

**ENIO LATINI BITARÃES**

**ESTUDO DA ADESÃO À ANTIBIOTICOTERAPIA  
PROFILÁTICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE  
ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO NO  
HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE (2005-2006)**

**BELO HORIZONTE  
2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ENIO LATINI BITARÃES**

**ESTUDO DA ADESÃO À ANTIBIOTICOTERAPIA  
PROFILÁTICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE  
ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO NO  
HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE (2005-2006)**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração – Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Marcos Borato Viana, Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais.

Co-orientadora: Dr<sup>a</sup> Benigna Maria de Oliveira, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais.

**BELO HORIZONTE  
2006**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Júnior

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Subchefe do Departamento de Pediatria: Profa. Maria Aparecida Martins

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Profa. Regina Lunardi Rocha

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Rute Maria Velásquez Santos (representante discente)

Aos meus familiares

Às Técnicas em Enfermagem

Jane Fonseca Reis

Tânia Maria Ferreira Dias

Valéria de Freitas Xavier

... pela dedicação às crianças na Unidade de Internação  
do 6º andar do Hospital das Clínicas da UFMG

# AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Marcos Borato Viana, com seu estilo peculiar de orientador. Sua enorme dedicação, disponibilidade, firmeza e paciência para me ensinar foram decisivas para a realização deste trabalho e me fizeram, cada vez mais, admirá-lo e respeitá-lo. Os meus mais sinceros agradecimentos.

À Prof. Benigna Maria de Oliveira que conheci quando ainda residente e pude vê-la tornar-se uma profissional da maior competência e dedicação. Quero agradecer pela grande contribuição e dedicação neste trabalho e pela enorme disponibilidade para também me orientar. Muito obrigado pelo apoio, amizade e contribuição essenciais neste trabalho.

Às bioquímicas Dalva, Denise, Fátima e aos técnicos de laboratório do Laboratório de Microbiologia do HC/UFMG, pela valiosa contribuição na realização dos testes de urina.

Às minhas colegas da VDTE/HC, Amália Augusta, Dionéia Bodevan, Magda Vilela, Vanilda Borges, Tereza Barros, Luciana Santos e Claudia Janaíra, pela amizade, incentivo e pela cobertura de minhas atividades quando estive na chefia do Serviço de Enfermagem, meu muito obrigado.

À equipe de Enfermagem da Esterilização do HC/UFMG, pela grande ajuda no preparo do material para a realização dos testes de urina.

Às funcionárias do setor de cadastro do ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, Aline, Ângela, Cristiane, Sandra (NUPAD), Silvia e Vera, pela ótima receptividade, amizade e enorme ajuda durante a coleta de dados; meu especial agradecimento.

À Enfermeira Thaís de Souza Borges, coordenadora da área de enfermagem do Hemocentro de Belo Horizonte, pela receptividade e disponibilidade em ajudar-me.

À Dra. Ana Cerqueira, coordenadora médica do ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, pela receptividade.

À equipe médica do ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, pela valiosa contribuição na coleta de dados e informações sobre as crianças deste estudo.

À Dra Mitiko Murao, que abriu para mim as portas do ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, pela disponibilidade e pela valiosa contribuição desde a realização do meu projeto de pesquisa.

À Enfermeira e amiga Marta Magda Martins, com quem me iniciei na enfermagem pediátrica, meu agradecimento pela contribuição também neste trabalho.

Aos bolsistas de Iniciação Científica, Aline, Ed Wilson, Marcos Vinícius, Fabiano Wendel e Stefânia Barros, que me acompanharam com dedicação neste trabalho.

Aos meus amigos e amigas, pelo incentivo, sempre, e amizades valiosas, meu especial agradecimento.

Às crianças e seus pais que aceitaram participar deste estudo, sempre muito receptivos. Meu especial agradecimento.

## **SUPORTE FINANCEIRO**

Os alunos Ed Wilson Vieira, Marcos Vinicios Figueiredo e Stefãnia Barros receberam Bolsa de Iniciação Científica financiada pelo Programa PIBIC/CNPQ.



## RESUMO

Analisou-se a adesão à prescrição de antibiótico profilático, penicilina na maioria dos casos, em 108 crianças com anemia falciforme, seguidas por 15 meses no Hemocentro de Belo Horizonte, Brasil. Avaliou-se a adesão por meio de questionário aplicado aos cuidadores em três entrevistas e de dados retirados dos prontuários médicos das crianças; a ingestão de antibiótico foi verificada em 81 crianças por meio de teste de atividade antibacteriana em uma amostra de urina. A urina foi coletada pelas mães no domicílio, imersa em fita de papel-filtro e enviada pelos correios em envelope selado para os pesquisadores. Os antibióticos prescritos eram gratuitos para todos os pacientes. Os pais de 78% das crianças escolheram a via oral para administração do antibiótico; os outros penicilina intramuscular a cada 21 dias, exclusivamente ou alternadamente com a via oral. Os meninos representaram 45% da casuística. A idade mediana foi de 25,3 meses. As mães foram responsáveis pela administração do antibiótico oral na maioria dos casos. O antibiótico foi detectado na urina em 56% das crianças; 48% dos cuidadores afirmaram nas entrevistas que nenhuma dose do medicamento deixou de ser administrada. Em 89% das crianças não teriam ocorrido falhas na administração do antibiótico, de acordo com as anotações do prontuário médico. Considerando-se aderente a criança que não apresentasse falhas em nenhum ou em apenas um dos métodos utilizados, a taxa de adesão foi de 67%. O grau de concordância entre os três métodos para medir a adesão foi baixo. Cerca de 10% dos cuidadores relataram dificuldades para administrar o antibiótico oral. Quando os cuidadores foram questionados sobre o entendimento das orientações fornecidas pelos médicos assistentes, a maioria das respostas referiu-se ao

conhecimento sobre a doença falciforme em si mais do que à importância do antibiótico profilático. Somente nove cuidadores relataram algum tipo de abordagem educacional feita pelo corpo de enfermagem. Não se demonstrou qualquer associação entre a taxa de adesão e o gênero, estado nutricional, renda familiar *per capita*, nível educacional dos cuidadores ou número de membros da família. A adesão é um tema complexo que não pode ser entendido apenas em termos de medidas diretas ou indiretas das taxas de adesão à prescrição médica. Devem ser devidamente levados em consideração o comportamento dos pacientes e de suas famílias em relação aos regimes prescritos, suas crenças e conhecimento sobre a doença em questão, sua vida cotidiana e os papéis sociais desempenhados pelos profissionais de saúde, pacientes e familiares no processo global de saúde-doença. Os resultados do presente estudo sugerem a necessidade de programas educacionais abrangentes para os profissionais de saúde, para as famílias e crianças portadoras de anemia falciforme.

## ABSTRACT

Compliance with prophylactic antibiotic, mainly penicillin, was studied in 108 children with sickle cell anemia who were followed-up for 15 months at a Hematology Center in Belo Horizonte, Brazil. Compliance was assessed through three interviews and reports from medical records; antibiotic intake was checked in 81 children through its antibacterial activity in a single sample of urine. The urine was collected by mothers at home dipping it on a filter paper strip, inserted into glassine envelope and then into a prepaid reply envelope that was mailed to the researchers. Prescribed antibiotic was free of charge for all patients. The oral route has been chosen by parents of 78% of children; the other had 21-day intramuscular penicillin, exclusively or alternating with the oral route. There were 45% boys and 55% girls; the median age was 25.3 months. Children's mother was responsible for the administration of antibiotic in the majority of families. 56% of urines tested positive for the antibiotic; 48% of caregivers assured that all doses had been given during the interviews. No doses were missed in 89% of cases according to medical files. If a child was considered compliant when none or just one of these three methods detected missing doses, the rate of compliance was 67%. The agreement between methods on assigning a child as compliant or not was low. About ten percent of caregivers said that they had some difficulty in getting the child to take the medicine. When caregivers were asked about understanding doctor's advices, most answers were based on their knowledge of the disease itself rather than the importance of prophylactic antibiotic. Only 9 caregivers had some educational approach from the nursing staff. No significant association of compliance rate with the gender, nutritional status, family *per capita* income, education levels of the caregivers, or number of family members was

demonstrated. Compliance is a complex subject that cannot be understood only in terms of indirect or direct measurement of adherence rates to medical prescription. The behavior of patients and their families towards the prescribed regimens, their beliefs and knowledge about their disease, their daily life, and the designated role of health professionals, patients and families in the whole process of health and disease should be taken into due account. The results of the present study suggest the need for a comprehensive educational program for health professional staff and for the families and children with sickle cell anemia.

# ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	v
Suporte financeiro	vii
Resumo	viii
Abstract	x
Lista de abreviaturas	xv
Índice de figuras	xvi
Índice de tabelas	xvii
1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	4
2.1. Diagnóstico da doença e prevenção de infecções.	6
2.2. Resumo do metabolismo da penicilina e da eritromicina	11
2.3. Adesão ao tratamento	14
2.3.1. Por que existem indivíduos que não aderem ao tratamento?	16
2.3.2. Fatores determinantes da adesão	18
2.3.2.1. A educação dos pais ou cuidadores e dos pacientes	21
2.3.2.2. Fatores ligados aos medicamentos	22
2.3.2.2.1. Palatabilidade	22
2.3.2.2.2. O regime terapêutico	24
2.3.2.2.3. Custos e aquisição dos medicamentos	25
2.3.2.2.4. Vias de administração	26
2.3.2.3. Interação dos profissionais com pacientes e família	28
2.3.2.4. Fatores relacionados à família	31
2.3.2.5. Fatores ligados à doença	33
2.3.3. Métodos de avaliação da adesão	33
2.3.3.1. Entrevistas	34
2.3.3.2. Estimativa dos profissionais de saúde	35
2.3.3.3. Monitoração dos resultados clínicos	35
2.3.3.4. Contagem de comprimidos e soluções	35

2.3.3.5. Identificação de drogas ou metabólitos e marcadores inativos nos líquidos corporais	36
2.4. Adesão à profilaxia contra infecção na anemia falciforme	39
3. Objetivos	46
3.1. Objetivo geral	46
3.2. Objetivos específicos	46
4. Casuística e métodos	47
4.1. Casuística	47
4.2. Esquema profilático	50
4.3. Avaliação da condição sócio-econômico-familiar	51
4.4. Avaliação da adesão à profilaxia com antibiótico	51
4.4.1. Entrevista com o cuidador da criança	52
4.4.2. Anotações em prontuários	53
4.4.3. Registros de dispensação de antibiótico pela farmácia do hemocentro	53
4.4.4. Verificação de atividade antibiótica na urina	54
4.4.4.1. Teste de sensibilidade utilizando a técnica de disco-difusão em ágar	56
4.4.4.2. Testes- pilotos	58
4.5. Definição de variáveis	60
4.6. Métodos estatísticos	63
5. Resultados	65
6. Discussão	84
7. Conclusões	95
8. Referências bibliográficas	97

9. Anexos	104
9.1 Termo de Consentimento	104
9.2 Parecer da Câmara Departamental	105
9.3 Comitê de Ética do HBH	106
9.4 Entrevista de Adesão	107
9.5 Ficha de Consulta Médica	108
9.6 Banco de Dados das 108 Crianças Analisadas	109

# LISTA DE ABREVIATURAS

AF : Anemia Falciforme

Anvisa : Agência Nacional de Vigilância Sanitária

HAZ: Escore padronizado z da estatura para a idade e sexo, à primeira entrevista

HBH: Hemocentro de Belo Horizonte

HBM : Health Beliefs Model

HC-UFMG: Hospital das Clínicas da UFMG

ID: Identificação

MASCOT: Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy

MMM : Meio de Manutenção de Microorganismos

n: número de pacientes

NUPAD : Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da UFMG

OMS : Organização Mundial da Saúde

WHZ: Escore padronizado z do peso em relação à estatura e sexo, à primeira entrevista



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição etária das 108 crianças com anemia falciforme	47
Figura 2: Distribuição das 108 crianças, portadoras de anemia falciforme, de acordo com a renda familiar <i>per capita</i> .	48
Figura 3: Distribuição das 108 crianças, portadoras de anemia falciforme, de acordo com o número de membros da família.	48
Figura 4: Testes de atividade antibiótica na urina utilizando a técnica de disco-difusão em ágar. Observam-se três halos de inibição, reveladores da presença de penicilina na urina (teste positivo), e um teste negativo. A bactéria utilizada foi o e o <i>Micrococcus spp.</i>	57
Figura 5: Tipo de antibioticoterapia profilática em 108 crianças com anemia falciforme	64

# ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: Pesquisas realizadas sobre adesão ao tratamento com Penicilina	38
TABELA 2: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) e pelo teste de presença do antibiótico na urina de 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	69
TABELA 3: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) e pelo teste de presença do antibiótico na urina de 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	70
TABELA 4: Associação entre falhas de adesão detectadas por consulta aos prontuários médicos e pelo teste de presença do antibiótico na urina de 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	71
TABELA 5: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) e pela consulta aos prontuários médicos de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	72
TABELA 6: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) e pela consulta aos prontuários médicos de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	73
TABELA 7: Associação entre gênero e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	74
TABELA 8: Associação entre escolaridade dos cuidadores e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	75

TABELA 9: Associação entre escolaridade dos cuidadores e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	76
TABELA 10: Associação entre número de membros da família e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	77
TABELA 11: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z da estatura (HAZ) e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	78
TABELA 12: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z do peso em relação à estatura (WHZ) e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	78
TABELA 13: Associação entre gênero e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	80
TABELA 14: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z da estatura para a idade (HAZ) e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	80

TABELA 15: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z do peso em relação à estatura (WHZ) e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	81
TABELA 16: Associação entre a escolaridade do cuidador e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	81
TABELA 17: Associação entre número de membros da família e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico.	82

# 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos meios de diagnóstico e tratamento tem possibilitado uma variedade de regimes terapêuticos que vão desde os mais simples e baratos até os mais complexos e de alto custo financeiro. Os regimes terapêuticos possuem indicações mais ou menos precisas, pressupõem doses corretas de medicamentos, prevêm uma determinada duração, necessitam da aceitação e adesão do paciente e familiares ao tratamento em questão e não podem prescindir da monitorização dos resultados desejados.

A prescrição do regime terapêutico e sua realização até que se alcancem os resultados pretendidos nem sempre acontecem de forma “natural”, como seria de se supor. Os profissionais de saúde parecem não estar atentos, ou mesmo instrumentalizados, para identificar falhas no tratamento que advêm da não-adesão pelos pacientes e familiares.

A não-adesão, portanto, pode ser a expressão de resultados esperados que não foram alcançados e, assim, levar a repetições desnecessárias de exames, a alterações de esquemas terapêuticos e a gastos adicionais.

O Conselho Federal de Farmácia dos Estados Unidos estimou que a não-adesão ao tratamento custa, anualmente, 8,5 bilhões de dólares em consultas médicas e hospitalizações desnecessárias (WINNICK, 2005). Parece não haver esse tipo de estimativa no Brasil.

A adesão ao tratamento não é um fenômeno simples. Ela vem acompanhada de múltiplos aspectos sociais, comportamentais, culturais e de relação do paciente e familiares com os profissionais de saúde, dentre outros. A sua avaliação, portanto, não deveria ser feita, simplesmente, a partir de

prescrições médicas ou de outros profissionais, supondo que o tratamento deva sempre ser seguido, mecanicamente, pelo paciente e familiares.

Chama a atenção o fato de que a adesão é muito pouco abordada pelos profissionais de saúde na sua relação com a clientela, sendo, na maioria das vezes, apenas constatada a ocorrência de não-adesão. Em nosso meio, a literatura é escassa em relação à preocupação dos profissionais com a abordagem da adesão a regimes terapêuticos.

Os atendimentos e consultas de Enfermagem, por exemplo, parecem não considerar os aspectos relativos à adesão. Isso tem uma importância fundamental quando se sabe que faz parte da natureza do trabalho da enfermagem a presença constante desses profissionais junto de sua clientela e, ainda assim, a abordagem à adesão ao tratamento não é feita de forma sistemática, de modo a possibilitar algum tipo intervenção nesse processo.

Observa-se que a monitoração da adesão tem-se restringido, muitas vezes, apenas a uma simples pergunta sobre a ingestão, ou não, de medicamentos.

Estudos já demonstraram a eficácia do uso de penicilina na profilaxia contra infecções graves às quais as crianças portadoras de anemia falciforme são altamente suscetíveis até os cinco anos de idade. Além disso, os programas de triagem neonatal têm possibilitado o diagnóstico e o início precoce da profilaxia antibiótica com notável queda nos índices de morbi-mortalidade. O sucesso do controle das infecções nas crianças com anemia falciforme vai depender da adesão ao uso de penicilina e, apesar disso, pouco se conhece ainda sobre o nível de conscientização da necessidade da profilaxia antibiótica entre os pais e profissionais de saúde, o que torna a não-adesão um problema comum nos ambulatórios de atendimento às crianças portadoras de anemia falciforme.

É necessário incluir nos protocolos das instituições de saúde uma abordagem mais minuciosa sobre a adesão, as causas da não-adesão, o papel designado aos profissionais, pacientes e familiares nesse processo como parte integrante do tratamento e não apenas adotar-se o raciocínio de que um regime terapêutico não está sendo eficaz pelo simples fato de que os resultados positivos não estão sendo alcançados.

Esta é a motivação para a presente pesquisa, feita com crianças portadoras de anemia falciforme, diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais e atendidas segundo o protocolo clínico adotado pela Fundação Hemominas, em Belo Horizonte.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia qualitativa hereditária caracterizada por uma dupla homozigose do gene da hemoglobina S (ROCHA, 2004). A causa da doença é uma mutação no gene que codifica a cadeia beta da globina, na qual há substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da globina-beta originando, assim, a hemoglobina anormal S. Essa hemoglobina anormal, quando desoxigenada, tende a formar polímeros de HbS. As hemácias, então, tomam uma forma afoiçada, resultante de alterações da estrutura da hemoglobina e da membrana eritrocitária. Os polímeros, por serem viscosos, tornam os eritrócitos menos deformáveis, o que diminui a velocidade de trânsito na microcirculação (ANVISA, 2002).

