)	2
Amponsah (2015) ³¹	Observational	Ghana	N = 300 54.3% male Age: > 18yo	<i>P. falciparum</i>	AL (3d) AS+AQ (3d) DHA+PIP (3d)	1
Asante et al (2009) ²⁴	Experimental	Ghana	N = 190 36.8% male Age: ≥ 15yo (mean 39.5yo)	<i>P. falciparum</i>	AS+AQ (3d)	1
Cheoy mang et al (2015) ²⁹	Observational	Thailand	N = 85 65.8% male Age: 20 – 28yo	<i>P. vivax</i>	CQ (3d) + PQ (14d)	3
Ferreira et al (2014) ¹⁶	Observational	Brazil	N = 27 70.4% male ≥ 18 yo	<i>P. vivax</i> <i>P. falciparum</i>	CQ (3d) + PQ (7d) AL (3d)	2
Fogg (2004) ²⁷	Observational	Uganda	N = 235 45.1% male All ages (31.5% > 15yo)	<i>P. falciparum</i>	AL (3 d)	3
Fun gladda et al (1998) ²⁰	Experimental	Thailand	N = 137 Group 1 (60): 98.3% male; Age mean 31.9yo Group 2 (77): 79.2% male; Age mean 30.8yo	<i>P. falciparum</i>	ART (5d) QN+TET (7d)	2
Lemma et al (2011) ²¹	Observational	Ethiopia	N = 155 47.7% male Age: ≥2 mo (51.6% >15yo)	<i>P. falciparum</i>	AL (3d)	2
Minzi (2014) ²²	Observational	Tanzania	N= 151 44.83% male Age: ≥ 6mo (19.21% ≥18 yo)	<i>P. falciparum</i>	AL (3d)	3
Na-Bangchang et al (1997) ²⁸	Observational	Thailand	N = 126 86.51% male Age: mean 29yo (15 – 68yo)	<i>P. falciparum</i>	AQ+MQ (3d)	1

Continuation table 1

Osorio-de-Castro et al (2015) ¹⁹	Observational	Brazil	N = 165 Age: ≥ 15yo	<i>P. falciparum</i>	QN + DOX + PQ AL (3d) + PQ (1d) MQ + PQ	2
Qingjun et al (1998) ²⁵	Experimental	China	N = 324 92.6% male Age: 16 – 63yo	<i>P. vivax</i>	CQ (3d) + PQ (8 d)	1
Rocha (2008) ¹⁸	Quasi-experimental	Brazil	N = 29 88.8% male Age: 34.7 yo	<i>P. vivax</i> <i>P. falciparum</i>	CQ (3d) + PQ (7 d) AL (3 d) + PQ (1d)	2
Saravu et al (2018) ²³	Experimental	India	N = 50 Group 1 (25): 92% male; Age: mean 42yo Group 2 (25): 88% male; Age: mean: 40yo	<i>P. vivax</i>	B + PQ(0.25mg/kg) B + PQ (0.5mg/kg)	2
Souza et al (2016) ¹⁵	Observational	Brazil	N = 27 70.4% male Age: ≥18 yo	<i>P. vivax</i> <i>P. falciparum</i>	CQ + PQ (7 d) AL (3 d)	2
Steury (2016) ²⁶	Experimental	Zambia	N = 96 52.1% male Age: 18 - 64yo	<i>P. falciparum</i>	AL (3 d)	2
Tun et al (2012) ³⁰	Observational	Myanmar	N = 248 64.5% male All ages: 25% >14yo (mean 27.6yo)	<i>P. falciparum</i>	AL (3 d)	2

CQ - Chloroquine; PQ - Primaquine; AS - Artesunate ; AQ - Amodiaquine ; AL - Artemether + Lumefantrine; DHA - Dihydroartemisinin; PIP - Piperaquine; ART - Artesunate; QN - Quinine ;TET - Tetracycline; MQ - Mefloquine; DOX - Doxycycline; B: Artesunate + Doxycycline or Arthemeter + Lumefantrine or Chloroquine

Table 4.2 - Characteristics of the methods used to measure patient adherence to antimalarials

Author	Assessment day	Method	Methods description	Adherence classification	Adherence estimate
Almeida et al, 2014 ¹⁷	D7	Self-reported measure	5 item self-reported questionnaire based on 4 item Morisky (Dichotomous and Likert scale)	Adherent ¹ - values > median	72.7% (DS); 63.8% (LS)
		Pill count		Adherent - >70% of pills taken	71.1%
Amponsah et al, 2015 ³¹	D3	Pill count		Fully adherent - 100% of pills taken	61.6% (AL), 45.4% (AS+AQ), 46.1% (DHA+PIP)
				Partially adherent - 70-<100% of pills taken	30.6% (AL), 25.4% (AS+AQ), 30.7% (DHA+PIP)
				Non adherent - <70% of pills taken	7.8% (AL), 29.1% (AS+AQ), 23.0% (DHA+PIP)
Asante et al, 2009 ²⁴	D2	Pill count		Not described	Adherent (three treatments) – 57.33%
Cheoy mang et al, 2015 ²⁹	D3, D7 and D14	Self-reported measure	Interview without questionnaire	Not described	92.6%
		Pill count		Not described	100%
		Biological assay	Blood Primquine concentrations	Not described	95.29%
Ferreira et al, 2014 ¹⁶	D3 (PF)	Self-reported measure	Interview with one question	Adherent – answered "yes" and 100% pills taken of CI and 70% pills taken of PQ or 70% pills taken of AL	77.8%
	D6 (PV)	Pill count			

Continuation table 2

Fogg et al, 2004 ²⁷	D3	Self-reported measure	Open questionnaire	Definitely non-adherent - tablets remaining	Not described
		Pill count		Probably non-adherent - empty or missing blister and report not following the scheme ²	88.9%
		Biological assay	Blood Lumefantrine concentrations	Probably adherent – empty or missing blister and report following the scheme ²	Not described
Fungladda et al, 1998 ²⁰	D5 (Art)	Self-reported measure	Interview	Adherent - adherent report and no tablets remaining	98.4% (ART), 71.7% (QN+TET)
	D7 (QT)	Pill count			
Lemma et al, 2011 ²¹	D3		Questionnaire	Definitely non-adherent - tablets remaining	31.7%
			Self-reported measure	Probably non-adherent - empty or missing blister and report not following the scheme ²	64.8%
			Pill count	Probably adherent - report following the scheme ² , with no vomiting	53.3%
Minzi et al, 2014 ²²	D3 (Interview and pillcount)	Self-reported measure	Interview	Definitely non-adherent - Tablets unfinished	7.4% (interview +pill count)
	D7 (biological assay)	Pill count		Probably non-adherent - empty or missing blister and wrong dose/incorrect time	85.2% (interview + pill count)
		Biological assay	Blood Lumefantrine concentrations	Probably adherent - empty or missing blister and correct dose/correct time	7.4% (interview + pill count)
				Definitely adherent - no tablets remaining and correct dose/correct time	Finished dose - 92.6% (Interview)
				Adherent - ≥ 175 ng/mL of lumefantrine	Not described

Continuation table 2

Na-bangchang et al, 1997 ²⁸	D2	Biological assay	Blood Mefloquine concentrations	Fully adherent - concentrations within or above reference interval ³	86.8%
				Partially adherent - concentrations bellow reference interval ³	11.3%
				Non-adherent - concentrations undetectable	1.9%
Osório de Castro et al, 2015 ¹⁹	D2 (PF)	Self-reported measure	Interview	Adherence - no missed doses during treatment period	90.9% (Interview - PV)
	D5 (PV)	Pill count		Adherence - quantity received as proxy of quantity consumed	75% (Interview - PF) 82.1% (Pill count - PV) 61.3% (Pill count - PF)
Qingjun et al, 1998 ²⁵	D8	Self-reported measure	Questionnaire	Not described	Adherent - 83%
Rocha, 2008 ¹⁸	D7	Clinical cure	Interview	Adherent – Report of taking the medicines as prescribed	83.3% (CQ)
				Absence of symptoms on the assessment day	50% (Pq - <i>P. vivax</i>) 100% (AL) 66.7% (PQ - <i>P. falciparum</i>) 100% (Absence of symptoms)
Saravu et al, 2018 ²³	D6	Self-reported measure Pill count	Interview	Not described	60%
Souza et al, 2016 ¹⁵	Not described	Self-reported measure	Interview with one question, Questionnaire	Adherent - no medication tablets remaining report following the scheme ²	75% (PV); 85.7% (PF)
		Pill count		Non-adherent - remaining medication tablets or stated any irregularity in adherence to the treatment regimen	25% (PV); 14.3% (PF)

Continuation table 2

Steury, 2016 ²⁶	D3 to 1 week	MEMS	Probably adherent - recorded bottle opening times according to the designated ranges ⁴ and no tablets remaining	68.8%	
			Probably non-adherent - requirement was not satisfied	31.2%	
Steury, 2016 ²⁶	D3 to 1 week	Pill count	Probably perfectly adherent - as defined by digitally recorded MEMS bottle opening occurring only during the time frames of adherence and only the required six openings with one in each time frame	16.7%	
			Definitely non-adherent - tablets remaining	Not described	
Tun et al, 2012 ³⁰	D3	Self-reported measure	Questionnaire	Probably non-adherent - no tablets remaining and report not following the scheme ²	Not described
		Pill count		Probably adherent - blister without tablets remaining or the pack is missing and report following the scheme ²	83.9%

¹ LS were determined by the sum of the percentage of each item divided by the total of the item, and in the dichotomous scales by simply adding each item. ²Following the scheme: taking all doses at the correct time on the correct day and correct amount. ³Reference interval: 1587-2572 µg/L. ⁴ Ranges: bottle opening within 1 hour of the prescribed time for the second dose (8 hours after initial dose), and a recorded bottle opening within 2 hours of the prescribed time for the next 2 days' doses (8 a.m. and 8 p.m. on each day).

Pill count was made by counting the remaining dosage forms (pill, tablets, capsules), tablets in the patient's house or in the health clinic. Questionnaire: indirect oral method to assess adherence with instrument described; Interview: indirect oral method to assess the adherence with no instrument described. Assessment day: first day of treatment as day 0 (D0).

MEMS - Medication Event Monitoring System; CQ - Chloroquine; PQ - Primaquine; AS - Artesunate ;AQ - Amodiaquine ; AL - Artemether + Lumefantrine; DHA - Dihydroartemisinin; PIP - Piperaquine; ART - Artesunate; QN - Quinine ;TET - Tetracycline; MQ - Mefloquine; B: Artesunate + Doxycycline or Artemeter + Lumefantrine or Chloroquine; PF – Plasmodium falciparum; PV – Plasmodium vivax

4.5 DISCUSSION

We reviewed a variety of methods for assessing adherence to antimalarials among patients whose infection was confirmed by parasitological examination. More than half of the studies that we considered were published in the past decade, and six (35.3%) in the last five years, suggesting that concern about adherence is growing. Irrespective of the malaria species or drug regimen, the most frequently used methods to measure adherence were pill counts and self-reports. The popularity of these methods can be attributed to their low cost³³, ease of implementation, and suitability for any therapeutic regimen.

In nine studies that used pill counts, home visits were conducted to increase follow-up^{15,17,19,21,22,24,25,27,30}. Similar to studies of chronic diseases, most of these studies defined adherence as consumption of 70% of pills^{16,17,31}. However, a limitation of pill counts is that it is impossible to confirm whether missing pills were ingested rather than lost or discarded. Furthermore, the counts provide no information on either the timing of consumption or reasons for non-adherence^{34,35}.

Self-reported methods vary in complexity. Interviews and questionnaires elucidate behavior, beliefs, attitudes toward symptoms, and the patient's understanding of the drug regimen. Reasons for non-adherence reported in the literature include forgetfulness, adverse reactions, misunderstanding of medication instructions, and the patient's belief that he or she is cured before the end of treatment^{16,20,21,27,29,31}. However, self-reported reasons for non-adherence are subject to recall bias and may not be reliable if the patient deliberately or unintentionally withholds information^{36,37}.

In the studies that we considered, MEMS caps and clinical cure were indirect methods that were always used together with another indirect method^{18,26}. MEMS caps have the potential to provide highly accurate data on medication intake and can identify "White Coat Adherence"^{38,39}, a phenomenon in which the patient improves adherence immediately prior to follow-up, giving a false impression of overall adherence⁴⁰. However, due to their high cost, the use of electronic pillboxes has been restricted primarily to clinical trials involving a single drug. This tends to limit the utility of MEMS caps to malaria monotherapy. When electronic pillboxes cannot be used, adherence can be measured via self-reports, pill counts, or biological assays, with blinding of the day of the possible follow up visit to minimize "White Coat Adherence"^{22,27}.

Clinical cure is defined as the absence of malaria symptoms six days after diagnosis¹⁸. A study in Brazil reported that although symptoms of *vivax* malaria disappeared on the second day of treatment, 22.5% of patients still had a positive smear⁴¹. This finding casts doubt on the accuracy of clinical cure as an indicator of adherence. In light of this, to reduce the risk of false positives when assessing adherence, clinical cure should be combined with laboratory confirmation.

Less than a quarter of the studies (23.5%) used direct methods that measured drug concentrations in blood^{22,27-29}, which provides a strong evidence that the patient ingested the medication^{34,42-44}. However, factors like drug interactions and variations on drug metabolism may complicate the use of direct methods. For instance, defects in the CYP 2D6 and CYP 2C8 metabolic pathways can increase the risk of therapeutic failure of primaquine⁴⁵ and modify the kinetics of chloroquine⁴⁶, respectively, obfuscating the rate of adherence. Direct methods also require specialized training and laboratory resources, and may be considered invasive by some patients. These factors tend to limit the utility of direct methods in clinical practice³⁴. Furthermore, the definition of the reference value of drug concentrations is a challenge. None of the studies that we considered utilized the same reference value. Half of the studies^{27,29} calculated the mean concentration of the adherent and non-adherent patients. As treatments for malaria are based on combined therapy in order to avoid the evolution of resistance, the assessment of adherence via biological assays should consider all of the drugs that are included in the treatment regimen.