O fenômeno da falcização aumenta na proporção em que aumenta o tempo de trânsito das hemácias pela microcirculação, havendo uma maior tendência a se falcizarem nos locais onde a circulação através do sinusóides é mais lenta, como ocorre no baço, por exemplo. A consequência desse processo é o encurtamento da vida média das hemácias, fenômenos vasoclusivos, episódios de dor e lesão de órgãos e sistemas.

O fenômeno da vasoclusão ocorre, inicialmente, pela interação entre os vasos e as alterações morfofuncionais das hemácias falciformes. Mudanças na fisiologia vasomotora e presença de determinados fatores humorais na região afetada exercem influência na adesão das células falciformes ao endotélio. Os episódios de vasoclusão, ao longo do tempo, causarão lesões em tecidos, órgãos, ossos, articulações, vasos cerebrais, etc, de grande importância clínica. Os eritrócitos falcizados são, também, prematuramente seqüestrados e destruídos



pelo sistema monocítico-fagocitário, levando esses pacientes à anemia hemolítica crônica (ROCHA, 2004).

O gene da HbS pode combinar-se com outros genes de outras hemoglobinopatias hereditárias, como a hemoglobina C, hemoglobina D e beta-talassemia, entre outras, resultando nas hemoglobinopatias SC, SD e S/beta-talassemia, respectivamente. Essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homozigose ou em associação, são denominadas, em conjunto, doença falciforme. Reserva-se a denominação “anemia falciforme” para a forma homozigótica SS. A herança de apenas um gene alterado denomina-se traço falcêmico e seus portadores não apresentam sintomas vasoclusivos em condições fisiológicas e possuem uma expectativa de vida normal. No Brasil, os afro-descendentes têm uma prevalência de 8% do traço falcêmico (ROCHA, 2004).

O estado de Minas Gerais incluiu a doença falciforme na triagem neonatal a partir de março de 1998. Até fevereiro de 2005, haviam sido triados 1.899.343 recém-nascidos, tendo sido detectados 1.383 casos de doença falciforme. A incidência de anemia falciforme (hemoglobina S em homozigose) foi de, aproximadamente, um caso para 2.500 recém-nascidos (FERNANDES et al., 2006).

A variabilidade clínica é uma das características dessas doenças, levando a quadros desde os mais leves até os mais graves, sujeitos a várias complicações e hospitalizações freqüentes. Contribui para as variações clínicas, como fator adquirido, o nível sócio-econômico que pode implicar numa melhor ou pior condição nutricional, habitacional, de prevenção de infecções e acesso à assistência médica (ANVISA, 2002). Entre os fatores geneticamente

determinados, estão o nível de hemoglobina fetal e os haplótipos associados ao gene S.

Apesar de a mutação da HbS ser a mesma entre os doentes falcêmicos, há diferenças na seqüência das bases nitrogenadas nos genes da beta globina, embora essas diversas seqüências não influenciem na síntese da hemoglobina anormal S. Essa diferenciação genética, que é específica para determinadas populações ou grupos étnicos, é conhecida como haplótipos, que são: Bantu, Benin, Senegal, Camarões, Árabe-indiano e atípicos (ANVISA, 2002; NAOUM & NAOUM, 2004).

Os haplótipos Bantu e Benin são os mais comuns no Brasil, os quais estão, geralmente, associados a quadros mais graves da doença. A persistência hereditária de hemoglobina fetal associada à HbS diminui a gravidade clínica da anemia falciforme, o que pode ser verificada nos diferentes haplótipos.

A doença falciforme originou-se na África e foi trazida para a América com a escravidão negra, por isso sua predominância entre negros e pardos. Tratando-se de uma doença crônica, hereditária e de grande impacto na família, a abordagem pelos profissionais da saúde deve incluir um importante componente de educação aos indivíduos e à comunidade (ANVISA, 2002).

## **2.1. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA E PREVENÇÃO DE INFECÇÕES.**

Não existindo tratamento específico para a anemia falciforme, a abordagem é baseada no diagnóstico precoce através da triagem neonatal e na prevenção de riscos e complicações (ANVISA, 2002).

As crianças com anemia falciforme apresentam susceptibilidade aumentada às infecções bacterianas; o *S. pneumoniae* é responsável por aproximadamente 70% das infecções (ZARKOWSKY et al., 1986).

Os processos infecciosos constituem a principal causa de morbimortalidade das crianças. São mais freqüentes e graves nas crianças com idade abaixo de cinco anos. Podem manifestar-se inicialmente com febre e levar à morte da criança em até 12 horas. O risco de meningite pneumocócica é estimado em 600 vezes maior que na população geral e a freqüência de bacteremia em até 300 vezes maior que o esperado para a idade; 90% dos casos ocorrem nos três primeiros anos de vida (GASTON et al., 1986; NAOUM & NAOUM, 2004).

A susceptibilidade às infecções se deve à atrofia e disfunção esplênica precoce, com conseqüente diminuição da capacidade de opsonização de bactérias encapsuladas que, provavelmente, relaciona-se a uma baixa produção de anticorpos pelo baço da criança doente.

A mortalidade ligada à doença falciforme varia de acordo com a região geográfica, a qualidade do tratamento dispensado às crianças, a origem étnica e a gravidade da doença. O pico de freqüência de mortalidade das crianças com doença falciforme está entre um e cinco anos. Para as crianças homocigotas (SS), essa taxa diminui a partir dos cinco anos de idade até a adolescência e cresce após os vinte anos (THOMAS et al., 1996).

GASTON et al. (1986) demonstraram que o uso da penicilina profilática levou a uma redução de 84% na incidência de infecções em crianças portadoras de anemia falciforme quando comparadas ao grupo placebo. A queda na incidência de septicemia no grupo de crianças que receberam penicilina foi verificada independentemente do uso de vacinas. Nesse estudo, à época da

admissão, 71,6% das crianças do grupo que receberam placebo e 67% do grupo que receberam penicilina tinham também recebido vacina antipneumocócica. A partir desse estudo, passou-se a recomendar o uso de penicilina profilática dos quatro meses até os cinco anos visando à queda da morbidade e mortalidade associadas à septicemia pneumocócica.

O tratamento antibiótico profilático consiste de duas doses diárias de 125 mg, via oral, de penicilina V para crianças até 3 anos de idade ou 15 kg e duas doses de 250 mg, via oral, para crianças de 3 a 6 anos de idade ou com 15 a 25 kg. Para as crianças com mais de 25 kg, administram-se duas doses diárias de 500 mg. Alternativamente, penicilina benzatina é administrada, via intramuscular, a cada 21 dias, 300.000 UI para crianças até 10 kg de peso, 600.000 UI de 10 a 25 kg de peso e 1.200.000 UI para crianças com mais de 25 kg. Para as crianças alérgicas à penicilina, utiliza-se a dose de 10 mg por kg de peso de eritromicina, via oral, duas vezes ao dia (ANVISA, 2002).

Verificando a incidência de bacteremia entre crianças com doença falciforme hospitalizadas por episódios febris, PEGELOW et al. (1991) compararam dois períodos distintos. No primeiro período do estudo, com duração de um ano, apenas algumas crianças recebiam penicilina profilática. No segundo período, de 1985 a 1990, todas as crianças tinham prescrição do antibiótico profilático. A ocorrência de bacteremia por *S. pneumoniae* nos episódios febris foi maior no primeiro período de observação do que no segundo. Os autores concluíram que o uso profilático de penicilina reduziu a freqüência de bacteremia grave por *S. pneumoniae*. Entretanto, os profissionais deveriam estar cientes de que, apesar da profilaxia antibiótica, esses episódios ainda podem ser causa de estados febris.

ZARKOWSKY et al. (1986), em um estudo multicêntrico, demonstraram que a taxa de incidência de bacteremia foi significativamente mais alta entre as crianças com anemia falciforme (SS) menores de 6 anos e maiores de 19 anos em comparação às crianças portadoras de hemoglobinopatia SC. Além disso, enquanto a taxa de bacteremia decrescia abruptamente nas crianças portadoras de hemoglobinopatia SC após os dois anos de idade, nas crianças com hemoglobinopatia SS essa taxa decrescia mais lentamente até os seis anos de idade. O *S. pneumoniae* foi o agente responsável por 67% dos casos de bacteremia em crianças abaixo de seis anos, mas por apenas 19% das bacteremias naquelas com idade acima de seis anos. A incidência de bacteremia pneumocócica em crianças SS com idade inferior a 3 anos foi de 6,1 eventos por 100 pacientes-anos e a letalidade foi de 24%. Demonstrou-se, também, que o grupo de crianças que não desenvolveu bacteremia pneumocócica teve uma probabilidade quatro vezes maior de ter recebido penicilina profilática.

FONSECA et al. (2005), com o objetivo de demonstrar a prevalência de colonização nasofaríngea por pneumococos em crianças com doença falciforme, em uso de penicilina, encontraram 3 delas com cepas de pneumococo resistentes à penicilina entre 98 estudadas, embora nenhuma dessas cepas apresentasse resistência elevada ao antibiótico. A idade foi o único fator de risco para a colonização; as crianças com idade até 24 meses foram as mais colonizadas. Quando foram consideradas as crianças menores de 6 anos, observou-se uma prevalência de colonização nasofaríngea menor do que 20%, o que, segundo os autores, foi inferior à encontrada em outros estudos que envolveram crianças normais. Baseados nesses achados, concluíram que as crianças com idade inferior a dois anos apresentam maior risco de colonização e que o uso

prolongado profilático da penicilina não determinou o aumento da resistência do pneumococo a esse antibiótico.

O efeito da interrupção da profilaxia com penicilina, preconizada até os cinco anos de idade, foi estudado por FALLETA et al. (1995) em crianças com mais de cinco anos de idade. As crianças foram divididas em um grupo que continuou recebendo a profilaxia antibiótica e outro que recebeu placebo. Os grupos foram seguidos por, aproximadamente, três anos. A taxa observada de bacteremia pneumocócica ou meningite por 100 pessoas-ano foi de 0,33 para o grupo de crianças que continuaram a receber penicilina e de 0,67 para as crianças que recebiam placebo, taxas essas que não são diferentes, sob o ponto de vista estatístico. Os autores compararam estas taxas com aquelas obtidas no estudo de GASTON et al. (1986), que foram de 1,5 por 100 pessoas-ano no grupo que recebeu penicilina profilática e de 9,8 por 100 pessoas-ano no grupo que recebeu o placebo. Considerando que todas as crianças receberam a vacina pneumocócica 23-valente e que em todos os casos de bacteremia as cepas de *S. pneumoniae* isoladas das culturas (sangue ou líquido) eram de sorotipos incluídos na vacina, os autores atribuíram a ocorrência da bacteremia pneumocócica, pelo menos em parte, a falha de eficácia da vacina. Esse estudo concluiu que as crianças com anemia falciforme que não tiveram infecções pneumocócicas graves ou que não foram esplenectomizadas podem, seguramente, interromper o uso da profilaxia aos cinco anos de idade se receberem atenção médica contínua e seus pais forem bem orientados a procurar o serviço de saúde quando seu filhos apresentarem episódios febris.

Além do uso da penicilina, a prevenção de infecções é realizada através de imunizações, com ênfase na vacinação contra o pneumococo, *Haemophilus influenzae*, meningococo e hepatite B.

LOGETTO et al. (1999) avaliaram a resposta à imunização anti-pneumocócica em crianças com anemia falciforme na cidade de São Paulo. Observou-se produção adequada de anticorpos aos sorotipos testados e presentes na vacina anti-pneumocócica 23-valente. A intensidade da resposta foi maior nas crianças acima de seis anos de idade. As crianças com anemia falciforme responderam com produção de anticorpos de forma semelhante aos controles sadios.

## **2.2. RESUMO DO METABOLISMO DA PENICILINA E DA ERITROMICINA**

As penicilinas têm como núcleo formador o ácido penicilânico. Adicionando-se diferentes grupos químicos a sua molécula, obtém-se as várias famílias de penicilinas. É um antibiótico que interfere na biossíntese de componentes da parede celular bacteriana e tem ação bactericida.

A penicilina benzatina libera a droga ativa muito lentamente a partir do local da injeção intramuscular; resulta em níveis baixos, porém prolongados do antibiótico.

A penicilina V foi desenvolvida para eliminar a desvantagem de outras preparações que são inativadas pelo suco gástrico, podendo, assim, ser administrada pela via oral. Sua absorção é rápida e obtêm-se concentrações máximas no sangue 30 a 60 minutos após ingestão; o sal de potássio tem melhor absorção e distribui-se rapidamente nos tecidos. Sua meia-vida é de 30 a 60

minutos, sendo metabolizada em derivados do ácido penicilóico e rapidamente eliminada pelos rins (SILVA, 2002).

Em estudo sobre a influência da alimentação nas concentrações séricas, salivares e lacrimais de penicilina em crianças com mediana de idade de 19 meses, McCracken et al. (1978) encontraram concentrações de penicilina V de 2,1 microgramas/ml, 30 minutos após administração oral, em jejum. Quando administrada com leite, a mediana da concentração da droga teve uma redução de 40% no nível sérico, medido entre 30 e 60 minutos após administração. Concentrações de penicilina V maiores que 0,01 microgramas/ml foram detectadas na saliva de todas as crianças estudadas. Essa concentração excede à concentração inibitória mínima para o pneumococo. De forma semelhante, 47% das crianças tinham concentrações maiores ou iguais a 0,01 microgramas/ml na secreção lacrimal, pelo menos até 4 horas após administração do antibiótico. Esses dados sugerem que a penicilina V deva ser administrada em jejum.

Em estudo para testar as concentrações séricas de penicilina (GINSBURG et al., 1982), 26 crianças foram divididas em três grupos, todas recebendo dose única intramuscular de penicilina. No primeiro grupo, sete crianças com peso abaixo de 27 kg receberam 600.000 UI de penicilina benzatina; no segundo, seis crianças com peso acima de 27 kg receberam 1.200.000 UI. Num terceiro grupo, foram tratadas 13 crianças com uma associação de penicilina benzatina e penicilina procaína. Os picos médios de concentração sérica do antibiótico 24 horas após administração da penicilina benzatina foram de 0,16 e 0,15 microgramas/ml para aquelas que receberam 600.000 UI e 1.200.000 UI, respectivamente. Penicilina ainda foi detectada no soro até o 18º dia em 8 de 12 pacientes testados. O pico de concentração sérica da penicilina após a



administração associada de penicilina benzatina e penicilina procaína (3.º grupo) foi 25 vezes maior que aquele correspondente à administração de penicilina benzatina isolada. Em nenhuma das 10 amostras de soro analisadas no 30.º dia foi detectada penicilina. Entretanto, demonstrou-se penicilina na urina em 8 de 9 pacientes testados no 30.º dia. Isso reforça a observação de outros autores de que a penicilina benzatina mantém níveis baixos, porém sustentáveis no soro.

A eritromicina pertence à família dos antibióticos macrolídeos. É adequadamente absorvida pelo trato gastrointestinal e bem distribuída nos tecidos, principalmente sob a forma de seu éster estolato. Sua absorção não é influenciada pela presença de alimentos. Concentrações máximas do antibiótico, quando administrado na forma de éster estolato, são obtidas após 2 horas. Sua meia-vida situa-se em torno de 1,6 hora. Entre 2% e 5% da dose oral são eliminados na urina na forma de droga ativa.

## 2.3. ADESÃO AO TRATAMENTO

A adesão ao tratamento medicamentoso tem despertado preocupação entre os profissionais de saúde nas últimas décadas, ao mesmo tempo em que se discute, em vários estudos, o alto consumo de medicamentos. O tema é complexo e multifacetado, envolvendo comportamentos do indivíduo, da família e da comunidade, o que leva muitos profissionais a ignorá-la completamente (LEITE & VASCONCELOS, 2003; MATSUI, 1997; WRIGHT, 1993).

O termo usado na língua inglesa, “compliance”, pode ser traduzido como obediência e pressupõe um papel passivo do paciente. “Adherence”, isto é, aderência, é utilizado para identificar uma escolha livre do indivíduo em adotar, ou não, certa recomendação, podendo significar também, “seguir sem desviar” (LEITE & VASCONCELOS, 2003; LA GRECA, 1990).

Para STEINER & EARNEST (2000), esses termos são problemáticos, pois eles superestimam o controle do profissional sobre o processo de ingestão de medicamentos e impõem ao paciente tomar seus medicamentos tal como prescritos. Além disso, cria distinções entre as pessoas que ingerem todos os seus medicamentos e aquelas que, de alguma forma, não os ingerem rigorosamente.

HAYNES (1979) definiu adesão como o grau de concordância entre o comportamento do indivíduo em relação ao uso de medicamentos, prescrições dietéticas ou mudanças no estilo de vida, e as prescrições médicas. Atualmente, um conceito mais amplo define a adesão como um processo ativo, intencional e responsável, no qual o indivíduo trabalha para manter sua saúde, tendo como colaboradores próximos os profissionais da área da saúde (KINGÄS et al., 2000-a).

Problemas relacionados à adesão são reconhecidamente mais freqüentes quando a medicação é administrada em regime ambulatorial. Já foi demonstrado que 50% das orientações médicas são esquecidas quase que imediatamente após a consulta (SHOPE, 1981; TEBBI, 1993).

Alguns dados mostram que a adesão pode variar de 11% a 83% entre os pacientes pediátricos (SHOPE, 1981); pelo menos um terço deles não completa tratamentos relativamente curtos (WINNICK, 2005). A não-adesão entre a população pediátrica é comparável à da população adulta (MATSUI, 1997).

A baixa ou inadequada adesão ao tratamento compromete a eficácia dos regimes terapêuticos, leva a erros na interpretação dos resultados alcançados e a alterações inadequadas nos regimes de tratamento, além de hospitalizações e investigações desnecessárias. Pode manifestar-se de várias maneiras. As mais comuns são omissão de doses, uso de dosagens incorretas, intervalos inadequados entre as doses, resistência da criança, má compreensão das orientações médicas, interrupção precoce do tratamento, não-aquisição do medicamento, demora em procurar tratamento e recusa em participar de programas de cuidados à saúde (MATSUI, 1997; SHOPE, 1981; TEBBI, 1993; DAWSON & NEWELL, 1994).