The timing of assessment of adherence was appropriate in all of the studies that we considered. The proximity of self-report to the completion of treatment is beneficial as it tends to reduce recall problems. In studies of MEMS caps, there was no risk of memory bias since the date and time when the pill bottle was opened were recorded electronically.

We found that rates of medication uptake were classified into a wide variety of qualitative categories, which were not standardized across studies. While six of the 17 studies adopted binary classification as “adherent” or “non-adherent”¹⁵⁻²⁰, three other categorizations^{21,22,26-28,30,31} were also used in the literature. Recent studies have described adherence as a “spectrum” of behaviors ranging from refusal of treatment, to partial uptake, to precisely following the prescription⁴⁷. Until standardized categories are adopted in the literature, it will remain difficult to compare data from different studies and assess the efficacy of adherence-increasing interventions.

In our view, since any given method for measuring adherence will have limitations, it is beneficial to utilize multiple, complementary techniques. As a gold standard method is not

currently available, our recommendation is that a combination of two or three approaches be used in parallel. Since the resources available for antimalarial treatment may vary considerably among treatment sites, the best method to be applied in one setting may not necessarily be the best in another. Methods that require specialized equipment and personnel, such as biological assays and MEMS, tend to be more difficult to apply in clinical practice than in research settings, while other indirect methods can be applied in both.

We concur with a conclusion of five of the studies included in this review that tools that assess the duration, timing, and frequency of doses should be given preference when possible^{15,16,21,22,26,30}. The study that used MEMS²⁶ detected lower adherence (16.7%) than the others did. As electronic pillboxes automatically record the timing and frequency of doses, they are able to detect suboptimal adherence with high sensitivity.

Among the strengths of this review are that we searched eight databases and the grey literature, with no restrictions on language, publication date, or drug regimen and only included studies with confirmed parasitological diagnosis and quantitative data adherence rates. The limitations include the lack of information about the instruments used for self-reports, and uncertainty about medication intake based on pill counts and the cut-off value for biological assays. Another potential weakness of this review is that we did not request unpublished data from the authors of the eligible studies.

Future studies about adherence to antimalarial treatment should describe their methods in sufficient detail that they can be replicated and utilize standardized categories of adherence to facilitate comparisons and the development of new tools to assess adherence. Self-reports should measure whether the patient was able to take the medications as prescribed, and the question should be repeated several times during follow-up to test for consistency in the patient's responses. Further, self-reports should assess if the patient had missed a dose or experienced adverse events, as these data can be used to improve future therapies. Studies designed to determine a range of cut-off value to assess drug metabolism should also be performed. It is important to consider that using methods developed for chronic diseases may not be suitable for an acute disease such as malaria, since the consequences of non-adherence are different. In antimalarial treatment, suboptimal medication uptake can cause relapses, severe malaria, death, development of antimalarial resistance, and spread of the disease^{2,4,8,48}.

4.6 CONCLUSIONS

Indirect methods for assessing adherence to antimalarial treatment have been used more frequently than direct ones and seem to be the most practical, irrespective of the malaria species or therapeutic scheme. In our view, the best approach for measuring treatment uptake is a combination of methods that evaluate different aspects of pill ingestion and are feasible given local resources. In clinical practice, self-reports can be combined with pill counts, whereas in research settings biological assays can be utilized alongside self-reports. Our review underscores the importance of developing and validating methods for assessing adherence to antimalarial treatment, including the causes of non-adherence, as it is a fundamental tool for improving the efficacy of therapy and control.

Abbreviations.

AS: Artesunate; AQ: Amodiaquine; AL: Artemether + Lumefantrine; AM: Arthemeter; MQ: Mefloquine; ART: Artesunate; AM: Amodioquine; CQ: Chloroquine; DHA: Dihydroartemisinin; DOX: Doxycycline; G6PD: Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase; DOT: Directly Observed Therapy; MEMS: Medication Event Monitoring System; MINORS: Methodological Index for Non-randomized Studies; PIP: Piperaquine; PQ: primaquine; PF: *Plasmodium falciparum*; PV: *Plasmodium vivax*; QN: Quinine; TET - Tetracycline; WHO: World Health Organization.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate. Not applicable.

Consent for publication. Not applicable.

Availability of data and materials. The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article and its additional file.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This work is part of HFPS' MSc research supported by the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001*" (Brazil) fellowship. CTDR (312877/2013-7) and PB (307282/2017-1) are supported by CNPq, Brazil, through a Productivity Research Fellowship and CTDR (E-26/202.921/2018) and PB (E-

26/202.862/2018) are “*Cientistas do Nosso Estado*” recognized by the Faperj. The *Laboratório de Pesquisa em Malária, IOC, Fiocruz* is a National Institutes of Science & Technology (INCT) associated Laboratory. The work received partial support from the *Secretaria de Vigilância em Saúde*, Ministry of Health, Brazil, through a Global Fund project (TED/FNS-49/2018), and from the CNPq-Faperj/Pronex (E-26/010.001268/2016), Brazil.

Authors' contributions. LS, PB, and HF conceived and designed the review. HF developed the search strategy. HF, LD, and RS conducted the review and synthesized the findings. HF conducted the analysis and wrote the first draft of the manuscript. PB, LD, PB, RS, and CTDR revised and edited the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

HFPS is grateful to the *Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas* of the *Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) of Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)* and *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)* for the MS fellowship. The authors are grateful to Trevon Fuller for the English review and suggestions for the improvement of the work.

4.7 REFERENCES

1. World Health Organization. World malaria report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. World Health Organization, Global Malaria Programme. Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva: World Health Organization; 2015.
3. Banek K, Lalani M, Staedke SG, Chandramohan D. Adherence to artemisinin-based combination therapy for the treatment of malaria: a systematic review of the evidence. *Malar J.* 2014;13:7.
4. 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.* 2003;8(6):518–24.
5. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.

6. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Spilker B, Cramer JA, organizadores. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 387–92.
7. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016;351(4):387–99.
8. Bruxvoort K, Goodman C, Kachur SP, Schellenberg D. How Patients Take Malaria Treatment: A Systematic Review of the Literature on Adherence to Antimalarial Drugs. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 20 de maio de 2018];9(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3896377/>
9. Yakasai AM, Hamza M, Dalhat MM, Bello M, Gadanya MA, Yaqub ZM, et al. Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Med*. 2015.
10. Yeung S, White NJ. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Tropical Medicine & International Health*. 2005;10(2):121–38.
11. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 16 de abril de 2018];4(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320440/>
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
13. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ Journal of Surgery*. 2003;73(9):712–6.
14. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0* [updated March 2011]. [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 16 de abril de 2018]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
15. Souza TG de, Reiners AAO, Azevedo RC de S, Fontes CJF, Ferreira RG, Do Carmo PU. Malaria knowledge and treatment adherence in a Brazilian Amazon community. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(11):1258–64.
16. Ferreira RG, Azevedo RC de S, Reiners AAO, Souza TG de, Fontes CJF. Adesão ao tratamento da malária e fatores contribuintes. *Rev Eletr Enf*. 2014;16(1):35–43.
17. Almeida ED, Rodrigues LCS, Vieira JLF. Estimates of adherence to treatment of vivax malaria. *Malar J*. 2014;13:321.

18. Rocha M de NA. Adesão Ao Tratamento da Malária: Um Estudo em Comunidades do Entorno da Usina Hidrelétrica de Tucuruí - Pará [Doutorado]. Universidade Federal do Pará; 2008.
19. Osorio-de-Castro CGS, Suárez-Mutis MC, Miranda ES, Luz TCB. Dispensing and determinants of non-adherence to treatment for non complicated malaria caused by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in high-risk municipalities in the Brazilian Amazon. *Malar J.* 2015;14(1):471.
20. Fungladda W, Honrado ER, Thimasarn K, Kitayaporn D, Karbwang J, Kamolratanakul P, et al. Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Bull World Health Organ.* 1998;76(Suppl 1):59–66.
21. Lemma H, Löfgren C, San Sebastian M. Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine among uncomplicated *Plasmodium falciparum* patients in the Tigray Region, Ethiopia. *Malar J.* 2011;10(1):349.
22. Minzi O, Maige S, Sasi P, Ngasala B. Adherence to artemether-lumefantrine drug combination: a rural community experience six years after change of malaria treatment policy in Tanzania. *Malar J.* 2014;13(1):267.
23. Saravu K, Tellapragada C, Kulavalli S, Xavier W, Umakanth S, Brahmarouphu G, et al. A pilot randomized controlled trial to compare the effectiveness of two 14-day primaquine regimens for the radical cure of vivax malaria in South India. *Malar J.* 2018;17(1):321.
24. Asante KP, Owusu R, Dosoo D, Awini E, Adjei G, Amenga Etego S, et al. Adherence to Artesunate-Amodiaquine Therapy for Uncomplicated Malaria in Rural Ghana: A Randomised Trial of Supervised versus Unsupervised Drug Administration. *Journal of Tropical Medicine.* 2009;2009:1–7.
25. Qingjun L, Hay A, Shires S, Navaratnam V. The effect of drug packaging on patients' compliance with treatment for *Plasmodium vivax* malaria in China. 1998;76:7.
26. Steury EE. Mobile Phone Short Message Service to Improve Malaria Pharmacoadherence in Zambia: SMS to Improve Malaria Pharmacoadherence. *Journal of Nursing Scholarship.* 2016;48(4):354–61.
27. Fogg C, Bajunirwe F, Piola P, Biraro S, Checchi F, Kiguli J, et al. Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2004;71(5):525–30.

28. Na-Bangchang K, Congpuong K, Sirichaisinthop J, Suprakorb K, Karbwang J. Compliance with a 2 day course of artemether-mefloquine in an area of highly multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;43(6):639–42.
29. Cheoyman A, Ruenweerayut R, Muhamad P, Rungsirunrat K, Na-Bangchang K. Patients' adherence and clinical effectiveness of a 14-day course of primaquine when given with a 3-day chloroquine in patients with *Plasmodium vivax* at the Thai–Myanmar border. *Acta Tropica*. 2015;152:151–6.
30. Tun ZW, Lin Z, Wai K, Lin K, Oung MT, Kyaw TT. Adherence to the recommended regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Myanmar. *The Myanmar Health Sciences Research Journal*. 2012;24(1):48–53.
31. Amponsah AO, Vosper H, Marfo AFA. Patient Related Factors Affecting Adherence to Antimalarial Medication in an Urban Estate in Ghana. *Malaria Research and Treatment*. 2015;2015:1–8.
32. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74.
33. Gabarró MB. El cumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España*. 1999;1:97–106.
34. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–12.
35. Krousel-wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Current Opinion in Cardiology*. 2004;19(4):357–62.
36. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The Concordance of Self-Report With Other Measures of Medication Adherence: A Summary of the Literature. *Medical Care*. 2004;42(7):649–52.
37. Cook CL, Wade WE, Martin BC, Perri M. Concordance Among Three Self-Reported Measures of Medication Adherence and Pharmacy Refill Records. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2005;45(2):151–9.
38. Schwed A, Fallab C-L, Burnier M, Waeber B, Kappenberger L, Burnand B, et al. Electronic Monitoring of Compliance to Lipid-Lowering Therapy in Clinical Practice. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;39(4):402–9.
39. Ailinger RL, Black PL, Lima-Garcia N. Use of Electronic Monitoring in Clinical Nursing Research. *Clin Nurs Res*. 2008;17(2):89–97.

40. Cramer JA. Compliance Declines Between Clinic Visits. *Arch Intern Med.* 1990;150(7):1509.
41. Abdon NP, Pinto AY das N, Silva R do SU das, Souza JM de. Avaliação da resposta aos esquemas de tratamento reduzidos para malária vivax. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2001;34(4):343–8.
42. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol.* 2010;5(3):313–26.
43. Bemt BJ van den, Zwikker HE, Ende CH van den. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2012;8(4):337–51.
44. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics.* 1999;21(6):1074–90.
45. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6–13.
46. Kim K-A, Park J-Y, Lee J-S, Lim S. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res.* 2003;26(8):631–7.
47. Julius RJ, Novitsky MAJ, Dubin WR. Medication Adherence: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice. *Journal of Psychiatric Practice®.* 2009;15(1):34.
48. Siddiqui MR, Willis A, Bil K, Singh J, Mukomena Sompwe E, Ariti C. Adherence to Artemisinin Combination Therapy for the treatment of uncomplicated malaria in the Democratic Republic of the Congo. *F1000Res.* 2015;4.

Additional File 1. Search strategy according to database.

Database	Search Strategy
Medline	(((((anti malarials[MeSH Terms]) OR anti malarials[Title/Abstract])) AND (((("malaria"[MeSH Terms]) OR "malaria"[Title])) AND ((drug therapy[MeSH Terms]) OR treat*[Title]))) AND (((((((adherence, medication[MeSH Terms]) OR adherence, patient[MeSH Terms]) OR compliance, medication[MeSH Terms]) OR compliance, patient[MeSH Terms]) OR non adherence, medication[MeSH Terms]) OR non adherence, patient[MeSH Terms]) OR non compliance, medication[MeSH Terms]) OR non compliance, patient[MeSH Terms])) OR adherence[Title])) AND "humans"
WOS	((TOPIC: (malaria) OR TITLE: (malaria)) AND (TITLE: (treat\$) OR TOPIC: (therapy) OR TOPIC: (drug therapy))) AND (TOPIC: (adherence patient) OR TOPIC: (adherence medication) OR TOPIC: (patient compliance) OR TOPIC: (medication compliance) OR TITLE: (adherence) OR TITLE: (compliance))
Embase	('malaria'/de OR 'malaria':ti) AND ('therapy'/de OR 'therapy':ti OR 'drug therapy'/de OR 'drug therapy':ti) AND ('patient compliance'/de OR 'patient compliance':ti OR 'medication compliance'/de OR 'medication compliance':ti OR 'adherence':ti) AND ('human'/exp OR human)
Scopus	(KEY ("malaria") OR TITLE ("malaria")) AND (KEY ("adherence, medication") OR KEY ("adherence, patient") OR KEY ("compliance, medication") OR KEY ("compliance, patient") OR TITLE ("adherence, patient") OR TITLE ("adherence, medication") OR TITLE ("compliance, patient") OR TITLE ("compliance, medication") OR TITLE ("compliance") OR TITLE ("adherence"))
Lilacs	(((((mh:(malaria)) OR (ti:(malaria)))) AND ((mh:(therapy)) OR (ti:(treatment)))) OR (mh:(antimalarials)) OR (ti:(antimalarials))) AND ((mh:(medication adherence)) OR (mh:(patient compliance)) OR (ti:(patient compliance)) OR (ti:(medication adherence)) OR (ti:(adherence)) OR (ti:(compliance)) OR (mh:(non adherence, patient)) OR (mh:(non compliance, patient))))
Scholar	allintitle: malaria treatment adherence OR compliance
Cochrane	((("malaria"):ti,ab,kw AND ("treatment":ti,ab,kw or "therapy":ti,ab,kw)) OR ("antimalarial":ti,ab,kw)) AND ((adherence, medication:ti,ab,kw or adherence, patient:ti,ab,kw or compliance, patient:ti,ab,kw or compliance, medication:ti,ab,kw or "adherence":ti) or ("compliance":ti))
GreyNet	Malaria adherence Malaria compliance