A não-aquisição de medicamentos é chamada de não-adesão primária. LOONG (1999), em seu estudo, observou que a taxa de não-adesão primária em uma policlínica foi de 6,1% entre os pacientes com doenças agudas e de 0,6% entre os pacientes que tinham doenças crônicas e faziam consultas regulares. A possível explicação do autor para essa baixa taxa entre os doentes crônicos foi a localização da farmácia no mesmo setor onde eram realizadas as consultas. De modo inverso, a longa espera para adquirir os medicamentos na farmácia e a falta

de subsídio financeiro podem aumentar as taxas de não-adesão primária. Por essa razão, BEARDON et al. (1993) recomendam que a exposição a drogas seja estimada a partir de sua dispensação em vez de suas datas de prescrição.

Estimou-se que a não-adesão a medicamentos custa em torno de 7 a 9 bilhões de dólares ao sistema de saúde canadense e que, igualmente por não-adesão, 8,5 bilhões de dólares são gastos, desnecessariamente, com hospitalizações e consultas médicas nos Estados Unidos (MATSUI, 1997; WINNICK et al., 2005).

É importante que sejam diferenciadas as falhas intencionais, que fazem parte da adaptação do paciente à sua doença, daquelas não-deliberadas e que acontecem devido ao esquecimento ou modificações na rotina diária (STEINER & EARNEST, 2000).

### **2.3.1. Por que existem indivíduos que não aderem ao tratamento?**

BUCHER (1992) observa que, mesmo existindo na população brasileira o assim denominado “folclore hipocondríaco”, ainda assim muitas pessoas ou não aderem ao tratamento ou o fazem de forma inadequada; “a não-adesão, em algum grau, é universal” e “o normal é não aderir” (JORDAN et al, 2000).

Um estudo entre pacientes com diabetes ou insuficiência cardíaca demonstrou que apenas 42% deles tomavam corretamente seus medicamentos, concluindo que nem a gravidade da doença nem a característica dos pacientes determinam a dimensão dos erros na medicação (WRIGHT, 1993). Resultados semelhantes foram encontrados por OLIVEIRA (2002) que mostrou uma

frequência de falhas na adesão ao tratamento em mais de 50% das crianças portadoras de leucemia linfoblástica.

Essa grande variação documentada nas taxas de adesão origina-se dos métodos de avaliação, dos critérios utilizados para determinar uma adesão aceitável, do regime terapêutico e do local onde a avaliação da adesão foi realizada (MATSUI, 1997). Na população, a não-adesão ao tratamento prescrito por profissional vai depender de alguns fatores que funcionam como uma espécie de triagem, um pré-requisito para que a adesão possa acontecer. Já a indicação de tratamentos feita por vizinhos costuma ser bastante aceita (LEITE & VASCONCELOS, 2003).

Além de avaliarem as recomendações médicas, os pacientes também incorporam conhecimentos, sugestões dos membros da família e influências da mídia (STEINER & EARNEST, 2000).

THORNE (1990) identifica dois tipos de não-adesão. O primeiro que envolve simples modificação do esquema de tratamento, sem consulta prévia ao profissional de saúde, e o segundo tipo, uma adesão seletiva na qual alguns itens do tratamento são seguidos e outros, não. A esse respeito, WRIGHT (1993) discute que quando os pacientes percebem que há necessidade de sacrifícios para realizarem o tratamento e os efeitos colaterais dos medicamentos são mais perturbadores que a doença, eles, inevitavelmente, não serão aderentes ao tratamento.

A ingestão de medicamentos por períodos longos pode trazer um estigma de “doente crônico” ao indivíduo, levando-o a alterar as doses ou mesmo interromper o tratamento na tentativa de superar esse estigma mostrando, assim, haver um processo de auto-regulação pelo paciente (CONRAD, 1985).

### **2.3.2. Fatores determinantes da adesão**

Antes de compreender os fatores que podem influenciar a adesão, é preciso saber o que, realmente, se quer estudar.

Partindo-se da definição enciclopédica de adesão “seguir sem desviar” – citada por LA GRECA (1990) – e do conceito de HAYNES (1979) de que a adesão seria definida pela “extensão com que o comportamento das pessoas coincide com a prescrição médica”, nota-se que tal entendimento implica na existência de critérios contra os quais se comparam as ações e comportamento do indivíduo. Nos serviços de saúde, o critério seria o regime terapêutico prescrito. Uma contradição, entretanto, fica logo evidente: o fato de que a maioria dos instrumentos para aferir a adesão não mede, realmente, o comportamento do indivíduo em relação à prescrição médica. Além disso, diferentes prescrições podem ser feitas para pacientes com a mesma doença, obscurecendo o conceito de adesão (LA GRECA, 1990).

A maioria das teorias tende a identificar as fontes de não-adesão na relação profissional-paciente, no conhecimento do paciente ou em suas crenças no tratamento e, em menor extensão, na natureza do esquema terapêutico ou da doença. Grande parte dos estudos pressupõe a centralidade da relação profissional de saúde-paciente para que ocorra adesão (CONRAD, 1985).

A esse respeito, STEINER & EARNEST (2000) advertem que os profissionais de saúde controlam a ingestão de medicamentos apenas quando eles, diretamente, os administram. No entanto, o paciente mantém o seu “poder de veto”. A não-adesão é definida como falhas em seguir o tratamento prescrito, podendo ocorrer em graus variados. No caso de medicamentos, uma

percentagem da droga ingerida é estabelecida como ideal e algo a partir deste ponto é considerado adesão. Em geral, estabelece-se 70% de droga ingerida como um parâmetro aceitável (CONRAD, 1985; MATSUI, 1977; SHOPE, 1981). Mas qual seria a quantidade mínima para obter efetividade terapêutica aceitável? Isso varia entre doenças e tratamentos diversos. Outros estudos têm considerado boa adesão quando a taxa de ingestão de medicamentos é igual ou maior que 80%, apesar de não haver consenso nesse parâmetro (JORDAN et al., 2000). Há relato de que pacientes que consumiram mais do que 33% das doses de penicilina prescrita tiveram risco reduzido para a febre reumática recorrente, entretanto trata-se de alguns casos de drogas e condições específicas (STEINER & EARNEST, 2000). Outros autores preferem situar a adesão numa escala contínua, da não-adesão à adesão completa, evitando o uso de pontos arbitrários de corte (LA GRECA, 1990).

Para compreender a não-adesão, devem-se explicar alguns fatores que são, com frequência, ignorados nos estudos sobre o assunto. Segundo CONRAD (1985), os pacientes ou familiares têm suas próprias concepções sobre ingestão de medicamentos e somente uma parte dessa concepção vem do médico. Os indivíduos avaliam tanto as ações do médico como as drogas que ele prescreve e comparam-nas com aquilo que eles sabem sobre doenças e medicamentos, inclusive julgando alguns medicamentos ineficazes quando o principal efeito terapêutico não é alcançado. A decisão, a partir daí, de interromper o tratamento é um método empírico-racional para testar sua visão de eficácia da droga. A não-adesão pode resultar, também, de uma incompatibilidade do regime terapêutico com o contexto de vida do paciente.

O tema não-adesão assume formas diferentes se analisado sob a perspectiva centrada no médico ou no paciente e família. A maioria dos doentes crônicos despende apenas uma pequena fração de suas vidas no “papel de paciente”. Torna-se pouco provável, portanto, que a relação médico-paciente seja o único – ou mesmo o mais relevante – fator a influenciar a decisão do indivíduo-paciente a seguir tal ou qual recomendação médica. Na verdade, esses pacientes necessitam viver o seu cotidiano como um todo, do qual o regime terapêutico é apenas uma parte. A partir de uma perspectiva centrada no paciente, o significado da medicação no seu cotidiano torna-se mais importante que a interação médico-paciente, o que ajudaria a entender por que as pessoas alteram o regime terapêutico prescrito (CONRAD, 1985). Tal perspectiva propõe, em síntese, que os profissionais de saúde examinem o significado da medicação do paciente-indivíduo na vida cotidiana do indivíduo-paciente.

Não está claro se existe alguma diferença entre a possibilidade e a



MENACHEM & HALASZ (2000) explicam que podem aparecer conflitos entre a percepção dos pais e dos profissionais de saúde em relação ao que seria os “interesses” da criança. A não-adesão pode surgir a partir da dificuldade dos pais de enfrentar a tensão emocional que o tratamento pode trazer, tornando-os vulneráveis a reações de ansiedade, defesa, rejeição e medo, dentre outras. A ansiedade dos pais pode surgir, por exemplo, a partir da apresentação, pelo médico, de um diagnóstico que pode ser diferente daquilo que eles pensavam ou que não queriam aceitar, ou pelo aparecimento repentino de uma “nova agenda” de cuidados a serem dispensados à criança, inesperada, desconhecida e não-planejada.

### **2.3.2.1. A Educação dos Pais ou Cuidadores e dos Pacientes**

De acordo com FRIEDMAN & LITT (1986), a educação pode influenciar em atitudes e crenças através da informação. A relação entre o grau de informação e adesão pode ser sintetizada em alguns itens como: conhecimento sobre certos detalhes do regime terapêutico prescrito como essencial para a adesão; que os pacientes, freqüentemente, não têm todas as informações de que necessitam para serem aderentes; e que o fornecimento de informações necessárias, por si só, não garantirá subsequente cooperação. O conhecimento sobre a doença e o tratamento é essencial, mas não suficiente, para a adesão, pois mudanças no comportamento possuem determinantes muito mais complexos do que a simples informação (KINGÄS et al., 2000-a).

Para BERGMAN & WERNER (1963), o correto tratamento e a explicação ao paciente sobre a necessidade de aderir nem sempre influenciarão o comportamento do paciente. Entretanto, os pacientes que se declaram

insatisfeitos com as explicações sobre a doença e o tratamento tendem a ser menos aderentes (MATSUI, 2000).

## **2.3.2.2. Fatores ligados aos medicamentos**

### **2.3.2.2.1. Palatabilidade**

A palatabilidade é um fator muito importante para a adesão ao tratamento, particularmente em crianças, nas quais a aceitação do medicamento e a facilidade de administração podem ser grandemente afetadas pelo paladar do medicamento (DAGAN et al., 1994). Fatores, além dos aromatizantes adicionados aos medicamentos, tais como a aparência, textura e a percepção pós-paladar podem desempenhar um papel importante na avaliação pela criança sobre o sabor dos medicamentos. Deve ser também considerado que a avaliação feita quando de uma única dose do medicamento pode ser alterada pela administração prolongada (MATSUI et al., 1997).

Estudando a aceitação de cinco formulações pediátricas de penicilina, SJÖVALL et al. (1984) utilizaram o método de opinião verbal e espontânea da criança e uma escala de expressão facial. A primeira avaliação do paladar foi realizada imediatamente após a deglutição do medicamento e a segunda, 4 a 5 minutos depois. Os resultados mostraram que crianças com idade inferior a 6 anos são menos capazes de discriminar os sabores das cinco formulações do que as demais. As crianças abaixo de 6 anos de idade, ao serem avaliadas pela escala de expressão facial, mostraram reações similares para todas as formulações, inclusive no segundo julgamento, 4 a 5 minutos após ingestão. Os autores concluíram que ambos os métodos são úteis para as crianças com idade

acima de 6 anos e que o método de avaliação da expressão facial não é recomendável para crianças menores de 6 anos.

BAGGER-SJÖBÄCK & BONDESSON (1989) avaliaram o paladar e suas diferenças estudando a aceitação de duas formulações de penicilina V, relacionadas à idade de 348 crianças que estavam sendo tratadas para otite média. A duração do tratamento foi de 5 a 10 dias com duas doses diárias do antibiótico. A formulação padrão foi adoçada com sacarina e tinha essência de cacau e a formulação-teste adoçada com aspartame ou frutose e tinha essências de vários sabores. A avaliação foi realizada por meio de opinião verbal das crianças dando-se um escore que variou de 1, “muito bom” a 5 “muito ruim”. Nas visitas domiciliares os pais deram suas opiniões sobre a aceitação da suspensão, utilizando-se o mesmo escore anterior. Eles foram também questionados sobre a aceitação da criança, da primeira e da última dose administrada em domicílio.

Entre as crianças mais jovens (3 a 5 anos de idade), não houve diferença significativa quanto aos escores relacionados ao paladar entre as duas formulações. A diferença foi significativa entre as crianças mais velhas, com idades entre 6 e 10 anos. Esse estudo mostrou, à semelhança do estudo anteriormente citado, que as crianças com idade abaixo de 5-6 anos não são capazes de fazer avaliação de paladar. Esses autores advertem para o fato de que as infecções concomitantes como amigdalites, sinusites ou mesmo rinites, podem influenciar na avaliação do paladar.

Alguns artifícios comumente utilizados pelos cuidadores para administrarem medicamentos via oral podem influenciar a biodisponibilidade das drogas. São exemplos a trituração de comprimidos (WINNICK et al., 2005) e a associação do medicamento em solução oral com sucos de frutas (DRESSER et

al., 2002) ou leite (MacCRACKEN et al., 1978). Uma redução substancial da absorção gastrointestinal da penicilina V foi constatada quando ela foi administrada com leite. O mesmo não ocorreu com o estolato de eritromicina. Esses artifícios podem influenciar a biodisponibilidade das drogas, mas também a adesão ao tratamento, necessitando, ainda, de estudos adicionais.

#### **2.3.2.2.2. O regime terapêutico**

A duração e o tipo de tratamento têm sido implicados no grau de adesão. Tratamentos medicamentosos de longa duração apresentam diminuição gradativa da adesão ao longo do tempo. Tratamentos de curta duração para doenças agudas com penicilina oral mostraram diminuição nas taxas de adesão entre o 5º e o 9º dia, sendo que as melhores taxas foram para aqueles que não excederam a sete dias (MATSUI, 1997; SHOPE, 1981; HOPE & WAHRENBERGER, 1999). Pacientes sob regimes de tratamentos de longa duração devem ter seus horários de medicamentos reavaliados periodicamente (DAWSON & NEWELL, 1996).

PALANDUZ et al. (2003), estudando a adesão ao tratamento com três tuberculostáticos em um grupo de 277 crianças e seus controles, encontraram uma taxa de adesão de 67%. Os autores atribuíram a baixa taxa de adesão ao baixo nível sócio-econômico-cultural das famílias, ao tempo do tratamento e ao número de drogas do regime terapêutico. Foi observado, também, diferentes taxas de adesão para cada droga prescrita. O método utilizado para medir a adesão foram testes de presença de rifampicina, isoniazida e pirazinamida na urina.

Em trabalho de revisão, SHOPE (1981) relatou taxas de adesão que variaram de 7% a 89% para tratamentos de curta duração e de 11% a 83% para os de longa duração.

Reconhecendo que os pacientes tendem a interromper o tratamento quando os sintomas melhoram ou desaparecem e que o tratamento, a partir daí, poderia resultar em não-adesão, um estudo patrocinado pela OMS (PAKISTAN MULTICENTRE AMOXYCILLIN SHORT COURSE THERAPY GROUP, 2002) testou a possibilidade de diminuição de regime terapêutico em algumas circunstâncias. Foram estudadas 2000 cr

realizada a consulta médica é um fator favorável à aquisição do medicamento e à adesão ao tratamento. De modo inverso, a longa espera para adquirir os medicamentos na farmácia e a falta de subsídios financeiros podem aumentar as taxas de não-adesão primária.

PESSOA et al. (1996), estudando a adesão após prescrição de medicamentos em um pronto-atendimento pediátrico, encontraram que 39,1% dos familiares de pacientes não-aderentes deram como motivo a falta de dinheiro para adquirir o medicamento.

#### **2.3.2.2.4. Vias de administração**

A maioria dos casos de não-adesão ao tratamento ocorre com medicamentos administrados por via oral (HAGGERT & ROGHMANN, 1972).

BERGMAN & WERNER (1963), ao estudarem a adesão ao tratamento domiciliar com penicilina oral em três doses diárias para infecções estreptocócicas em 59 crianças, verificaram que 80% das famílias relataram, por meio de entrevistas em domicílio, que haviam entendido adequadamente o diagnóstico médico e a razão do tratamento; 83% afirmaram não ter esquecido de administrar nenhuma das doses. Utilizando-se do método de contagem de comprimidos ou do restante da solução nos frascos de medicamento, verificou-se que 56% das crianças haviam interrompido o tratamento próximo do terceiro dia e 46% não tiveram penicilina detectável na urina nesse mesmo período. A questão que surge freqüentemente quando o medicamento é administrado pela boca é se, realmente, ele atinge o estômago da criança, sobretudo na quantidade prescrita. Esses autores concluíram que a via oral não seria uma forma confiável para o

tratamento domiciliar destas infecções e que as formas injetáveis de penicilina eram mais baratas, mais convenientes e mais efetivas.

GINSBURG et al. (1982), analisando concentrações séricas após administração intramuscular de penicilina benzatina, afirmaram que esse tipo de preparação produziu concentrações baixas, porém sustentáveis, de penicilina por três ou quatro semanas em crianças com impetigo. Esses autores afirmaram que a administração parenteral desse antibiótico elimina a possibilidade de não-adesão que pode ocorrer quando o medicamento é administrado por via oral. Entretanto, deve-se salientar que o tratamento consistiu-se de apenas uma única dose da penicilina benzatina.

Comparando as taxas de adesão entre crianças com hemoglobinopatia, esplenectomizadas, foi verificado por BABIKER (1985) que as crianças do grupo A do seu estudo, que recebiam profilaxia com penicilina oral, apresentaram uma taxa de 44% de adesão verificada por meio de testes de atividade antimicrobiana na urina. Nas crianças do grupo B, que recebiam penicilina benzatina via intramuscular, houve 100% de detecção do antibiótico em suas amostras de urina. A frequência de comparecimento às consultas foi de 92,7% das crianças do grupo A e de 94,9% das crianças do grupo B, devendo ser salientado, entretanto, que a administração da penicilina benzatina foi realizada no mesmo local onde eram realizados os atendimentos.

A esse respeito, BORGNA-PIGNATTI et al. (1984) concordam que a penicilina via intramuscular favorece uma melhor adesão, uma vez que todas as crianças que foram tratadas com penicilina intramuscular foram 100% aderentes ao tratamento. Esses autores também admitem que o tratamento via intramuscular foi seguro e aceitável.