5 CONCLUSÕES

- Nesta revisão foi possível resgatar na literatura 17 estudos sobre avaliação da adesão ao tratamento da malária que utilizam métodos indiretos como contagem manual de medicamentos, auto relato, MEMS e cura clínica e métodos diretos como a dosagem do fármaco no plasma.
- Os métodos indiretos foram os mais utilizados, o que pode ser justificado pela facilidade e custos de aplicação. A combinação de métodos foi utilizada na maioria dos estudos, sendo a contagem manual e métodos de auto-retrato os mais frequentemente descritos.
- As estimativas de adesão variaram de acordo com o tratamento e método de avaliação utilizados. Os esquemas para malária *vivax* apresentam uma estimativa de adesão maior. A comparação da adesão entre os métodos utilizados é dificultada por lacunas na descrição dos instrumentos utilizados, bem como pela falta de padronização nos parâmetros de categorização da adesão tais como a descrição das perguntas utilizadas no auto relato, a quantidade de pílulas remanescentes e o valor de referência para a dosagem plasmática.
- Métodos devem ser aprimorados considerando estas lacunas, bem como sua aplicação às mais diversas populações expostas a malária, inclusive as que estão localizadas em áreas remotas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDON, N. P. et al. Avaliação da resposta aos esquemas de tratamento reduzidos para malária vivax. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 4, p. 343–348, 2001.

ABRAHAM, C.; CLIFT, S.; GRABOWSKI, P. Cognitive predictors of adherence to malaria prophylaxis regimens on return from a malarious region: a prospective study. **Social Science & Medicine** (1982), v. 48, n. 11, p. 1641–1654, jun. 1999.

AILINGER, R. L.; BLACK, P. L.; LIMA-GARCIA, N. Use of Electronic Monitoring in Clinical Nursing Research. **Clinical nursing research**, v. 17, n. 2, p. 89–97, 2008.

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

AMPONSAH, A. O.; VOSPER, H.; MARFO, A. F. A. Patient Related Factors Affecting Adherence to Antimalarial Medication in an Urban Estate in Ghana. **Malaria Research and Treatment**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

ASANTE, K. P. et al. Adherence to Artesunate-Amodiaquine Therapy for Uncomplicated Malaria in Rural Ghana: A Randomised Trial of Supervised versus Unsupervised Drug Administration. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2009, p. 1–7, 2009.

BANEK, K. et al. Adherence to artemisinin-based combination therapy for the treatment of malaria: a systematic review of the evidence. **Malaria Journal**, v. 13, p. 7, 2014.

BASTIAN, H.; GLASZIOU, P.; CHALMERS, I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? **PLoS medicine**, v. 7, n. 9, p. e1000326, 2010.

BASU, S. et al. Improving the assessment of medication adherence: Challenges and considerations with a focus on low-resource settings. **Tzu Chi Medical Journal**, v. 31, n. 2, p. 73, 2019.

BEMT, B. J. VAN DEN; ZWIKKER, H. E.; ENDE, C. H. VAN DEN. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 8, n. 4, p. 337–351, 2012.

BRASIL, P. et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 10, p. e1038–e1046, 1 out. 2017.

BRAWLEY, L. R.; CULOS-REED, S. N. Studying adherence to therapeutic regimens: overview, theories, recommendations. **Controlled Clinical Trials**, v. 21, n. 5 Suppl, p. 156S–63S, 2000.

BROWN, M. T. et al. Medication Adherence: Truth and Consequences. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 351, n. 4, p. 387–399, 2016.

BROWN, M. T.; BUSSELL, J. K. Medication Adherence: WHO Cares? **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 4, p. 304–314, 2011.

BRUXVOORT, K. et al. How Patients Take Malaria Treatment: A Systematic Review of the Literature on Adherence to Antimalarial Drugs. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, 2014.

CHEOYMANG, A. et al. Patients' adherence and clinical effectiveness of a 14-day course of primaquine when given with a 3-day chloroquine in patients with *Plasmodium vivax* at the Thai–Myanmar border. **Acta Tropica**, v. 152, p. 151–156, 2015.

CHOO, P. W. et al. Validation of Patient Reports, Automated Pharmacy Records, and Pill Counts With Electronic Monitoring of Adherence to Antihypertensive Therapy. **Medical Care**, v. 37, n. 9, p. 846, 1999.

COOK, C. L. et al. Concordance Among Three Self-Reported Measures of Medication Adherence and Pharmacy Refill Records. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 45, n. 2, p. 151–159, 2005.

COSTA, A. P. **Vigilância da malária na região extra-Amazônica: descrição epidemiológica e clínico-laboratorial dos casos atendidos em uma unidade sentinela.** Dissertação (Mestrado)—Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2009.

COX-SINGH, J.; SINGH, B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? **Trends in parasitology**, v. 24, n. 9, p. 406–410, set. 2008.

CRAMER, J. Identifying and improving compliance patterns. In: SPILKER, B.; CRAMER, J. A. (Eds.). . **Patient compliance in medical practice and clinical trials.** New York: Raven Press, 1991. p. 387–392.

CRAMER, J. A. Compliance Declines Between Clinic Visits. **Archives of Internal Medicine**, v. 150, n. 7, p. 1509, 1990.

DE ACHAVAL, S.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **International journal of clinical rheumatology**, v. 5, n. 3, p. 313–326, 2010.

DEANE, L. M.; DEANE, L. M. Simian malaria in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 87, p. 1–20, 1992.

DUARTE, E. C.; GYORKOS, T. W. Self-reported compliance with last malaria treatment and occurrence of malaria during follow-up in a Brazilian Amazon population. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, v. 8, n. 6, p. 518–524, 2003.

DUNBAR, J. Adherence measures and their utility. **Controlled Clinical Trials**, v. 5, n. 4, p. 515–521, 1984.

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

FERREIRA, R. G. et al. Adesão ao tratamento da malária e fatores contribuintes. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 16, n. 1, p. 35–43, 2014.

FOGG, C. et al. Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Uganda. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, n. 5, p. 525–530, 2004.

FUNGLADDA, W. et al. Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 76, n. Suppl 1, p. 59–66, 1998.

GABARRÓ, M. B. El cumplimiento terapéutico. **Pharmaceutical Care España**, v. 1, p. 97–106, 1999.

GARBER, M. C. et al. The Concordance of Self-Report With Other Measures of Medication Adherence: A Summary of the Literature. **Medical Care**, v. 42, n. 7, p. 649–652, 2004.

GELLAD, W. F. et al. The myths of medication adherence. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 12, p. 1437–1441, 2017.

GILLES, H. M. The malaria parasites. In: GILLES, H. M.; WARRELL, D. A. (Eds.). . **Essential malariology**. 3. ed ed. London: Arnold, 1993.

GUEIRARD, P. et al. Development of the malaria parasite in the skin of the mammalian host. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 43, p. 18640–18645, 26 out. 2010.

HARINASUTA, T.; BUNNANG, D. The clinical features of malaria. In: WERNSDORFER, W. H.; MCGREGOR, I. (Eds.). . **Malaria: principles and practice of malariology**. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 1988. p. 709–734.

HAWKING, F. The clock of the malaria parasite. **Scientific American**, v. 222, n. 6, p. 123–131, jun. 1970.

HAYNES, R. B. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. **Johns Hopkins University Press**, 1979.

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

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 [updated March 2011]**. [s.l.] The Cochrane Collaboration, 2011.

HOFFMAN, S. L. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria. **The Medical Clinics of North America**, v. 76, n. 6, p. 1327–1355, nov. 1992.

HOFFMAN, S. L.; CAMPBELL, C. C.; WHITE, N. J. Malaria. In: GUERRANT, R. L.; WALKER, D. H.; WELLER, P. F. (Eds.). . **Tropical infectious diseases: principles, pathogens & practice**. 2nd ed ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p. 1024–1062.

INGELMAN-SUNDBERG, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 5, n. 1, p. 6–13, 2005.

JIMMY, B.; JOSE, J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. **Oman Medical Journal**, v. 26, n. 3, p. 155–159, 2011.

JULIUS, R. J.; NOVITSKY, M. A. J.; DUBIN, W. R. Medication Adherence: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice. **Journal of Psychiatric Practice®**, v. 15, n. 1, p. 34, 2009.

KHANTIKUL, N. et al. Adherence to Antimalarial Drug Therapy among Vivax Malaria Patients in Northern Thailand. **Journal of Health, Population, and Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 4–13, 2009.

KIM, K.-A. et al. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. **Archives of Pharmacal Research**, v. 26, n. 8, p. 631–637, 2003.

KROTOSKI, W. A. Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 1, p. 1–11, 1985.

KROUSEL-WOOD, M. et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. **Current Opinion in Cardiology**, v. 19, n. 4, p. 357–362, 2004.

LACERDA, M. V. G. **Manifestações Clínicas E Patogênese Da Plaquetopenia Na Malária**. Tese [Doutorado]—Brasília: Universidade de Brasília, Medicina Tropical, 2007.

LACERDA, M. V. G. et al. Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 3, p. 215–228, 17 jan. 2019.

LADDA, R.; AIKAWA, M.; SPRINZ, H. Penetration of erythrocytes by merozoites of mammalian and avian malarial parasites. **Journal of Parasitology**, v. 55, n. 3, p. 633–44, 1969.

LAM, W. Y.; FRESCO, P. Medication Adherence Measures: An Overview. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–12, 2015.

LEMMA, H.; LÖFGREN, C.; SAN SEBASTIAN, M. Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine among uncomplicated *Plasmodium falciparum* patients in the Tigray Region, Ethiopia. **Malaria Journal**, v. 10, n. 1, p. 349, 2011.

LLANOS-CUENTAS, A. et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. **The Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1049–1058, 2014.

MEDICINE FOR MALARIA VENTURE. Adherence to antimalarial treatments in the real world – does it really matter? **Africa Health**, 2015.

MILLER, L. H. Malaria. In: WARREN, K. S.; MAHMOUD, A. A. F. (Eds.). . **Tropical and geographical medicine**. New York: McGraw-Hill, 1984. p. 223–239.

MILLER, N. H. et al. The Multilevel Compliance Challenge: Recommendations for a Call to Action: A Statement for Healthcare Professionals. **Circulation**, v. 95, n. 4, p. 1085–1090, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Tratamento da Malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL); SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil**. Brasília: MS, 2010.

MINZI, O. et al. Adherence to artemether-lumefantrine drug combination: a rural community experience six years after change of malaria treatment policy in Tanzania. **Malaria Journal**, v. 13, n. 1, p. 267, 2014.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, 2015.

MOORE, M. A. Drugs that interrupt the renin-angiotensin system should be among the preferred initial drugs to treat hypertension. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 5, n. 2, p. 137–144, 2003.

MORISKY, D. E. et al. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 348–354, maio 2008.

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

MOULDING, T.; ONSTAD, G. D.; SBARBARO, J. A. Supervision of outpatient drug therapy with the medication monitor. v. 73, p. 559–564, 1970.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **BMJ : British Medical Journal**, v. 309, n. 6954, p. 597–599, 1994.

NA-BANGCHANG, K. et al. Compliance with a 2 day course of artemether-mefloquine in an area of highly multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, n. 6, p. 639–642, 1997.

NORELL, S. E.; GRANSTRÖM, P.-A.; WASSEN, R. A medication monitor and fluorescein technique designed to study medication behaviour. **Acta Ophthalmologica**, v. 58, n. 3, p. 459–467, 1980.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Guidelines for the Treatment of Malaria**. Geneva: WHO, 2015.

OSLER, W. The diagnosis of malarial fever. **The Medical News**, v. 70, p. 289–292, 1897.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. et al. Dispensing and determinants of non-adherence to treatment for non complicated malaria caused by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in high-risk municipalities in the Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, v. 14, n. 1, p. 471, 2015.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487–497, 2005.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report on the Situation of Malaria in the Americas – 2017**. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update: Malaria in the Americas. 18 november 2019**. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2019.

PANDOLFI, P. P. et al. Targeted disruption of the housekeeping gene encoding glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD): G6PD is dispensable for pentose synthesis but essential for defense against oxidative stress. **The EMBO Journal**, v. 14, n. 21, p. 5209–5215, 1 nov. 1995.

PEDRO, R. S. et al. Plasmodium vivax malaria relapses at a travel medicine centre in Rio de Janeiro, a non-endemic area in Brazil. **Malaria Journal**, v. 11, p. 245, 2012.

PIERIN, A. M. G.; STRELEC, M. A. A. M.; MION JR, D. O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento. In: PIERIN, A. M. G. (Ed.). . **Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar**. Barueri: Manole, 2004. p. 275–289.

PRUDÊNCIO, M.; RODRIGUEZ, A.; MOTA, M. M. The silent path to thousands of merozoites: the *Plasmodium* liver stage. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, n. 11, p. 849–856, nov. 2006.

QINGJUN, L. et al. The effect of drug packaging on patients' compliance with treatment for Plasmodium vivax malaria in China. v. 76, p. 7, 1998.

RAND, C. S. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. **The American Journal of Cardiology**, v. 72, n. 10, p. 68D-74D, 1993.

REY, L. Os Plasmódios e a Malária: II. A Doença. In: REY, L. (Ed.). . **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 222–248.