O tipo de antibiótico parece também influenciar a adesão de crianças. HOPPE et al. (1999), em estudo envolvendo 584 crianças e 42 pediatras da Alemanha, encontraram associação significativa entre melhor taxa de adesão e o uso de antibióticos macrolídeos (89%), em contraste com as penicilinas (62%) ou com as cefalosporinas (66%). Dentre os macrolídeos, a claritromicina e o estolato de eritromicina apresentaram taxas de adesão de 94% e 90%, respectivamente. Além do tipo de antibiótico, a idade da criança maior ou igual a 6 anos e uma duração de tratamento igual ou inferior a 7 dias foram, também, fatores preditivos de adesão. Esta foi verificada por meio de entrevistas por telefone no penúltimo dia de tratamento e por teste de atividade antibiótica na urina no último dia. A taxa global de adesão, definida pelo teste urinário, foi de 69,5%.

### **2.3.2.3. Interação dos Profissionais com Pacientes e Família**

A qualidade da relação dos profissionais de saúde com pacientes e/ou família tem sido sugerida como fator positivo para a adesão (DiMATTEO, 2004). Os pacientes que são atendidos pelo mesmo médico mostram-se mais aderentes ao tratamento do que aqueles tratados por diferentes médicos em ocasiões diferentes. Uma maior empatia do médico com a família possibilita a compreensão dos interesses e expectativas dos pais. A não-adesão dos pais a uma orientação ou prescrição médica pode refletir ignorância ou má compreensão do que lhes é explicado, mas também pode significar, conforme anteriormente mencionado, dificuldade dos pais de lidar com o estresse emocional resultante da recomendação dada pelo médico. A não-adesão pode ser, na verdade, proteção psicológica dos pais contra medo e ansiedade insuportáveis. A não-adesão extrema pode representar, inclusive, uma forma especial de abuso infantil, no



qual, devido à psicopatologia de um ou ambos os pais, eles se mostram incapazes de servir ao interesse maior da criança (MENAHEM & HALASZ, 2000).

Da mesma forma, BUCHANAN et al. (1982) observaram que, na maioria dos estudos por eles revisados, a estreita relação entre o médico e os pais, e a contínua educação destes, constituíam o cerne para que fossem obtidos bons níveis de adesão às recomendações propostas. Além disso, creditaram à disponibilidade de tempo das enfermeiras para conversar e aconselhar os pais de uma maneira mais “relaxada” sobre os cuidados com a criança, inclusive orientações por telefone, um importante papel na educação das famílias.

BORGNA-PIGNATTI et al. (1984), avaliando a adesão à profilaxia com penicilina em 42 crianças esplenectomizadas e portadoras de talassemia, verificaram uma taxa de adesão de 79% utilizando o método de verificação de atividade antibiótica na urina. Os autores atribuem essa alta taxa de adesão à frequência dos pacientes à clínica e à relação muito próxima deles com os profissionais de saúde. Entretanto, deve-se ressaltar que as mudanças na organização do sistema de saúde, por exemplo no sistema de pagamentos e convênios, têm afetado o atendimento nos serviços de saúde, ao pressionar a chamada produtividade por consultas na unidade de tempo, diminuindo a continuidade da assistência e o tempo de contato entre os profissionais de saúde e os pacientes (WINNICK, 2005).

CRAMER et al. (1990), utilizando dispositivos eletrônicos nas tampas de frascos de medicamentos de pacientes que faziam uso de drogas anticonvulsivantes, demonstraram que a taxa de adesão diminuía nos intervalos entre as consultas médicas. As taxas de adesão medidas nos cinco dias antes e

cinco dias após a consulta médica, foram de 88% e 86%, respectivamente. Uma queda significativa, para 73%, foi observada um mês após a consulta.

Tendo os pacientes e seus familiares ou cuidadores suas próprias concepções sobre doença, tratamento, ingestão de medicamentos e informações através de várias fontes, além daquelas provenientes dos profissionais de saúde (CONRAD, 1985; WINNICK et al., 2005), a linguagem surge como uma importante ferramenta no atendimento aos pacientes, pois ela ajuda melhor compreender a motivação e os comportamentos que podem levar pacientes e seus cuidadores serem, ou não, aderentes ao tratamento.

Os panfletos explicativos, livretos e outros materiais escritos, que podem fornecer informações aos pacientes sobre a doença e o tratamento, não substituem a necessidade de comunicação direta entre pacientes ou cuidadores e os profissionais de saúde (WRIGHT, 1993). Algumas atitudes dos profissionais, como atendimento mais acolhedor, tempo adequado para as consultas e respeito às verbalizações dos pacientes são, com freqüência, citados na literatura como fatores facilitadores da adesão. De acordo com WRIGHT (1993), os profissionais de saúde vêem a não-adesão como uma forma de comportamento desviado o que poderá criar rótulos para os pacientes ou cuidadores como “descuidados”, “desatentos”, etc. Estes não devem perceber os profissionais como “inquisidores”.

LEITE & VASCONCELOS (2003) demonstraram que, em uma comunidade, os auxiliares de saúde, com baixo grau de especialização e que compartilham as mesmas crenças e costumes relativos à saúde, conseguiram que a clientela aderisse melhor às recomendações e prescrições médicas. Os profissionais que utilizavam uma linguagem mais popular, que demonstravam mais respeito pelo

paciente e às suas crenças e que assumiam atitudes menos discriminadoras eram mais acreditados pelos pacientes.

#### **2.3.2.4. Fatores relacionados à família**

A comunicação e o compromisso da família são essenciais ao processo de adesão. É preciso que as famílias tenham uma compreensão total sobre aquilo que lhes é solicitado e também se sintam encorajadas a formular perguntas e a esclarecer suas dúvidas (WINNICK et al., 2005).

A manutenção da adesão a longo prazo é muito importante, uma vez que o manejo de uma doença crônica pode perpassar por todos os aspectos do cotidiano da família e do paciente (DiMATTEO, 2004). O aparecimento de doença crônica cria condições nas quais, indivíduos e famílias se vêem confrontados com importantes adaptações ao estilo de vida (THORNE, 1990).

Características do grupo familiar podem funcionar como fator de risco para a adesão (MATSUI, 1997). Apesar de os fatores demográficos serem estudados como preditores de adesão, associações consistentes têm sido pouco encontradas. A idade do paciente é relevante ao se lidar com adolescentes e com crianças maiores, os quais têm sido apontados como menos aderentes ao tratamento (FRIEDMAN & LITT, 1986).

BORGNA-PIGNATTI et al. (1984) encontraram, entre crianças esplenectomizadas com talassemia, que famílias que possuíam mais de um filho afetado pela doença apresentaram boa adesão ao tratamento com penicilina profilática. Outros fatores como a coexistência de complicações da própria talassemia, a existência ou não de outros filhos saudáveis e o tempo maior do que

cinco anos decorridos da esplenectomia, isoladamente, não se mostraram, estatisticamente, associados à adesão.

Alguns estudos relataram uma melhor adesão quando a mãe (cuidadora) tem um melhor nível escolar e a família uma melhor renda (TEBBI,1993). No estudo de OLIVEIRA et al. (2004) em crianças com leucemia linfoblástica, a renda familiar era inferior, embora sem significação estatística, no grupo de crianças com dificuldades na adesão ao tratamento de manutenção com quimioterápicos orais. Nesse mesmo estudo, déficit no índice estatura para idade, indicador de desnutrição crônica e, portanto, de provável carência socioeconômica, associou-se significativamente ao grupo de crianças com dificuldades na adesão.

Um número menor de filhos (SHOPE, 1981) e a presença de mais de um adulto no grupo familiar estiveram relacionados a uma melhora nas taxas de adesão (ELLIOT et al., 2001). Os pais que relataram haver outra pessoa na família que os ajudavam a lembrá-los da administração da medicação ao filho também mostraram ser mais aderentes ao tratamento (TEBBI, 1993). Famílias em que não havia um responsável pelo controle do uso de medicamento apresentaram falhas na adesão ao tratamento (OLIVEIRA, 2002).

De acordo com WINNICK et al. (2005), o ambiente onde a criança recebe cuidados à saúde tem uma grande influência sobre a adesão e, assim, as famílias com pouca ou nenhuma comunicação entre seus membros, a ausência constante do cuidador habitual às consultas médicas, crianças que têm vários cuidadores e a movimentação da criança para vários lugares durante o dia ou semana podem complicar ou facilitar a coordenação dos cuidados e do tratamento medicamentoso.

Cabe aos profissionais de saúde avaliarem com cautela o papel da família no tratamento do paciente, identificando e maximizando os fatores positivos e minimizando as influências negativas, reconhecendo a família como suporte potencial no processo de adesão (CAMERON, 1996).

### **2.3.2.5. Fatores ligados à doença**

O tipo e a duração da doença podem influenciar na adesão ao tratamento (MATSUI, 1997). A adesão ao tratamento é problemática tanto em doenças crônicas quanto em agudas, sendo os dados encontrados sobre o assunto não muito consistentes (WINNICK et al., 2005), embora haja um predomínio da concepção de que a adesão ao tratamento seja mais problemática em doenças crônicas que requeiram a administração continuada de medicamentos ou procedimentos.

A crença dos pais na gravidade da doença, na susceptibilidade da criança à doença e experiências anteriores da família com a doença têm sido relacionada a melhores níveis de adesão (MATSUI, 1997; SHOPE, 1981; WRIGHT, 1993).

### **2.3.3. Métodos de avaliação da adesão**

Dado o seu papel crítico na prática clínica e na pesquisa, a avaliação da adesão é uma tarefa essencial quando a identificação de não-adesão for importante para propor estratégias de melhoria dos resultados de uma intervenção terapêutica (MATSUI, 1997).

As medidas de adesão variam de acordo com o método de avaliação e a definição de boa aderência utilizados (JORDAN et al., 2000). Infelizmente, as medidas de adesão não são simples pelo fato de não existir um método

considerado “padrão-ouro”. Até que estejam disponíveis métodos mais seguros, deve ser usada uma combinação deles (MATSUI, 1997).

### **2.3.3.1. Entrevistas**

Trata-se do método mais utilizado na rotina clínica, por ser o mais prático, tendo a vantagem de revelar a avaliação do próprio indivíduo ou cuidador. Entretanto, quando usado isoladamente, não é uma medida suficiente para avaliar a adesão (MATSUI, 1997; WRIGHT, 1993; KYNGÄS et al., 2000-b).

Na entrevista, uma abordagem sem julgamento ou ameaça do entrevistador ao entrevistado é essencial (WRIGHT, 1993). A esse respeito, LEITE & VASCONCELOS (2003) afirmam que os questionários estruturados podem superestimar a adesão, criar constrangimento ao entrevistado e tornar o método superficial. A credibilidade de uma entrevista dependerá muito da abordagem do profissional ao entrevistar.

As informações obtidas diretamente do paciente, freqüentemente, são tão confiáveis quanto qualquer medida objetiva (RODEWALD & PICHICHERO, 1993).

Para STEINER & EARNEST (2000), perguntas diretas sobre ingestão de medicamentos, embora sejam incapazes de identificar pacientes que não aderem ao tratamento podem, pelo menos, iniciar uma discussão.

Os auto-relatos de desobediência às prescrições médicas são, em geral, mais fidedignos que os relatos de obediência. As entrevistas permitiriam, também, a avaliação de padrões de falhas na adesão e os motivos pelos quais acontecem (O'HANRAHAN & O'MALLEY, 1981).

### **2.3.3.2. Estimativa dos Profissionais de Saúde**

Mesmo que os profissionais de saúde estejam conscientes dos problemas potenciais de não-adesão, eles são incapazes de prever que pacientes aderirão, ou não, ao tratamento. Os profissionais devem aceitar o fato de que esse tipo de predição não é confiável e útil clinicamente; a adesão deve ser, realmente, monitorada (TEBBI, 1993). As estimativas feitas pelos profissionais de saúde tendem a superestimar as taxas de adesão sendo, portanto, considerada como uma medida imprecisa (MATSUI, 1997).

### **2.3.3.3. Monitoração dos Resultados Clínicos**

A monitoração da resposta terapêutica pode ser equivocada por presumir uma associação direta entre a ingestão do medicamento e o alcance dos resultados clínicos (MATSUI, 1997). Em muitas situações, a monitoração da resposta terapêutica pode ser equivocada por presumir uma associação direta entre a ingestão do medicamento e o alcance dos resultados clínicos (MATSUI, 1997).

Observa-se, também, que a não-cooperação, em geral, é primeiramente suspeitada quando o efeito clínico desejado não ocorre, sendo mais produtivo não esperar pelo fracasso do tratamento para detectar a não-adesão (FRIEDMAN & LITT, 1996).

### **2.3.3.4. Contagem de Comprimidos e Soluções**

É um método de fácil realização e sua confiabilidade vai depender do conhecimento da quantidade de medicamento que foi dispensada. Os pacientes que, fortemente, não desejam aderir podem manipular seus estoques de

medicamentos, a fim de parecerem aderentes (O'HANRAHAN & O'MALLEY, 1981). Atualmente, estão sendo desenvolvidos dispositivos eletrônicos contendo microprocessadores na tampa para registrar cada abertura do frasco como uma dose que, provavelmente, foi administrada. Não se deve supor, entretanto, que toda medicação retirada do frasco foi, realmente, consumida. Assim, esse método tem como desvantagem superestimar grosseiramente a adesão (WRIGHT, 1993; MATSUI, 1997; RODEWALD & PICHICHERO, 1993).

### **2.3.3.5. Identificação de Drogas ou Metabólitos e**

#### **Marcadores Inativos nos Líquidos Corporais**

A análise quantitativa ou qualitativa de sangue ou urina para a verificação da presença de drogas, seus metabólitos ou de marcadores, representa o método mais direto que pode confirmar a ingestão da droga. Entretanto, a informação obtida, obviamente, na maioria das vezes reflete uma ingestão recente do medicamento (MATSUI, 1997).

As falhas pontuais na adesão, dose inadequada e fatores genéticos que influenciam o metabolismo das drogas não são, muitas vezes, diferenciados por esses métodos, sendo necessária, também, uma interpretação subjetiva (KINGÄS et al., 2000-a; FRIEDMAN & LITT, 1986).

O alto custo e erros na coleta de amostras podem limitar a utilização desses métodos. Além disso, as avaliações realizadas em uma única ocasião ou em curto período de tempo não refletem o comportamento do paciente em tratamento prolongado (MATSUI, 1997; O'HANRAHAN & O'MALLEY, 1981).

A seguir é descrito, sucintamente, um exemplo de método qualitativo de verificação de atividade antibiótica na urina: o método consiste em utilizar uma



bactéria altamente sensível à penicilina, geralmente o *Micrococcus spp.* Essa bactéria é semeada em placa de ágar-sangue e, em seguida, a fita de papel-filtro embebido na urina é cortada e colocada sobre a placa e incubada por 18 a 24 horas a 37° C. A presença de um halo de inibição de crescimento bacteriano em torno do papel-filtro indica atividade antibiótica na urina. Essa técnica apresenta algumas vantagens, pois a coleta de urina não requer técnica estéril e a amostra de urina pode contaminar-se com uma variedade de bactérias sem alterar o halo de inibição. O halo de inibição foi ainda observável quando as fitas, embebidas na urina, foram mantidas em temperatura ambiente por 5 dias ou mais (CHARNEY et al., 1967; MARKOWITZ & GORDIS, 1968; BERGMAN & WERNER, 1963). Em crianças hospitalizadas, portadoras de infecções respiratórias altas, otites e infecções cutâneas em uso de penicilina oral, que haviam interrompido o uso da droga, pôde-se ainda detectar penicilina urinária 16 horas após a última dose.

Foi observado por BUCHANAN et al. (1982); TEACH (1998) e DAWSON & NEWELL (1994), que a avaliação da adesão por este método é mais confiável quando as amostras de urina são colhidas de forma seqüencial por períodos de semanas a meses e não em um dado momento.

RODEWALD & PICHICHERO (1993) compararam três medidas tradicionais de adesão à antibioticoterapia – anotações diárias dos pais, diferença de peso das soluções de frascos de medicamento antes e após a conclusão do tratamento, e teste microbiológico de atividade antibiótica na urina – com a medida do enriquecimento corporal de óxido de deutério provocado pela adição de D<sub>2</sub>O à solução de antibiótico que fosse ingerido. Foram selecionadas 41 crianças fazendo uso de azitromicina por 5 dias ou penicilina por 10 dias, ambas por via oral, para tratamento de tonsilofaringite estreptocócica. Verificou-se

adesão total quando ela foi avaliada pelas anotações nos diários de administração de drogas e pelos testes de atividade antibiótica na urina. O método do D<sub>2</sub>O revelou que 92% da dose prescrita de penicilina havia sido ingerida; para a azitromicina a proporção foi de 107%, refletindo, provavelmente, uma maior dificuldade dos pais para administrar, corretamente, pequenos volumes da solução de azitromicina. A avaliação da adesão pelo método de diferença de peso das soluções pré- e pós-tratamento revelou adesão média de 142%, isto é, a diferença de peso encontrada foi 42% maior do que a esperada. Ficou demonstrado, portanto, que esse método pode superestimar a adesão, pois, por exemplo, computa, como medicação administrada, doses que não foram inteiramente ingeridas pelas crianças ou, então, doses que foram repetidas por terem elas “cuspido” ou vomitado a dose inicial.

O Quadro 1 resume algumas pesquisas que analisaram a adesão de pacientes ao tratamento com penicilina oral.