ROCHA, M. DE N. A. **Adesão Ao Tratamento da Malária: Um Estudo em Comunidades do Entorno da Usina Hidrelétrica de Tucuruí - Pará**. Doutorado—[s.l.] Universidade Federal do Pará, 2008.

SARAVU, K. et al. A pilot randomized controlled trial to compare the effectiveness of two 14-day primaquine regimens for the radical cure of vivax malaria in South India. **Malaria Journal**, v. 17, n. 1, p. 321, 2018.

SCHWARTZ, I. K. Prevention of malaria. **Infectious disease clinics of North America**, v. 6, n. 2, p. 313–331, jun. 1992.

SCHWED, A. et al. Electronic Monitoring of Compliance to Lipid-Lowering Therapy in Clinical Practice. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 39, n. 4, p. 402–409, 1999.

SIDDIQUI, M. R. et al. Adherence to Artemisinin Combination Therapy for the treatment of uncomplicated malaria in the Democratic Republic of the Congo. **F1000Research**, v. 4, 8 abr. 2015.

SIVEP-MALÁRIA E SINAN/SVS/MS. **Mapa de Risco Malária 2018**. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/31/Mapa-de-risco-da-mal-ria-por-munic--pio-de-infec---o-Brasil-2018-.pdf>>. Acesso em: 19 fev. 2020.

SLIM, K. et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. **ANZ Journal of Surgery**, v. 73, n. 9, p. 712–716, 2003.

SOUZA, T. G. DE et al. Malaria knowledge and treatment adherence in a Brazilian Amazon community. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 11, p. 1258–1264, 2016.

STEINER, J. F.; EARNEST, M. A. The language of medication-taking. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, n. 11, p. 926–930, 2000.

STEINER, J. F.; PROCHAZKA, A. V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 50, n. 1, p. 105–116, 1997.

STEURY, E. E. Mobile Phone Short Message Service to Improve Malaria Pharmacoadherence in Zambia: SMS to Improve Malaria Pharmacoadherence. **Journal of Nursing Scholarship**, v. 48, n. 4, p. 354–361, 2016.

TA, T. H. et al. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. **Malaria Journal**, v. 13, p. 68, 2014.

TARLOV, A. R. Primaquine Sensitivity: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: An Inborn Error of Metabolism of Medical and Biological Significance. **Archives of Internal Medicine**, v. 109, n. 2, p. 209, 1 fev. 1962.

TRACY, J. W.; WEBSTER, L. T. Fármacos usados na quimioterapia das infecções por protozoários: Malária. In: LAURENCE, L. B.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). . **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 11. ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 2005. p. 803–822.

TUN, Z. W. et al. Adherence to the recommended regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated falciparum malaria in Myanmar. **The Myanmar Health Sciences Research Journal**, v. 24, n. 1, p. 48–53, 2012.

VINETZ, J. M. et al. Quimioterapia das doenças microbianas: Quimioterapia da malária. In: BRUNTON, L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Eds.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2012.

WETZELS, G. E. C. et al. Electronic Monitoring of Adherence as a Tool to Improve Blood Pressure Control A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Hypertension**, v. 20, n. 2, p. 119–125, 2007.

WHITE, N. J.; PONGTAVORNPINYO, W. The de novo selection of drug-resistant malaria parasites. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 270, n. 1514, p. 545–554, 7 mar. 2003.

WINKLER, A. et al. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. **Swiss Medical Weekly**, v. 132, n. 27–28, p. 379–385, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010**. Geneva: World Health Organization, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2019**. Geneva: World Health Organization, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; GLOBAL MALARIA PROGRAMME. **Guidelines for the Treatment of Malaria**. Geneva: World Health Organization, 2015.

YAKASAI, A. M. et al. Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2015, 2015.

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

YEUNG, S.; WHITE, N. J. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. **Tropical Medicine & International Health**, v. 10, n. 2, p. 121–138, 2005.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DA MALÁRIA

Avaliadora: _____ Data de coleta: / /2019. ID: ____

I. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: _____
Autores: _____ (Vancouver)
Revista: _____ (NLM Title Abbreviation/ Pubmed)
Ano de publicação: _____ Idioma de publicação: _____
Instituição financiadora: _____

II. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO *(Retirar estas informações da seção métodos)*

Desenho do estudo: (1) observacional (2) experimental
Se observacional: (1) seccional (2) coorte (3) caso-controle (4) relato de caso (5) série de casos
Temporalidade do estudo: (1) prospectivo (2) retrospectivo
Número total de pacientes avaliados: _____
Se for comparativo: grupo 1 ____; grupo 2 ____; grupo 3 ____; grupo 4 ____
Período do estudo: _____ (mês, ano)
Local do estudo: _____ (país)
CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO:
Faixa etária: média ____ ou mediana ____ ou min ____ máx ____ ou

_____ % > _____ anos ou

_____ % de _____ a _____ anos

Faixa etária 2: (*grupo 2, caso haja*): média ____ ou mediana ____ ou min ____ máx ____ ou

_____ % > _____ anos ou

_____ % de _____ a _____ anos

Faixa etária 3 (*grupo 3, caso haja*): média ____ ou mediana ____ ou min ____ máx ____ ou

_____ % > _____ anos ou

_____ % de _____ a _____ anos

Faixa etária 4 (*grupo 4, caso haja*): média ____ ou mediana ____ ou min ____ máx ____ ou

_____ % > _____ anos ou

_____ % de _____ a _____ anos

Sexo 1 (*Calcular as % faltantes somente quando o autor fornecer o N absoluto*)

_____ % (F) _____ % (M) Sem informação ()

Sexo 2 (*grupo 2, caso haja mais grupos*)

_____ % (F) _____ % (M) Sem informação ()

Sexo 3 (*grupo 3, caso haja mais grupos*)

_____ % (F) _____ % (M) Sem informação ()

Sexo 4 (*grupo 4, caso haja mais grupos*)

_____ % (F) _____ % (M) Sem informação ()

Gestantes? () sim () não () Sem informação

Instituição de saúde: **s/n** Pública **s/n** Privada **s/n** Sem informação

Espécie (s) responsável (is) pela infecção: *vivax* **s/n** *falci-parum* **s/n** *ovale* **s/n** *malariae* **s/n** mista
(v+f) **s/n**

TRATAMENTO:

Esquema prescrito (*descrever os tratamentos prescritos somente com o nome dos medicamentos, e a duração total em dias*)

Tratamento 1: _____

Duração do tratamento 1: ____ Forma farmacêutica: (1) blister ou (2) co-blistar [opcional]

Tratamento 2: _____

Duração do tratamento 2: ____ Forma farmacêutica: (1) blister ou (2) co-blistar [opcional]

Tratamento 3: _____

Duração do tratamento 3: ____ Forma farmacêutica: (1) blister ou (2) co-blistar [opcional]

Tratamento 4: _____

Duração do tratamento 4: ____ Forma farmacêutica: (1) blister ou (2) co-blistar [opcional]

Tratamento 5: _____

Duração do tratamento 6: ____ Forma farmacêutica: (1) blister ou (2) co-blistar [opcional]

Tratamento 6: _____

Duração do tratamento 6: ____ Forma farmacêutica: (1) blister ou (2) co-blistar [opcional]

MÉTODO (S) PARA AVALIAR ADESÃO (*No caso de questionário, descrever se é entrevista ou auto preenchido. Para descrever o método. P ex: morisky; morisky modificado; plasma; urina; dosagem de marcadores, especificando o marcador; etc*)

Quantos métodos foram utilizados: () 1 () 2 () 3 ()+3

Método^a 1: _____

Descrição do método 1: _____

Método^a 2: _____

Descrição do método 2: _____

Método^a 3: _____

Descrição do método 3: _____

Método^a 4: _____

Descrição do método 4: _____

[1. Questionário; 2. Contagem de medicamentos; 3. Pillbox; 4. Dosagem em material biológico; 5. Outro]

AVALIAÇÃO DA ADESÃO (*Considerar o D0 como o primeiro dia de tratamento*)

Dia da avaliação da adesão: _____ ou

_____ a _____ ou

CLASSIFICAÇÃO DA ADESÃO (Classificar a adesão de acordo com os critérios dos estudos. P ex: aderiu, provavelmente aderiu, não aderiu. Descrever sucintamente o critério. P ex: acima de 80%, entre 80% e 60%, x medicamentos restantes, etc.)

Classificação 1: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 2: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 3: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 4: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 5: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 6: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 7: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 8: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 9: _____ Critério: _____ Método^a: _____
 Classificação 10: _____ Critério: _____ Método^a: _____

^a[1. Questionário; 2. Contagem de medicamentos; 3. Pillbox; 4. Dosagem em material biológico; 5. Outro]

III. RESULTADOS (Extrair estes dados da seção resultados)

Estimativas da adesão (preencher a medida com as classificações de cada estudo, com suas respectivas estimativas e método (s), podendo ser uma única medida para todos os métodos. A estimativa deve ser referente ao tratamento completo. Em ensaios clínicos, extrair os dados dos grupos NDOT ou do grupo controle em estudos que visem em melhorar a adesão. Quando o estudo separar por espécie, relacionar aos tratamentos citados; quando separar por idade, calcular a estimativa para a faixa etária de interesse)

Medida 1: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 2: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 3: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 4: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 5: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 6: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 7: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 8: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 9: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____
 Medida 10: _____ % IC _____ Método: _____ TTo: _____

IV. OBSERVAÇÕES *(Extrair da seção discussão sucintamente. Fatores para não adesão/adesão; comentários do autor sobre as estimativas de adesão encontradas; limitações; métodos para melhorar a adesão)*

Fatores para não adesão: _____

Comentários do autor sobre as estimativas de adesão: _____

Limitações: _____

Métodos para melhorar adesão: _____

Outros: _____

APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

Malaria Journal

Methods used to Assess Patient Adherence to Antimalarial Treatment: a Systematic Review

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:		
Full Title:	Methods used to Assess Patient Adherence to Antimalarial Treatment: a Systematic Review	
Article Type:	Review	
Funding Information:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (BR) (001)	Ms Heloísa Ferreira Pinto Santos
	Faperj (E-26/202.862/2018)	PhD Patricia Brasil
	CNPO (307282/2017-1)	PhD Patricia Brasil
	Faperj (E-26/202.921/2018)	PhD Claudio Daniel-Ribeiro
	CNPO (312877/2013-7)	PhD Claudio Daniel-Ribeiro
	Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministry of Health, Brazil (TED/FNS-49/2018)	PhD Claudio Daniel-Ribeiro
	CNPq-Faperj/Pronex (E-26/010.001268/2016)	PhD Claudio Daniel-Ribeiro
Abstract:	<p>Background . Malaria is a curable disease for which early diagnosis and treatment are the principal control tools. Non-adherence to malaria treatment can cause treatment failure, development of antimalarial resistance, introduction or resurgence of malaria in non-endemic areas, and increased healthcare costs. The literature describes several methods to assess adherence to treatment, both direct and indirect, but no gold standard exists. The main purpose of this review is to systematize the methods used to assess patient adherence to malaria treatment in previous publications.</p> <p>Methods . A systematic review was performed, in accordance with the PRISMA statement, of the following databases: LILACS, EMBASE, PUBMED, COCHRANE, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, and OPENGREY, through November 2018. References of the included studies and from other reviews were also screened. Inclusion criteria of the study were reporting assessment of the patient's adherence to antimalarials in individuals with laboratory diagnosis of malaria, the description of antimalarials prescribed, and adherence estimates.</p> <p>Results . Seventeen studies were included in this review. Most</p>	

	<p>of them (76.5%) assessed adherence to falciparum malaria treatment. Thirteen studies (76.5%) used a combination of methods; the vast majority (94.1%) utilized indirect methods. The methods described were pill counts, self-reports, biological assays, use of electronic pillboxes, and clinical cure. The range of adherence to vivax malaria was 50-100% and 7.4-100% to falciparum malaria.</p> <p>Conclusions . Our review found that methods for assessing adherence vary depending upon the malaria species and treatment. Indirect methods like pill counts and self- reports are the most commonly used and seem to be the most practical. We conclude that a combination of at least two methods is desirable, one of which should be self- report. Future studies of malaria treatment should collect data on the types and causes of nonadherence that can lead to the development of tools to promote medication adherence.</p>
Corresponding Author:	Patricia Brasil Fundacao Oswaldo Cruz BRAZIL
Corresponding Author E-Mail:	patbr@uol.com.br
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Fundacao Oswaldo Cruz
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Heloísa Ferreira Pinto Santos
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Heloísa Ferreira Pinto Santos
	Lusiele Guaraldo
	Renata Pedro
	Luana Santana
	Claudio Daniel-Ribeiro
	Patricia Brasil
Order of Authors Secondary Information:	
Suggested Reviewers:	Fabíola Giordani Universidade Federal Fluminense fabiolagiordani@id.uff.br Expert in Systematic Review
	Martha Mutis Instituto Oswaldo Cruz marthasuarezmutis@gmail.com Expert in malaria

	Mathieu Nacher Université de Guyane mathieu.nache66@gmail.com Expert in malaria
	Pedro Tauil Universidade de Brasilia pltauil@unb.br Expert in malaria
Additional Information:	
Question	Response
Is this study a clinical trial?<hr><i>A clinical trial is defined by the World Health Organisation as 'any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes'.</i>	No; No
Are you submitting to a Thematic Series?	No; No

ANEXO A - CHECKLIST PRISMA

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

ANEXO B - METHODOLOGICAL ITEMS FOR NON-RANDOMIZED STUDIES

Methodological items for non-randomized studies	Score [†]
<p>1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available Literature</p> <p>2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)</p> <p>3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study</p> <p>4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.</p> <p>5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated</p> <p>6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events</p> <p>7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint</p> <p>8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes</p> <p><i>Additional criteria in the case of comparative study</i></p> <p>9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data</p> <p>10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison)</p> <p>11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results</p> <p>12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk</p>	

[†]The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

ANEXO C - COCHRANE RISK OF BIAS TOLL

Cochrane Risk of Bias Toll	
Random sequence generation	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	
Allocation concealment	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	
Blinding of participants and personnel	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	
Blinding of outcome assessment	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	
Incomplete data outcome	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	
Selective reporting	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	
Others	() low risk () high risk () unclear risk
Review authors' judgement	