Tabela 1: Pesquisas realizadas sobre adesão ao tratamento com Penicilina\*

Estudo	Método de medida	Definição operacional	Nível de adesão
CHARNEY et al., 1967 (penicilina por 10 dias para faringite ou otite)	Atividade antibiótica na urina	Amostra colhida nas 15 horas seguintes à administração de penicilina	81% no 5º dia de tratamento 56% no 9º dia de tratamento
BERGMAN & WERNER, 1963 (penicilina por 10 dias para infecções suspeitas de terem etiologia estreptocócica)	Entrevista domiciliar no 3º, 6º ou 9º dias após a prescrição	Todas as doses foram administradas?	83%
	Atividade antibiótica na urina	Amostra de urina colhida no domicílio	46% no 3º dia 31% no 6º dia 8% no 9º dia
	Medicamento consumido	Adesão se 2/3 do prescrito foram consumidos	44% no 3º dia 29% no 6º dia 18% no 9º dia
ELLIOTT et al., 2001 (penicilina profilática em anemia/doença falciforme)	Entrevista	Ingestão regular do antibiótico	60%
	Registros de farmácia	Buscou antibiótico no intervalo de 14 dias	12%
TEACH et al., 1998 (penicilina profilática em anemia/doença falciforme)	Entrevista	Ingeriu penicilina nas últimas 15 horas	67,5%
	Atividade antibiótica na urina	2 a 8 amostras de urina (mediana de 2)	43,1%
BERKOVITCH et al., 1998 (penicilina profilática em Anemia falciforme)	Dispositivo eletrônico na tampa do frasco de medicamento	Ingeriu penicilina como prescrito	79% para o grupo que recebeu orientação em período de 2 meses; 66% para o grupo que recebeu reforços sobre importância da profilaxia
PEGELOW et al., 1991 (profilaxia com antibiótico em anemia falciforme)	Atividade antibiótica na urina	Sem definição precisa	55%
CUMMINS et al., 1991 (profilaxia com antibiótico em anemia/doença falciforme)	Entrevista com os pais	Ingestão como prescrito	62%
	Atividade antibiótica na urina	Antibiótico em uma amostra de urina	47%
	Entrevista com médicos	Conhecimento dos médicos sobre profilaxia antibiótica	73% dos médicos sabiam sobre os riscos de infecção em anemia falciforme

\* Adaptado de DAWSON & NEWELL, 1994; acrescentados estudos mais recentes.

## 2.4. ADESÃO À PROFILAXIA CONTRA INFECÇÃO NA ANEMIA FALCIFORME

Crianças com anemia falciforme têm períodos de boa saúde, livres de dor, intercalados com infecções e crises vaso-oclusivas. Se a adesão for

condicionada, principalmente, à doença estar ativa, o grau de adesão a tratamentos prolongados será, com certeza, baixo (CUMMINS et al., 1991).

DAY et al. (1992), nos Estados Unidos, baseados no “Health Belief Model”, demonstraram a eficácia de um programa de educação para os pais de crianças com diagnóstico recente de hemoglobinopatia. Esse modelo orientou um programa de educação que tem como pressupostos que os comportamentos que visam à saúde são influenciados pela percepção das ameaças postas pelos problemas de saúde e pelo valor das ações que objetivam a redução dessas ameaças.

O programa contava com a participação de enfermeiras, médicos e educador e foi desenvolvido baseado em três pontos. O primeiro, no qual eram fornecidas as informações básicas aos pais sobre a doença falciforme; o segundo ensinava os pais a reconhecer os “sinais de perigo” e a necessidade de tratamento imediato; e o terceiro ponto conscientizá-los da importância da penicilina profilática e as conseqüências da não-adesão.

O desenvolvimento das ações educativas do programa se dava através de reuniões e atendimentos, telefone de contato para orientar os pais em suas dúvidas nas situações de emergência com seus filhos e visitas domiciliares.

O resultado dessas ações foi um enorme decréscimo na taxa de incidência de septicemia pneumocócica passando de 6 para 1,2 caso por paciente-ano e o comparecimento habitual dos 195 pacientes da instituição aos atendimentos agendados.

ELLIOT et al. (2001) utilizaram, também, o “Health Belief Model” (HBM) para tentar prever a adesão à profilaxia contra infecção em crianças com hemoglobinopatias, em Memphis (EUA). Esse estudo foi realizado durante um

programa de educação às mães, com duração de um ano, sendo a freqüência delas nesse programa um pré-requisito para a admissão no estudo. Os pesquisadores avaliaram a adesão a partir da freqüência de 50 mães em buscar penicilina oral líquida nas farmácias locais a intervalos de 14 dias, de acordo com a validade do medicamento (2 semanas). Verificou-se que apenas 12% das mães realmente aderiram a esse intervalo ao serem verificados os registros de farmácia. Paradoxalmente, ao responderem a perguntas do questionário baseado no HBM, sobre as dificuldades que elas tinham em dirigir-se à farmácia nos intervalos preconizados e administrar corretamente a penicilina às crianças, as mães responderam que se tratava de tarefa relativamente fácil. A obrigação de lembrar-se de administrar o medicamento foi o único fator no modelo HBM que, significativamente, associou-se a uma pior adesão ao tratamento profilático com penicilina. Mais ainda, todos os itens do HBM – percepção da gravidade da doença, da gravidade das infecções na criança com anemia falciforme, da susceptibilidade das crianças às infecções, do benefício potencial da penicilina para prevenir infecções, da dificuldade para comprar o medicamento, para administrá-lo ou para lembrar-se de realizar a administração – não foram capazes de “explicar” 30% da variância observada na adesão. Fatores demográficos como o número de adultos no domicílio (quanto maior, melhor a adesão), número de crianças no domicílio (quanto maior, pior a adesão) e a existência de facilidades para o transporte rotineiro (por exemplo, ter carro facilitou a adesão) constituíram-se em fatos estatisticamente associados à adesão. Os autores concluíram que apenas os esforços em educação dos pais não são suficientes para assegurar uma adesão adequada ao tratamento e que a avaliação rotineira das barreiras à

adesão devem ser sempre consideradas em programas que visem à melhoria dos níveis de adesão das famílias.

Conclusão semelhante foi formulada por BABIKER (1985): apesar dos esforços na educação dos pais de crianças esplenectomizadas, com hemoglobinopatia, quanto ao uso de penicilina oral, verificou-se apenas uma melhora no conhecimento sobre a doença. O nível de adesão, medido por amostras urinárias, foi de apenas 44%.

Estudando a influência da educação dos cuidadores sobre a adesão ao uso de penicilina profilática, BERKOVITCH et al. (1998) acompanharam 23 crianças que freqüentavam uma clínica especializada a cada dois meses e recebiam, habitualmente, orientações necessárias quanto à doença e ao tratamento. Foram formados dois grupos; um deles recebeu intensificação das orientações semanalmente durante 8 semanas, além de calendários e outros materiais visuais que ajudariam os pais a lembrarem da administração da penicilina oral. Para o outro grupo, nenhuma intervenção foi realizada. A avaliação da adesão foi feita através de frascos com dispositivos eletrônicos para detecção de abertura. As taxas de adesão encontradas para ambos os grupos antes da intervenção foram de 66% no grupo que seria realizada a intervenção e de 69,3% no grupo no qual não seria realizada qualquer intervenção. No período seguinte, de dois meses, a taxa foi de 79% no grupo que sofreu intervenção e de 66% no grupo controle. Novas medidas de adesão foram realizadas dois meses após esse último período, sem nenhuma intervenção para ambos os grupos. As taxas de adesão foram de 82% no grupo que havia recebido educação adicional e de 65,8% no grupo controle. Os autores concluíram que, apesar do aumento nas taxas de adesão após intervenção em um dos grupos, elas não foram significativamente diferentes

provavelmente porque as crianças naquela clínica eram atendidas a cada dois meses e recebiam educação de forma permanente. Concluíram, também, que os dispositivos eletrônicos instalados nos frascos não são adequados para as formulações líquidas, pois durante a realização do estudo o líquido penetrou no dispositivo, danificando-os e forçando a prescrição de comprimidos.

TEACH et al. (1998) utilizaram entrevistas estruturadas e testes de atividade antibiótica na urina em placa de ágar para avaliar a adesão de 123 crianças e adolescentes portadores de hemoglobinopatia e que faziam uso de penicilina oral profilática. A partir dos relatos das entrevistas, 67,5% dos pacientes teriam tomado uma dose do medicamento pelo menos nas últimas 15 horas. De acordo com os testes de atividade antibiótica na urina, apenas 43,1% das amostras continham penicilina. A adesão não esteve significativamente associada ao sexo, ao local onde foram recrutados os pacientes (se em pronto-atendimentos ou no ambulatório) ou à queixa principal no setor de emergência. Ela foi significativamente maior em crianças com idade abaixo de 5 anos – 61% *versus* 34%,  $p = 0,004$ .

Um subgrupo composto de 51 pacientes havia fornecido mais de uma amostra de urina durante o estudo. Foi verificado que dos 32 pacientes com teste negativo na primeira amostra de urina, 21 (65,6%) apresentaram testes negativos nas amostras subseqüentes. Dos 19 com amostras iniciais positivas, 15 (79%) tiveram testes negativos em pelo menos uma amostra subseqüente. Uma observação feita pelos autores foi a de que em uma população com uma taxa de adesão tão baixa seria esperada uma incidência mais alta de bacteremia pneumocócica do que a observada no período estudado (1,5 episódios por 100 pacientes-ano). Uma das hipóteses sugeridas, embora não comprovada, foi de

um reinício imediato da terapia com penicilina por parte dos não-aderentes ao tratamento, quando do aparecimento de febre, o que poderia atenuar as infecções.

BUCHANAN et al. (1982) estudaram a adesão em um grupo de 62 crianças que faziam uso profilático de penicilina oral, em Dallas (EEUU). O motivo da profilaxia para 24 dessas crianças foi esplenectomia devido a algumas doenças hematológicas ou a trauma e foram incluídas no grupo chamado A. No grupo chamado B, foram incluídas 38 crianças portadoras de doença falciforme. Amostras de urina foram colhidas, sempre que possível, à época das consultas médicas regulares. A detecção de penicilina urinária foi feita usando teste de atividade antibacteriana. Uma única amostra de urina foi colhida de 19 crianças e mais de uma amostra foi colhida das outras 43. Amostra de urina não era colhida se houvesse relato de não-administração de penicilina naquele dia. Das 135 amostras de urina colhidas no grupo de crianças com doença falciforme, 87 (64%) mostraram presença de penicilina. Nas 43 crianças com dois ou mais testes na urina, a taxa de positividade do teste foi de 70%; 39 das 43 crianças (91%) apresentaram, pelo menos, um teste positivo. Das 13 crianças testadas 5 ou mais vezes, a penicilina esteve presente em, pelo menos, 50% das amostras urinárias. Não houve diferenças significativas entre os grupos A e B. Fatores como idade, tipo de doença, regularidade das consultas, duração do tratamento, e condição sócio-econômica não se relacionaram, significativamente, com a adesão. Os autores atribuíram essa boa adesão, em grande parte, ao programa intensivo de educação feito por médicos e enfermeiros durante a visita das crianças à clínica. Os enfermeiros, além disso, disponibilizavam tempo para orientações por telefone, desempenhando assim, um importante papel educativo.



CUMMINS et al. (1991), estudando 50 crianças com doença falciforme, verificaram, por meio de testes para a presença de penicilina na urina, uma taxa de adesão de 47% à profilaxia antibiótica. Entretanto, 62% dos pais afirmaram, em entrevistas, que administravam penicilina todos os dias aos seus filhos e o restante afirmou que a administração ocorria na maioria dos dias da semana. Os autores atribuíram a baixa adesão ao baixo conhecimento dos médicos generalistas britânicos sobre a real importância da profilaxia com penicilina e sobre as consequências das infecções na criança com doença falciforme. Quase um terço dos pais subestimavam a importância da penicilina profilática e as consequências da descontinuação do tratamento. Quando questionados sobre o início da profilaxia antibiótica, somente 18 entre os 50 responderam corretamente.

A recomendação dos autores foi a melhoria do conhecimento dos pais por meio de visitas domiciliares frequentes realizadas por enfermeiros com atribuição de aconselhar e educar os pais. Para a equipe médica, seriam necessárias informações especializadas e treinamento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar a adesão ao uso de antibióticos profiláticos em crianças portadoras de anemia falciforme.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2.2.1. Avaliar a adesão ao uso profilático de antibiótico – penicilina ou eritromicina – por meio de entrevistas, anotações em prontuários médicos, verificação do consumo de medicamentos e testes de atividade antibiótica na urina;

2.2.2. Verificar se existe associação entre as eventuais falhas na adesão e o gênero, grupo etário e estado nutricional da criança, e dados sócio-econômico-culturais da família – renda *per capita*, número de membros da família e escolaridade do cuidador.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1. CASUÍSTICA**

A população deste estudo constituiu-se de crianças portadoras de anemia falciforme (hemoglobinopatia SS).

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- 1) Crianças que, à primeira entrevista, estivessem em uso de profilaxia antibiótica e com a idade máxima de 4,5 anos;
- 2) Diagnóstico de anemia falciforme confirmado pela triagem neonatal realizado pelo NUPAD;
- 3) Crianças submetidas ao protocolo de tratamento do Hemocentro de Belo Horizonte e devidamente registradas através de um número de prontuário;
- 4) Autorização por parte dos pais ou responsáveis através da assinatura do termo de consentimento (Anexo 1).

O estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da UFMG (Anexo 2) e pelo Comitê de Ética da HEMOMINAS em 09 de novembro de 2004, sob o registro número 116 (Anexo 3).

Foram incluídas, inicialmente, 127 crianças que preenchiam os critérios de inclusão, independente da cidade de origem. A admissão no estudo ocorreu no período de janeiro de 2005 a abril de 2005 e o seguimento do grupo de crianças, para o estudo da adesão, foi realizado de janeiro de 2005 a abril de 2006. Das 127 crianças, 19 foram excluídas do estudo pelos seguintes motivos: 12 por perda de seguimento, duas por transferência de atendimento médico a pedido

dos pais, uma porque o diagnóstico era de  $S\beta^0$ -talassemia e não de Hb SS e 4 por terem falecido antes de completado o seguimento previsto.

Dos 108 pacientes analisados, 49 eram do sexo masculino e 59 do sexo feminino. A distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária encontra-se na figura 1. A mediana de idade à primeira entrevista foi 25,3 meses (mínimo: 3,1; percentil 25: 13,3; percentil 75: 38,8; máximo: 54,3).

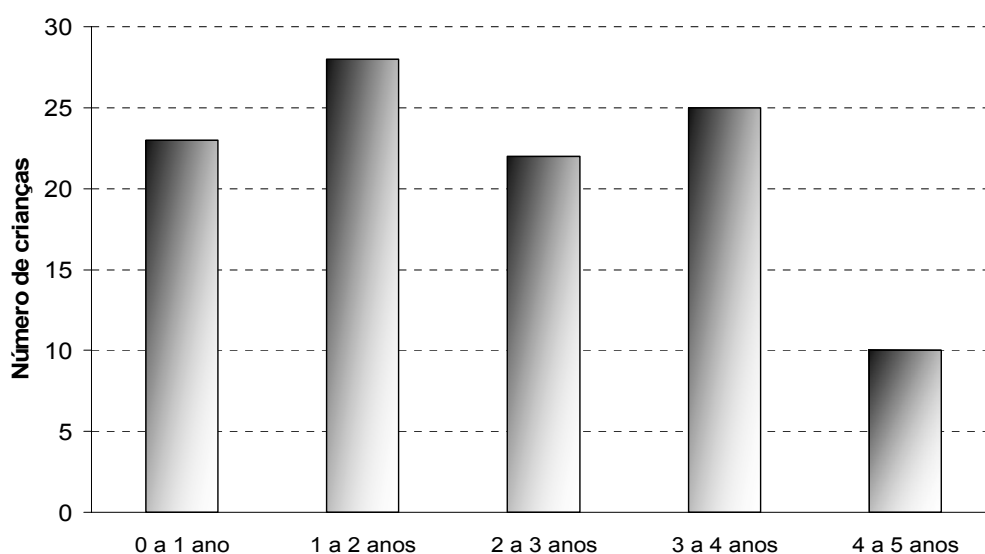


Figura 1: Distribuição etária das 108 crianças com anemia falciforme

A distribuição das crianças de acordo com a renda familiar *per capita* está representada na figura 2. A renda *per capita* variou de 0 a 3,06 salários mínimos/mês, com mediana de 0,33 (percentil 25: 0,23 e percentil 75: 0,53).

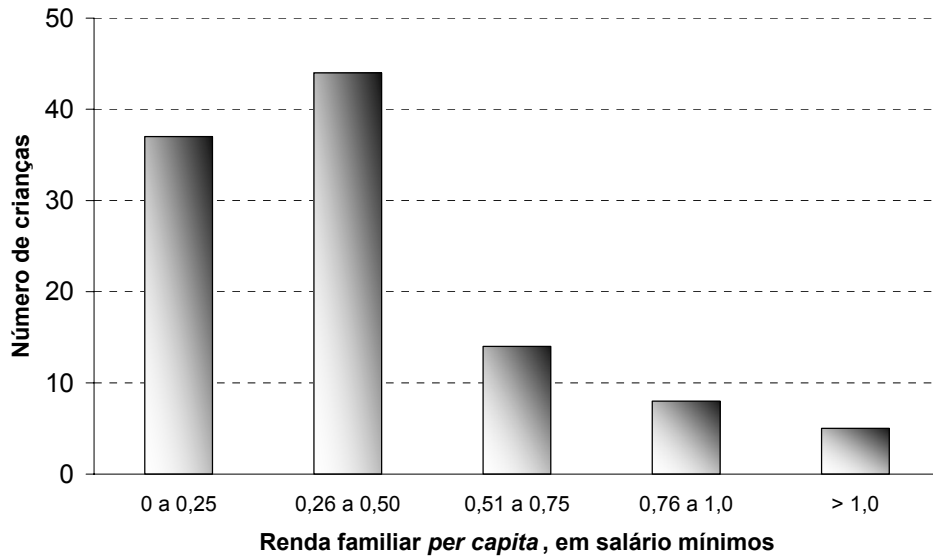


Figura 2: Distribuição das 108 crianças, portadoras de anemia falciforme, de acordo com a renda familiar *per capita*.

As famílias com 2 ou 3 membros somaram 31,5%, aquelas com 4 ou 5 membros 41,6% e com 6 ou mais membros, 26,9%. A figura 3 mostra a distribuição dos 108 pacientes de acordo com o número de membros da família.

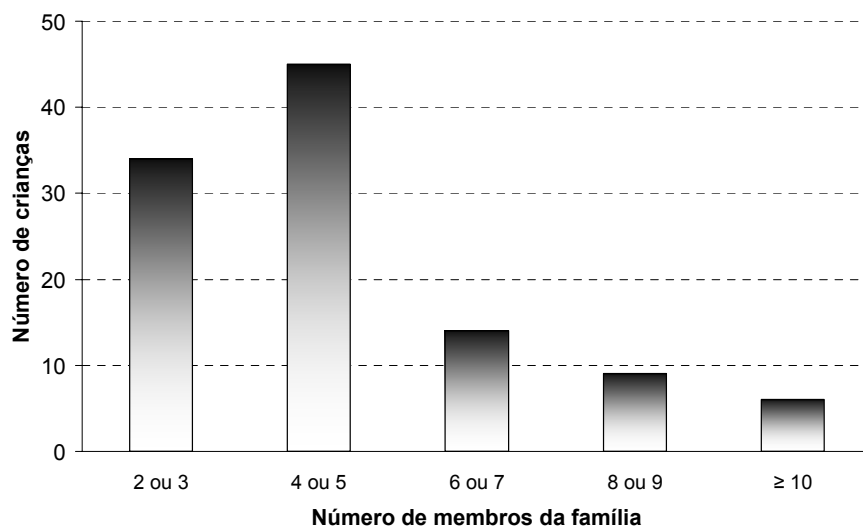


Figura 3: Distribuição das 108 crianças, portadoras de anemia falciforme, de acordo com o número de membros da família.

A mãe aparece como cuidadora principal para 89,8% das crianças da amostra; o pai participava como cuidador principal ou co-cuidador de 5 crianças. Apenas 4 crianças tinham como cuidador principal alguém da família que não fosse o pai ou a mãe.

A escolaridade do cuidador foi avaliada pela maior nível escolar quando havia mais de um cuidador. Apenas um cuidador declarou ser analfabeto e 60% não haviam completado o ensino fundamental; 23% dos cuidadores tinham ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto. Finalmente, 15% tinham ensino médio completo e apenas um cuidador possuía o nível universitário.

Quanto ao estado nutricional dos pacientes à primeira entrevista, 26 crianças (24,1%) foram consideradas desnutridas pelo índice antropométrico peso para estatura (WHZ < -1,28; ver subseção de variáveis analisadas); pelo índice estatura para a idade (HAZ < -1,28), 15 crianças (13,9%) foram consideradas desnutridas.

## **4.2. ESQUEMA PROFILÁTICO**

O esquema de antibioticoterapia profilática utilizado foi aquele adotado na Fundação Hemominas – Hemocentro de Belo Horizonte – o qual consiste na administração de Penicilina V, por via oral, em duas doses diárias de 125 mg (total de 250 mg/dia) para crianças até três anos de idade e 250 mg em duas doses diárias (total de 500 mg/dia) para crianças de 3 a 5 anos de idade. Alternativamente, utiliza-se a penicilina benzatina, via intramuscular, a cada 21 dias, na seguinte posologia: 600.000 U para crianças até 25 kg e 1.200.000 U

para aquelas com mais de 25 kg. Para crianças alérgicas à penicilina, utiliza-se a dose de 20 mg/kg/dia de eritromicina, via oral, duas vezes ao dia.

#### **4.3. AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICO-FAMILIAR**

A condição sócio-econômico-familiar de todas as crianças foi avaliada através de busca de dados na ficha social do prontuário do paciente.

Os dados pesquisados foram renda familiar (em salários mínimos à época da entrevista), número de pessoas no grupo familiar – a partir dos quais se calculou a renda familiar *per capita* e a escolaridade do(s) cuidador(es).

#### **4.4. AVALIAÇÃO DA ADESÃO À PROFILAXIA COM ANTIBIÓTICO**

Foi avaliado o uso de antibiótico, conforme esquema preconizado pela Fundação Hemominas (consultar item 4.2).

A administração via oral foi feita no domicílio sob responsabilidade dos familiares; por via intramuscular, o cuidador, ou outro familiar, leva a criança ao Centro de Saúde, onde a aplicação é feita por pessoal de Enfermagem.

A avaliação da adesão à profilaxia com antibiótico foi realizada por meio de: 1) entrevistas com o(s) cuidador(es); 2) testes de atividade antibiótica na urina; 3) anotações em prontuários médicos e 4) registros de dispensação de antibiótico pela farmácia do Hemocentro. Todas as entrevistas com os cuidadores, coleta de dados em prontuários, registros da farmácia do Hemocentro de Belo Horizonte e orientações para realização dos testes de atividade antibiótica na urina foram realizados pelo mestrando e por bolsistas de iniciação científica, todos acadêmicos de enfermagem. Os testes de atividade antibiótica na urina foram realizados pelo mestrando.

#### **4.4.1. Entrevista com o cuidador da criança**

A entrevista foi feita com base no questionário elaborado e apresentado por OLIVEIRA (2002) em sua tese de doutorado (Anexo 4), considerando fatores já estabelecidos na literatura como eventualmente associados à adesão. Foram aplicados, previamente, alguns questionários a alguns cuidadores de crianças portadoras de AF, como estudo-piloto. Essas crianças não foram incluídas na casuística.

As perguntas do questionário referiram-se aos seguintes aspectos: medicamentos utilizados pela criança, horários em que são administrados, regularidade dos horários de administração, quem é (são) o(s) responsável(eis) pela administração, número de vezes em que o medicamento deixou de ser administrado e o motivo, dificuldade da criança em aceitar o medicamento via oral, entendimento das orientações médicas, existência de algum outro profissional, além do médico da criança, que tenha orientado quanto à administração de medicamento.

As entrevistas foram realizadas em três ocasiões que coincidiram com algum tipo de atendimento agendado no Hemocentro, quase sempre a consulta médica. Os intervalos entre as entrevistas variaram entre três e seis meses, de acordo com a agenda de consultas das crianças do Hemocentro.



#### **4.4.2. Anotações em prontuários**

Foram pesquisados no prontuário dos pacientes dados relativos ao uso de antibiótico profilático. Para esse tipo de registro, há um campo específico na ficha de consulta médica do prontuário da criança para anotação, pelo médico assistente, sobre o uso regular, irregular, ou não-uso de antibiótico profilático (Anexo 5). A cada entrevista com o(a) cuidador(a) da criança, o prontuário médico correspondente era consultado para verificar o campo específico.

#### **4.4.3. Registros de dispensação de antibiótico pela farmácia do Hemocentro**

Os livros de registros de dispensação da farmácia do Hemocentro foram consultados para verificar o comparecimento do(s) cuidador(es) à farmácia para buscar o antibiótico prescrito. Foram anotadas as quantidades do antibiótico dispensado, gratuitamente, pelo farmacêutico. Estas eram comparadas com a quantidade que, pela idade ou peso da criança, deveria ter sido consumida durante o tempo decorrido entre duas datas de comparecimento à farmácia. Não se previu na rotina das entrevistas que os cuidadores levassem os frascos não-consumidos de antibiótico nas datas em que elas eram realizadas. A Penicilina Benzatina foi excluída desse cálculo uma vez que alguns cuidadores preferiam receber esse medicamento nos Centros de Saúde onde a aplicação intramuscular ocorria, o que inviabilizava o cálculo pretendido.

#### **4.4.4. Verificação de atividade antibiótica na urina**

Foi solicitado a todos os cuidadores das crianças fornecer uma amostra de urina durante o período do estudo. Algumas amostras foram colhidas no próprio Hemocentro, no dia da entrevista que, geralmente, ocorria no período da manhã. Muitos dos cuidadores relatavam, entretanto, que naquela manhã ainda não haviam administrado o antibiótico à criança. Os motivos alegados eram os preparativos para ida ao Hemocentro. Por esse motivo, foi fornecido ao cuidador material e orientações necessárias à coleta de urina domiciliar em papel-filtro e envio pelos correios.

Todas as orientações para essa coleta foram fornecidas pelos pesquisadores. O horário da coleta foi estabelecido, por escrito, de acordo com as informações obtidas da entrevista em relação aos horários em que a criança recebia o antibiótico via oral, sem que o cuidador percebesse que havia um nexo entre a administração do antibiótico e o horário de coleta da urina. Para aquelas crianças que ainda não tinham controle esfinteriano, solicitava-se ao cuidador colocar o coletor urinário 30 minutos após o horário habitual de administração da penicilina e mantê-lo, no máximo, por duas horas. Se a criança não urinasse nesse período, orientava-se a repetição do procedimento no(s) dia(s) subsequente(s). Para as crianças com controle de esfíncter vesical, orientava-se colher a urina uma hora após administração do antibiótico. No caso de crianças que faziam uso da penicilina benzatina, foi verificada, também pela entrevista, a data da última administração do antibiótico. Instruiu-se os familiares colher, em domicílio, a amostra urinária entre um e sete dias após a administração do mesmo.

O material fornecido ao cuidador consistia de coletores urinários, de um envelope tipo carta, previamente selado e preenchido o campo “destinatário”, e de um envelope pequeno de papel grau cirúrgico contendo no seu interior uma tira de papel-filtro. A tira de papel-filtro tinha uma extremidade para ser manuseada, marcada a tinta, e a outra, sem nenhuma marca, que era utilizada para imersão na urina colhida. As fitas eram secadas ao ar por 15 segundos antes de serem introduzidas no envelope de papel grau cirúrgico (MARKOWITZ & GORDIS,1968).

Nenhum cuidado especial de armazenamento foi dispensado aos envelopes recebidos pelos correios. Quando eles eram recebidos com sete ou mais dias em relação à data de postagem com a urina embebida em papel-filtro, os testes não eram realizados (consultar, também, item 4.4.4.2. Testes-pilotos). Já havia demonstração na literatura consultada que as fitas de papel-filtro embebidas em urina mantidas em temperatura ambiente por 5 ou mais dias ainda eram capazes, quando continham a penicilina excretada, de determinar o aparecimento do halo de inibição do crescimento bacteriano. Além disso, técnica estéril para a coleta da amostra de urina não era necessária (MARKOWITZ & GORDIS,1968; ver, também, item 4.4.4.1). CHARNEY et al (1967), por sua vez, observaram que o crescimento de alguns microorganismos contaminantes em torno do papel-filtro na placa de ágar e a presença de albumina, leucócitos ou eritrócitos na urina não interferiam na formação do halo de inibição.

Como já anteriormente mencionado, os reais objetivos do procedimento não foram informados aos familiares, procurando-se, com isso, interferir o mínimo possível no padrão de adesão das crianças testadas (MARKOWITZ & GORDIS, 1968; BUCHANAN et al,1982; BORGNA-PIGNATTI et al., 1983; HOPE &

WAHRENBERGER, 1999). Apenas informava-se ao cuidador que se tratava de um exame de urina de rotina. Os médicos do Hemocentro também eram avisados sobre esses testes e lhes era solicitado, caso o cuidador perguntasse sobre o resultado, que informassem não ter havido nenhuma anormalidade no exame.

#### **4.4.4.1. Teste de sensibilidade utilizando a técnica de disco-difusão em ágar**

Esta técnica baseia-se na utilização de uma bactéria altamente sensível à penicilina e à eritromicina. Quando um disco de papel-filtro, impregnado com urina que contenha antibiótico, entra em contato com a superfície úmida do ágar, no qual se semeou a bactéria sensível, o antibiótico se difunde no meio circundante ao disco de papel-filtro. Após incubação por 18 a 24 horas, a 35-37°C, haverá formação de halo de inibição de crescimento bacteriano se a bactéria presente no ágar for sensível ao antibiótico em questão (KONEMAN et al, 2001). O microorganismo escolhido para a realização dos testes foi o *Micrococcus spp.*, altamente sensível à penicilina e à eritromicina. Essa bactéria foi também utilizada em muitos trabalhos que empregaram essa técnica (MARKOWITZ & GORDIS, 1968; BUCHANAN et al., 1982; BORGNA-PIGNATTI et al., 1983; TEACH et al., 1998).

As colônias da bactéria utilizadas no presente estudo foram recuperadas de hemoculturas no Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas da UFMG. A sua identificação havia sido feita, previamente, pela morfologia macroscópica das colônias, aspecto morfo-tintorial ao Gram e por meio de teste com disco de bacitracina.

Algumas colônias eram mantidas em meio de manutenção de microorganismos (MMM), em geladeira, para garantir as características genotípicas e fenotípicas da bactéria e a qualidade dos testes a serem realizados posteriormente. Para certificar-se da sensibilidade do microorganismo-teste (*Micrococcus spp*) à penicilina, este foi semeado em placa de ágar-sangue e sobre a placa era colocado um disco de penicilina utilizado, rotineiramente, em antibiogramas. Havendo formação de halo de inibição, o microorganismo-teste era considerado adequado para a realização dos testes de atividade antibiótica.

A concentração bacteriana utilizada nos testes foi de 0,5 da escala Mac Farland que corresponde a uma concentração de  $5 \times 10^8$  células bacterianas por mililitro de solução (KONEMAN et al, 2001).

O teste foi considerado positivo quando houve formação de um halo de inibição em torno do fragmento de papel-filtro que havia sido embebido em urina (Figura 4). Qualquer tamanho de halo de inibição foi aceito como indicativo da presença de antibiótico, uma vez que o objetivo do teste era, exclusivamente, de caráter qualitativo (BUCHANAN et al., 1982; BERGMAN & WERNER, 1963; TEACH et al., 1998).

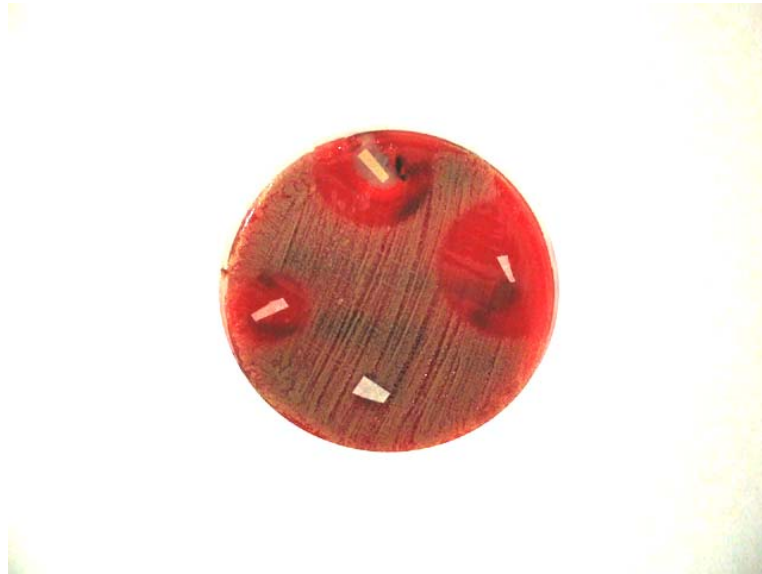


Fig. 4: Testes de atividade antibiótica na urina de quatro crianças, pela técnica de disco-difusão em ágar. Observam-se três halos de inibição reveladores da presença de penicilina na urina (teste positivo), e um teste negativo. A bactéria utilizada foi o *Micrococcus spp.*

#### 4.4.4.2 Testes-pilotos

A técnica de coleta de urina e de realização dos testes foi a mesma descrita por MARKOWITZ & GORDIS (1968) e repetida, posteriormente, por outros autores como BUCHANAN et al. (1982), TEACH et al. (1998) e GASTON et al (1986).

Para se conhecer o período de tempo após o qual seria ainda possível detectar a presença de penicilina na urina embebida em papel-filtro, foram feitos testes-pilotos com esse objetivo. A fenoximetilpenicilina foi administrada por via oral, pelo próprio mestrando, a quatro crianças portadoras de AF não-pertencentes à casuística. Em uma dessas crianças, com idade de 1 ano e 11 meses, a coleta de urina foi realizada uma hora após a administração da penicilina oral; o teste foi positivo, como esperado. Amostras subseqüentes foram

coletadas com 2,5 horas e 4 horas após administração da penicilina V, ambas positivas. A última amostra, colhida com 4 horas e 40 minutos, foi negativa.

Dois outros testes-pilotos foram realizados com gêmeas de 4 anos e 11 meses. Houve formação de halo de inibição em urina coletada 2 horas e 45 minutos após a administração de penicilina V.

O quarto teste-piloto foi realizado em uma criança de 4 anos e 4 meses. A primeira amostra de urina foi coletada 34 minutos após a administração da penicilina V e uma segunda, com o tempo de 70 minutos. Na primeira amostra de urina foi verificado um halo de 35 mm e na segunda, de 44 mm. A fita correspondente a esta última amostra de urina foi testada, novamente, após 7, 11 e 14 dias do primeiro teste. Houve persistência do halo de inibição em todas os dias testados, variando de 40 mm, referente ao 7º dia, 38 mm no 11º dia e 35 mm no 14º dia. Nas outras três crianças do estudo-piloto, a repetição do teste apenas no 7º dia após a coleta da urina – com a mesma fita do teste inicial também demonstrou a persistência do halo de inibição do crescimento bacteriano. É importante ressaltar que em todos os quatro testes-pilotos, as crianças haviam urinado antes da administração da dose de penicilina no Hemocentro, para afastar a interferência da dose do dia anterior nos testes-pilotos.

Com base nos resultados desses testes e na experiência, já citada, de MARKOWITZ & GORDIS (1968), para as crianças do estudo propriamente dito, as fitas embebidas em urina recebidas pelos correios foram consideradas válidas para teste se o tempo transcorrido entre a postagem e o recebimento pelo mestrando não fosse superior a 7 dias. Os cuidadores eram orientados a postarem os referidos envelopes no mesmo dia, ou no dia seguinte à coleta.

Analogamente, as fitas colhidas no Hemocentro podiam ser armazenadas por até 7 dias para serem testadas, de forma a se poder utilizar uma mesma placa de ágar para vários testes, racionalizando-se custos e tempo de trabalho.

#### **4.5. DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS**

As seguintes variáveis foram associadas a cada criança:

- 1) Identificação: número referente ao registro no estudo;
- 2) Idade: número fracionário, em meses, obtido pela subtração da data de nascimento em relação à data de entrada no estudo, ou seja, à primeira entrevista;
- 3) Sexo: masculino (1) ou feminino (2);
- 4) Escore Z da estatura para a idade e sexo na primeira entrevista (HAZ);
- 5) Escore Z do peso em relação à estatura na primeira entrevista (WHZ).

O peso e a estatura foram aferidos na instituição no momento da consulta médica. O escore Z é definido como uma medida que fornece o número de desvios-padrão que a observação dista da média da amostra e é obtido através da seguinte fórmula:

$$Z = (H - M) / DP, \text{ onde:}$$

H é a estatura (ou outro parâmetro) do paciente, M é a mediana das estatura (ou outro parâmetro) das crianças na população-referência e DP é o desvio-padrão da medida.

Conforme recomendação da organização Mundial de Saúde (OMS), a população referência adotada neste estudo foi a padronizada pelo *National Center for Health Statistics – CDC 2000* (KUCZMARSKI et al., 2000).



O ponto de corte recomendado pela OMS para a avaliação individual de desnutrição é o escore  $Z = -2$  (WHO WORKING GROUP, 1986). Já que a prevalência de desnutrição no Brasil é mais elevada do que nos países desenvolvidos, optou-se neste estudo pelo ponto de corte em  $Z = -1.28$  (equivalente ao percentil 10). Este ponto de corte é menos específico, porém mais sensível que aquele outro (MONTEIRO, 1984).

- 6) Renda *per capita* familiar mensal: número fracionário obtido pela divisão da renda familiar mensal pelo número de membros da família. Expresso em salários mínimos/mês, vigentes à época da entrevista social;
- 7) Número de membros da família: número que corresponde ao número de pessoas, familiares ou não, residentes no domicílio do paciente. A variável foi categorizada como **Membcat** em 1= (2 ou 3 membros); 2= (4 ou 5 membros) e 3= (6 ou mais membros);
- 8) Escolaridade do cuidador: estabelecido através da série e do grau mais elevado alcançado pela pessoa responsável pela administração da medicação ao paciente. Quando havia mais de um responsável pela administração, foi considerada a escolaridade mais elevada entre eles. A variável foi categorizada como **Escolcat** em 1 = analfabeto ou ensino fundamental incompleto; 2 = ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto e 3 = ensino médio completo ou universitário;
- 9) Responsável pela administração da medicação: refere-se aos três questionários para a avaliação da adesão e identifica a(s) pessoa(s) responsáveis em administrar a medicação ao paciente categorizada como 1 = mãe; 2 = pai; 3 = parentes;

- 10) Informação sobre o nome dos medicamentos utilizados pelo paciente: referem-se aos três questionários para a avaliação da adesão e identifica famílias que souberam informar o nome ou algum dado que identificasse o nome do medicamento utilizado para a profilaxia contra infecção. A variável foi categorizada como 1= antibiótico; 2= nenhum medicamento; 3= não sabe informar;
- 11) Horários de administração do antibiótico: referem-se aos três questionários para a avaliação da adesão e foi categorizada como 1= de 12 em 12 horas; 2= 1 vez ao dia; 3= 3 vezes ao dia; 4= não sabe informar; 5= de 21 em 21 dias (penicilina benzatina);
- 12) Número de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento. Refere-se ao total de falhas nos três questionários para a avaliação da adesão. Essa variável foi, também, categorizada como **Falhcat2** em 0= nenhuma vez e 2= uma ou mais vezes ou **Falhcat3**, em que 0= nenhuma vez, 1= uma a quatro vezes e 3= cinco ou mais vezes;
- 13) Motivo pelo qual o paciente não recebeu o antibiótico: refere-se aos três questionários para a avaliação da adesão. Foi categorizada como 1= esquecimento; 2= falta do medicamento; 3= outros; 4= não se aplica;
- 14) Dificuldade do paciente em ingerir o antibiótico: refere-se aos três questionários para a avaliação da adesão. Foi categorizada como 1= sim; 2= não e 3= atualmente não.
- 15) Falhas na adesão detectadas através de anotações no prontuário do paciente: os dados relativos a três consultas ao prontuário de cada

criança (item 4.4.2) foram unificados numa só variável. Ela foi categorizada como **Adprot3** em 0= usou o antibiótico, segundo todas as anotações; 1= não usou ou usou irregularmente, segundo, pelo menos, uma das anotações; 3= sem anotação em nenhuma das consultas médicas;

16) Falhas na adesão detectadas através de teste de presença de atividade antibiótica na urina. Esta variável foi categorizada como 0= ausência do antibiótico na urina e 1= presença do antibiótico na urina;

17) Entendimento das orientações médicas: refere-se aos três questionários para a avaliação da adesão. Foi categorizada em 1= sim; 2= não; 3= parcialmente;

18) Que outro profissional, ou pessoa, além do médico assistente, orientou o cuidador quanto à administração do antibiótico. Refere-se aos três questionários para a avaliação da adesão. Foi categorizada em 1= enfermagem; 2= outro médico; 3= outros; 4= não se aplica;

19) Adesão ao tratamento considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina (**Ad3var**): variável categorizada como 0= nenhum ou apenas um método foi capaz de detectar falha de adesão; 1= falha de adesão por dois ou três métodos.

#### **4.6. MÉTODOS ESTATÍSTICOS**

Tabelas de frequência foram construídas para caracterizar a distribuição das variáveis categóricas. A eventual associação entre variáveis categóricas foi analisada com o teste exato de Fisher, quando se tratava de tabelas 2 x 2; no caso de tabelas 2 x 3, em que havia uma gradação da variável (por exemplo,

número de membros da família e escolaridade do cuidador, ambas categorizadas em 3 níveis crescentes), a possível associação foi analisada com o qui quadrado de tendência (um grau de liberdade).

O teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para testar a possível associação de uma variável de adesão binária (0 ou 1) com variáveis contínuas cuja distribuição, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, mostrou-se não-normal (por exemplo, idade e renda familiar *per capita*). De forma semelhante, o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado quando a variável de adesão possuía três níveis (por exemplo, Falhacat3).

Em todos os testes estatísticos, considerou-se significativa a probabilidade de  $P \leq 0,05$  para o erro do tipo alfa. Utilizou-se o *software* SPSS, versão 11.5.0, para a análise estatística. O subprograma *Nutrition* do software Epiinfo, versão 3.3.2, foi utilizado para gerar os escores Z dos índices nutricionais HAZ e WHZ, a partir do sexo, peso, estatura e idade das crianças quando da primeira entrevista (DEAN et al., 2002).

## 5. RESULTADOS

Conforme relatado na seção de Casuística, das 127 crianças incluídas inicialmente no estudo, quatro faleceram e foram excluídas por não completarem as três entrevistas programadas – para três crianças só foi possível a entrevista inicial e para uma, duas entrevistas. Nenhuma havia sido submetida ao teste urinário para detecção de antibiótico. As causas de óbito foram choque neurogênico em uma, infecção generalizada em outra e causa não determinada nas outras duas. Houve perda de seguimento de 15 crianças, restando 108 crianças no estudo.

Quanto à antibioticoterapia profilática, 106 crianças receberam penicilina e apenas duas, eritromicina; 13 crianças fizeram uso de penicilina benzatina, alternadamente, com a formulação via oral; 11 fizeram uso, exclusivamente, de penicilina benzatina e 82 receberam, exclusivamente, penicilina oral (Figura 5).

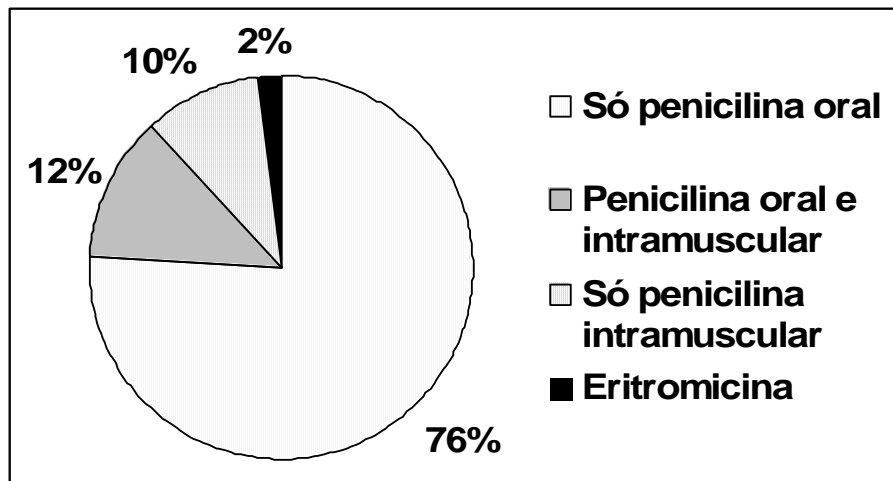


Figura 5: Tipo de antibioticoterapia profilática em 108 crianças com anemia falciforme.

Quando o cuidador foi questionado em relação ao conhecimento sobre os medicamentos que a criança usava, respostas imprecisas apareceram em entrevistas de 13 crianças. Destas, 11 não sabiam dizer o nome penicilina, ou algum outro nome comercial, porém referiam-se ao nome “antibiótico”, ou algo que sugerisse tratar-se de penicilina. Para as outras duas crianças, o

irregularidade nos horários de administração da medicação foi detectada, portanto, nas entrevistas de 26 crianças (24%).

O estudo da adesão por meio da verificação nos livros de registros da farmácia do Hemocentro não trouxe dados que pudessem ser considerados consistentes para uma análise quantitativa. Entretanto a interpretação desses registros revelou “achados” interessantes que merecem descrição.

A farmácia do Hemocentro funciona no mesmo prédio onde são realizadas as consultas médicas. Os antibióticos profiláticos são fornecidos gratuitamente e não foi observada longa espera na farmácia para a dispensação dos mesmos aos pacientes.

A penicilina benzatina também é dispensada, gratuitamente, pelos centros de saúde, da rede municipal de Belo Horizonte e de algumas outras cidades. Algumas mães nos relataram que preferiam buscar esse medicamento nos centros de saúde, onde ele era também administrado, deixando, assim, de comparecer à farmácia do Hemocentro para aviar a receita no dia da consulta médica ou em data próxima a ela. Daí surgiu a dúvida sobre a quantas crianças, realmente, era administrada a penicilina benzatina nos centros de saúde, impossibilitando tirar conclusões fidedignas sobre a adesão ao tratamento.

Em muitos casos, verificou-se que o período decorrido entre duas datas consecutivas de comparecimento à farmácia do Hemocentro pelo cuidador de uma criança era superior ao período em que se esgotaria, de acordo com a posologia receitada pelo médico, o estoque do antibiótico fornecido na primeira data de comparecimento. Além da falta de adesão ao tratamento, várias hipóteses alternativas – ou aditivas – explicariam essa discrepância, por

exemplo, prescrição de outro antibiótico para infecções agudas e internações por causas infecciosas que, naturalmente, levariam à interrupção da antibioticoterapia profilática durante alguns dias. De acordo com o protocolo adotado no Hemocentro, como relatado em seção anterior, a partir de três anos de idade a dose da formulação líquida da penicilina é aumentada. Surge daí outra possível explicação para a discrepância observada, pois esse ajuste da dose poderia ser realizado – segundo informações colhidas com os médicos do Hemocentro – não, necessariamente, quando a criança completasse os três anos de idade, pois, as consultas médicas nem sempre coincidiam com essa data, influenciando, dessa forma, a estimativa de consumo.

Para a realização dos testes de atividade antibiótica na urina, foram obtidas amostras de 81 das 108 crianças (75%). Em 44,4% das amostras não foi detectada presença de penicilina, tendo sido detectado o antibiótico em 55,6% delas. Do total de amostras de urina examinadas, apenas 11 (10%) foram colhidas no Hemocentro de BH (HBH) no dia da entrevista, pois a maioria das mães relatou não haver administrado o antibiótico naquela manhã devido aos preparativos para sair de casa com a criança para a consulta médica. As outras 70 amostras foram colhidas em domicílio e enviadas pelo correio.

Das 11 amostras colhidas no HBH, quando a mãe afirmou ter administrado o antibiótico naquela manhã ou a penicilina benzatina nos últimos 7 dias, 5 (45,5%) foram positivas e 6 foram negativas para presença de penicilina. Das 70 amostras enviadas pelo correio, 40 (57%) foram positivas e 30 negativas.



Dos 45 testes com resultados positivos para a presença de penicilina, 34 (75,5%) foram repetidos uma semana após, usando-se parte da mesma fita do primeiro teste; 32 deles mantiveram o halo de inibição. Os outros 2 testes nos quais não se notou o halo de inibição quando da repetição haviam, no primeiro teste, apresentado halos bem menores do que nos outros 32 casos. É importante ressaltar que, com o passar dos dias, observou-se que o diâmetro dos halos de inibição diminuiu progressivamente à medida que se repetem os testes com a mesma fita da amostra urinária colhida no primeiro dia.

Quando os cuidadores foram questionados, nas três entrevistas realizadas, sobre o número de vezes em que o antibiótico deixou de ser administrado, 52 (48,1%) responderam que nunca haviam esquecido de administrar nenhuma dose, 27 (25%) admitiram ter omitido de 1 a 4 doses e 29 deles (26,9%) afirmaram não ter administrado o antibiótico 5 vezes ou mais. O principal motivo foi o esquecimento e, em alguns casos, o término do estoque de medicamento antes da data prevista.

A adesão ao uso de antibiótico também foi verificada nas anotações feitas pelo médico no prontuário das crianças no momento da consulta médica. Verificou-se que 96 cuidadores (89%) afirmaram para o médico que a criança fazia uso regular do antibiótico profilático.

Em todas as três entrevistas de 5 crianças foram relatadas dificuldades das mesmas de aceitar o antibiótico. Sete crianças tiveram dificuldades declaradas, pelos seus cuidadores, em duas das três entrevistas. Os outros cuidadores, ou não tiveram dificuldades, ou responderam “atualmente não”, nas duas últimas entrevistas.

Ao ser realizado o cruzamento dos resultados dos testes de atividade antibiótica na urina e as falhas na administração do antibiótico, relatadas nas entrevistas, foi verificado que das 38 crianças com relato de ingestão de todas as doses do antibiótico, 13 delas apresentaram o teste negativo e 25, positivo. Das que deixaram de ingerir o antibiótico de 1 a 4 vezes, 13 tiveram os testes negativos e 9, testes positivos; das 21 crianças cujos cuidadores afirmaram ter deixado de administrar 5 doses ou mais, 11 (52,4%) tiveram antibiótico detectado em suas urinas no momento do teste (qui-quadrado de tendência,  $p = 0,22$ ; Tabela 2).

Tabela 2: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) e pelo teste de presença do antibiótico na urina de 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		FALHCAT3			Total	
		0	1	2		
URINA	0	Número de crianças	13	13	10	36
		% em relação a FALHCAT3	34.2%	59.1%	47.6%	44.4%
	1	Número de crianças	25	9	11	45
		% em relação a FALHCAT3	65.8%	40.9%	52.4%	55.6%
Total		Número de crianças	38	22	21	81
		% em relação a FALHCAT3	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

FALHCAT3: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento; 0= nenhuma vez, 1= uma a quatro vezes e 3= cinco ou mais vezes;

URINA: Falhas na adesão detectadas através de teste de presença de atividade antibiótica na urina; 0= ausência do antibiótico na urina e 1= presença do antibiótico na urina.

\*  $p = 0,22$  (qui-quadrado de tendência).

Quando a variável falhas na administração foi categorizada em apenas dois níveis – não houve falhas ou o antibiótico deixou de ser administrado pelo menos uma vez –, também não se observou associação significativa, embora

tenha sido observado maior proporção de testes urinários positivos no grupo de crianças sem falhas relatadas à entrevista (p= 0,12; Tabela 3).

Tabela 3: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) e pelo teste de presença do antibiótico na urina de 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		FALHCAT2		Total	
		0	1		
URINA	0	Número de crianças	13	23	36
		% em relação a FALHCAT2	34.2%	53.5%	44.4%
	1	Número de crianças	25	20	45
		% em relação a FALHCAT2	65.8%	46.5%	55.6%
Total		Número de crianças	38	43	81
		% em relação a FALHCAT2	100.0%	100.0%	100.0%

FALHCAT2: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes;

URINA: Falhas na adesão detectadas através de teste de presença de atividade antibiótica na urina; 0= ausência do antibiótico na urina e 1= presença do antibiótico na urina.

\* p = 0,12.

Quando foi analisada se havia associação entre o resultado dos testes de atividade antibiótica na urina e a adesão anotada pelo médico no prontuário (Tabela 4), observou-se que 39 das 72 crianças (54,2%) cujos cuidadores afirmaram para o médico que a criança havia ingerido todas as doses do antibiótico apresentaram teste positivo. Inversamente, das 9 crianças cujos cuidadores informaram ao médico a falta de ingestão de administração do antibiótico pelo menos uma vez no período do estudo, 6 (66,7%) apresentaram atividade antibiótica na amostra de urina (p= 0,72).

Tabela 4: Associação entre falhas de adesão detectadas por consulta aos prontuários médicos e pelo teste de presença do antibiótico na urina de 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		ADPROT3		Total	
		0	1		
URINA	0	Número de crianças	33	3	36
		% em relação a ADPROT3	45.8%	33.3%	44.4%
	1	Número de crianças	39	6	45
		% em relação a ADPROT3	54.2%	66.7%	55.6%
Total		Número de crianças	72	9	81
		% em relação a ADPROT3	100.0%	100.0%	100.0%

ADPROT3: Falhas na adesão detectadas através de anotações no prontuário do paciente; 0= usou o antibiótico, segundo todas as anotações; 1= não usou ou usou irregularmente, segundo, pelo menos, uma das anotações;

URINA: Falhas na adesão detectadas através de teste de presença de atividade antibiótica na urina; 0= ausência do antibiótico na urina e 1= presença do antibiótico na urina.

\*  $p = 0,72$ .

Ao serem cruzadas as informações obtidas nas entrevistas com aquelas anotadas pelos médicos nos prontuários, verificou-se que os cuidadores de 48 crianças não relataram falhas na administração do antibiótico profilático nem para os entrevistadores, nem para os médicos assistentes. Observou-se uma tendência, estatisticamente não-significativa, para que os cuidadores que relataram falhas na administração do antibiótico por cinco ou mais vezes (categoria 2 da variável FALHACAT3) também admitissem para o médico assistente falhas ou irregularidade na administração do medicamento (qui-quadrado de tendência,  $p = 0,098$ ; Tabela 5).

Tabela 5: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) e pela consulta aos prontuários médicos de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		FALHCAT3			Total	
		0	1	2		
ADPROT3	0	Número de crianças	48	25	23	96
		% em relação a FALHCAT3	92.3%	92.6%	79.3%	88.9%
	1	Número de crianças	4	2	6	12
		% em relação a FALHCAT3	7.7%	7.4%	20.7%	11.1%
Total		Número de crianças	52	27	29	108
		% em relação a FALHCAT3	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

FALHCAT3: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento; 0= nenhuma vez, 1= uma a quatro vezes e 3= cinco ou mais vezes;

ADPROT3: Falhas na adesão detectadas através de anotações no prontuário do paciente; 0= usou o antibiótico, segundo todas as anotações; 1= não usou ou usou irregularmente, segundo, pelo menos, uma das anotações.

\*  $p = 0,098$  (qui-quadrado de tendência).

Quando a variável falhas na administração relatadas à entrevista com os pesquisadores (FALHCAT2) foi categorizada em apenas dois níveis – não houve falhas ou o antibiótico deixou de ser administrado pelo menos uma vez – , também não se observou associação significativa com as anotações de falhas no prontuário médico, embora tenha sido observado maior proporção (8/56) de crianças com falta de adesão pelo prontuário médico quando, igualmente, os cuidadores relataram alguma falha na entrevista com os pesquisadores ( $p = 0,36$ ; Tabela 6).

Tabela 6: Associação entre falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) e pela consulta aos prontuários médicos de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		FALHCAT2		Total	
		0	1		
ADPROT3	0	Número de crianças	48	48	96
		% em relação a FALHCAT2	92.3%	85.7%	88.9%
	1	Número de crianças	4	8	12
		% em relação a FALHCAT2	7.7%	14.3%	11.1%
Total		Número de crianças	52	56	108
		% em relação a FALHCAT2	100.0%	100.0%	100.0%

FALHCAT2: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes;

ADPROT3: Falhas na adesão detectadas através de anotações no prontuário do paciente; 0= usou o antibiótico, segundo todas as anotações; 1= não usou ou usou irregularmente, segundo, pelo menos, uma das anotações.

\* p = 0,36.

Não se observou associação significativa entre a variável número de falhas de administração do medicamento, à entrevista com os cuidadores e categorizada em três níveis (FALHCAT3) e o gênero (qui quadrado de tendência, p = 0,72; Tabela 7).

Tabela 7: Associação entre gênero e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		SEXO		Total	
		Masculino	Feminino		
FALHCAT3	0	Número de crianças	26	26	52
		% em relação a SEXO	53.1%	44.1%	48.1%
1		Número de crianças	9	18	27
		% em relação a SEXO	18.4%	30.5%	25.0%
2		Número de crianças	14	15	29
		% em relação a SEXO	28.6%	25.4%	26.9%
Total		Número de crianças	49	59	108
		% em relação a SEXO	100.0%	100.0%	100.0%

FALHCAT3: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento; 0= nenhuma vez, 1= uma a quatro vezes e 3= cinco ou mais vezes;

\*  $p = 0,72$  (qui-quadrado de tendência).

Da mesma forma, não se observou associação significativa entre FALHCAT3 e o nível de escolaridade dos cuidadores, esta variável categorizada em três níveis – analfabeto ou ensino fundamental incompleto; fundamental completo ou ensino médio incompleto; ensino médio completo ou universitário (qui quadrado de tendência,  $p = 0,32$ ; Tabela 8).

Tabela 8: Associação entre escolaridade dos cuidadores e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com três categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		ESCOLCAT			Total	
		1	2	3		
FALHCAT3	0	Número de crianças	34	13	5	52
		% em relação a ESCOLCAT	51.5%	52.0%	29.4%	48.1%
	1	Número de crianças	14	7	6	27
		% em relação a ESCOLCAT	21.2%	28.0%	35.3%	25.0%
	2	Número de crianças	18	5	6	29
		% em relação a ESCOLCAT	27.3%	20.0%	35.3%	26.9%
Total		Número de crianças	66	25	17	108
		% em relação a ESCOLCAT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

ESCOLCAT: escolaridade do cuidador; 1 = analfabeto ou ensino fundamental incompleto; 2 = ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto e 3 = ensino médio completo ou



Tabela 9: Associação entre escolaridade dos cuidadores e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		ESCOLCAT			Total	
		1	2	3		
FALHCAT2	0	Número de crianças	34	13	5	52
		% em relação a ESCOLCAT	51.5%	52.0%	29.4%	48.1%
	1	Número de crianças	32	12	12	56
		% em relação a ESCOLCAT	48.5%	48.0%	70.6%	51.9%
Total		Número de crianças	66	25	17	108
		% em relação a ESCOLCAT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

ESCOLCAT: escolaridade do cuidador; 1 = analfabeto ou ensino fundamental incompleto; 2 = ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto e 3 = ensino médio completo ou universitário;

FALHCAT2: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes.

\* p = 0,17 (qui-quadrado de tendência).

Também o número de membros da família da criança não se associou significativamente com as falhas de adesão relatadas à entrevista (qui quadrado de tendência, p = 0,39; Tabela 10).

Tabela 10: Associação entre número de membros da família e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		MEMBCAT			Total	
		1	2	3		
FALHCAT2	0	Número de crianças	15	21	16	52
		% em relação a MEMBCAT	44.1%	46.7%	55.2%	48.1%
	1	Número de crianças	19	24	13	56
		% em relação a MEMBCAT	55.9%	53.3%	44.8%	51.9%
Total		Número de crianças	34	45	29	108
		% em relação a MEMBCAT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

MEMBCAT: número de membros da família; 1= (2 ou 3 membros); 2= (4 ou 5 membros) e 3= (6 ou mais membros);

FALHCAT2: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes.

\*  $p = 0,39$  (qui-quadrado de tendência).

Não se observaram, igualmente, associações significativas entre a adesão verificada pelas entrevistas feitas pelo pesquisador (FALHCAT2) e os índices nutricionais HAZ e WHZ (Tabelas 11 e 12;  $p = 0,58$  e  $p = 0,12$ , respectivamente). No caso de WHZ, observa-se uma tendência, não-significativa, para que a desnutrição se associasse com falhas na adesão: das 26 crianças consideradas desnutridas, 17 (65,4%) tiveram falhas na administração de medicamentos; isso contrasta com 39/82 (47,6%) entre as consideradas bem nutridas.

Tabela 11: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z da estatura (HAZ) e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		HAZCAT		Total	
		0	1		
FALHCAT2	0	Número de crianças	46	6	52
		% em relação a HAZCAT	49.5%	40.0%	48.1%
	1	Número de crianças	47	9	56
		% em relação a HAZCAT	50.5%	60.0%	51.9%
Total		Número de crianças	93	15	108
		% em relação a HAZCAT	100.0%	100.0%	100.0%

HAZCAT: escore Z da estatura para a idade e sexo, na primeira entrevista; 0= HAZ superior a -1,28 (desnutrido); 1= HAZ inferior a -1,28 (desnutrido);

FALHCAT2: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes.

\* p = 0,58.

Tabela 12: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z do peso em relação à estatura (WHZ) e falhas de adesão detectadas pelas entrevistas (variável com duas categorias) de cuidadores de 108 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		WHZCAT		Total	
		0	1		
FALHCAT2	0	Número de crianças	43	9	52
		% em relação a WHZCAT	52.4%	34.6%	48.1%
	1	Número de crianças	39	17	56
		% em relação a WHZCAT	47.6%	65.4%	51.9%
Total		Número de crianças	82	26	108
		% em relação a WHZCAT	100.0%	100.0%	100.0%

WHZCAT: escore Z do peso em relação à estatura, na primeira entrevista; 0= WHZ superior a -1,28 (desnutrido); 1= WHZ inferior a -1,28 (desnutrido);

FALHCAT2: Número total de vezes em que o paciente não recebeu o antibiótico sem que houvesse orientação médica para interrupção do tratamento 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes.

\* p = 0,12.

Como já anteriormente exposto no subitem 19 do item 4.5 (Definição de variáveis), foi criada uma variável de adesão que englobasse os três métodos utilizados na presente análise (AD3VAR). Dessa forma, foram consideradas

“aderentes” as 54 crianças (66,7%) sem falhas de adesão pelos três métodos ou que apresentassem falhas em apenas um deles; 27 (33,3) foram consideradas “não-aderentes” por terem apresentado evidência de não-adesão por dois ou pelos três métodos. O universo passa ser de 81 crianças, correspondente ao número de crianças que forneceram urina para os testes de atividade antibiótica.

A idade e a renda *per capita* não se associaram com a adesão medida por AD3VAR (teste de Mann Whitney,  $p= 0,77$  e  $0,57$ , respectivamente). Da mesma forma, nenhuma associação significativa foi encontrada entre AD3VAR e as variáveis nominais gênero, HAZ e WHZ (teste exato de Fisher,  $p= 0,82$ ,  $p= 0,74$  e  $p= 1,0$ , respectivamente; Tabelas 13 a 15). Similarmente, para as variáveis ordinais escolaridade e número de membros na família, não se associaram, significativamente com a variável de adesão AD3VAR (qui quadrado de tendência,  $p= 0,2$  e  $p= 0,61$ , respectivamente; Tabelas 16 e 17).

Tabela 13: Associação dos métodos de entrevista na urina em 81 crianças com anemia e uso de antibiótico\*.

AD3VAR	0
	1
Total	

AD3VAR: adesão ao tratamento, pontuação de prontuário e atividade do médico para detectar falha de adesão; 1 = não aderente; 0 = aderente.  
\* p = 0,82.

Tabela 14: Associação entre a estatura para a idade e o método de entrevista, anotação de anemia em 81 crianças com anemia.

Tabela 15: Associação entre desnutrição aferida pelo índice escore Z do peso em relação à estatura (WHZ) e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		WHZCAT		Total	
		0	1		
AD3VAR	0	Número de crianças	41	13	54
		% em relação a WHZCAT	67.2%	65.0%	66.7%
	1	Número de crianças	20	7	27
		% em relação a WHZCAT	32.8%	35.0%	33.3%
Total		Número de crianças	61	20	81
		% em relação a WHZCAT	100.0%	100.0%	100.0%

WHZCAT: escore Z do peso em relação à estatura, na primeira entrevista; 0= WHZ superior a -1,28 (desnutrido); 1= WHZ inferior a -1,28 (desnutrido);

AD3VAR: adesão ao tratamento considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina; 0= nenhum ou apenas um método foi capaz de detectar falha de adesão; 1= falha de adesão por dois ou três métodos.

\* p = 1,0.

Tabela 16: Associação entre a escolaridade do cuidador e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		ESCOLCAT			Total	
		1	2	3		
AD3VAR	0	Número de crianças	34	13	7	54
		% em relação a ESCOLCAT	69.4%	76.5%	46.7%	66.7%
	1	Número de crianças	15	4	8	27
		% em relação a ESCOLCAT	30.6%	23.5%	53.3%	33.3%
Total		Número de crianças	49	17	15	81
		% em relação a ESCOLCAT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

ESCOLCAT: escolaridade do cuidador; 1 = analfabeto ou ensino fundamental incompleto; 2 = ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto e 3 = ensino médio completo ou universitário;

AD3VAR: adesão ao tratamento considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina; 0= nenhum ou apenas um método foi capaz de detectar falha de adesão; 1= falha de adesão por dois ou três métodos.

\* p = 0,20 (qui-quadrado de tendência).

Tabela 17: Associação entre número de membros da família e falhas de adesão considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina em 81 crianças com anemia falciforme em uso profilático de antibiótico\*.

		MEMBCAT			Total	
		1	2	3		
AD3VAR	0	Número de crianças	19	23	12	54
		% em relação a MEMBCAT	67.9%	69.7%	60.0%	66.7%
	1	Número de crianças	9	10	8	27
		% em relação a MEMBCAT	32.1%	30.3%	40.0%	33.3%
Total		Número de crianças	28	33	20	81
		% em relação a MEMBCAT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

MEMBCAT: número de membros da família; 1= (2 ou 3 membros); 2= (4 ou 5 membros) e 3= (6 ou mais membros);

AD3VAR: adesão ao tratamento considerando-se os métodos de entrevista, anotações em prontuário e atividade do antibiótico na urina; 0= nenhum ou apenas um método foi capaz de detectar falha de adesão; 1= falha de adesão por dois ou três métodos.

\*  $p = 0,61$  (qui-quadrado de tendência).

Os dados a partir dos quais foram feitas as análises estatísticas estão registrados no Anexo 6.

## 6. DISCUSSÃO

O número de pacientes incluídos nesta casuística (n= 108) foi superior ao da maioria dos estudos com objetivos semelhantes [TEACH et al.,1998 (n= 123); CUMMINS et al.,1991 (n= 31); BERKOVITCH et al.,1998 (n= 23); ELLIOTT et al.,2001 (n= 50); BUCHANAN et al.,1982 (n= 62); BABIKER, 1986 (n= 42)].

Os pacientes eram provenientes do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais, realizado pelo NUPAD-UFMG, e acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte, o que possibilitou uma uniformidade da amostra. O tempo de seguimento dos pacientes durante o estudo da adesão – 15 meses – e o número de entrevistas realizadas foi superior ao de outros estudos prospectivos como os de BERKOVITCH et al., 1998 (6 meses de seguimento e 1 entrevista); TEACH et al., 1998 (10 meses de seguimento e 1 entrevista) e ELLIOTT et al., 2001 (1 entrevista).

A literatura mostra que a adesão pode ser definida, de acordo com diferentes conceitos, como “o grau de concordância entre o comportamento do indivíduo e as prescrições”; “seguir sem desviar” ou “um processo ativo, intencional que tem a colaboração dos profissionais de saúde”. Concordância e “seguir sem desviar” não consideram as falhas na adesão que são intencionais ou pertinentes à adaptação do paciente à sua doença. A adesão, vista como um processo complexo, multifacetado e que envolve comportamento tanto individual quanto coletivo, pode também sofrer influência dos métodos utilizados para medi-la, do local onde é estudada e da definição adotada para “boa adesão”. A partir dessas considerações, torna-se difícil responder qual



seria a melhor maneira de avaliar a adesão. Portanto, neste estudo, foi utilizada uma combinação de métodos na tentativa de avaliá-la de maneira mais ampla.

Quando a adesão foi avaliada considerando a variável que englobava três dos métodos utilizados (questionários, pesquisa de dados em prontuários médicos e testes na urina - AD3VAR), foram consideradas “aderentes” as 54 crianças (66,7%) sem falhas de adesão pelos três métodos ou que apresentassem falhas em apenas um deles; 27 (33,3) foram consideradas “não-aderentes” por haverem apresentado evidência de não-adesão por dois ou pelos três métodos. Os estudos encontrados na literatura utilizaram diferentes metodologias para a avaliação da adesão, o que dificulta o estabelecimento de comparações. No entanto, os resultados observados na presente casuística são semelhantes aos desses trabalhos, nos quais o nível de adesão variou de 12% a 79% (ELLIOT et al., 2001; TEACH et al., 1998; BERKOVITCH et al., 1998; PEGELOW et al., 1991; CUMMINS et al., 1991).

Os dados obtidos nos registros da farmácia do Hemocentro não foram incluídos na análise quantitativa, uma vez que foram observadas limitações importantes durante a coleta. Para que essas informações fossem mais consistentes, seria necessário conhecer outros dados, como hospitalizações, ocorrência de episódios de infecção que levariam à suspensão temporária da profilaxia, o que poderia interferir na estimativa de uso do antibiótico nos intervalos entre as consultas. Da mesma forma, as receitas deveriam ser checadas após consulta médica para verificar possíveis mudanças, ou no tipo de antibiótico, ou na posologia, ou na via de administração. Estudo dessa natureza, realizado por ELLIOTT et al (2000), parece não ter considerado a possível ocorrência dos episódios relacionados acima como fator que pudesse

interferir no cálculo da taxa de adesão. Esses autores observaram uma taxa de adesão de 12%, considerando a dispensação de antibiótico em um pequeno intervalo de 14 dias.

A realização de entrevistas com os pais e pacientes é o método de avaliação da adesão mais amplamente utilizado na prática clínica. As entrevistas e os questionários são considerados um método de fácil execução, baixo custo e permitem, também, a avaliação do padrão das falhas na adesão e os motivos pelos quais aconteceram. STEINER & EARNEST (2000) afirmam que perguntas diretas sobre ingestão de medicamentos, embora incapazes de identificar pacientes que não aderem ao tratamento podem, pelo menos, iniciar uma discussão. A principal limitação para o uso de “auto-relatos”, como método para avaliação da adesão, é que eles tendem a superestimá-la. Os auto-relatos de desobediência às prescrições médicas são, geralmente, mais confiáveis do que os de obediência (OLIVEIRA et al., 2005).

Portanto, neste estudo, a frequência de falhas na adesão relatadas nas entrevistas pode ainda estar subestimada. É importante salientar que a aplicação dos questionários foi uma oportunidade para que os pesquisadores iniciassem uma discussão com os cuidadores em um serviço de saúde onde o tema adesão é abordado de forma ainda bastante tímida.

A maioria dos informantes relatou que entendia as informações fornecidas pelos médicos do HBH sobre as condições de saúde das crianças com AF. Foi observado, entretanto, que as respostas do cuidadores estavam mais ligadas a questões relacionadas à patologia do que, propriamente, à importância da profilaxia antibiótica contra infecção, demonstrando,

relativas à profilaxia antibiótica e aos riscos de infecções graves. Por outro lado, é passível de questionamento se os cuidadores, ao se “preocuparem” mais com o entendimento sobre a patologia, intuitivamente, compreenderiam também a importância da profilaxia. Nesse contexto é interessante observar que, no estudo de ELLIOT et al. (2001), as mães relataram um alto grau de conhecimento sobre a gravidade das infecções na AF, mas, mesmo assim, verificou-se uma baixa taxa de adesão ao uso profilático de penicilina.

Muitos teóricos acreditam que a origem da não-adesão tem como foco principal a relação médico-paciente, o conhecimento ou as crenças do paciente sobre o tratamento e, em menor amplitude, a natureza do tratamento ou da doença. Assim, os pacientes têm suas próprias concepções sobre o tratamento e, conseqüentemente, têm um “poder de veto” que pode levá-los a alterar de várias formas o seu regime de tratamento, ou mesmo interrompê-lo, quando julgam não haver efeito terapêutico (CONRAD, 1985). O uso da penicilina profilática na AF exemplifica bem esse tipo de comportamento: nos regimes medicamentosos com objetivos profiláticos o paciente não “vê” resultados imediatos, curativos, e tende a “esquecer-se” da medicação.

Neste estudo, o principal motivo para a não-administração da medicação foi exatamente o “esquecimento” e, em alguns casos, o término do estoque de medicamento antes da data prevista. Os pacientes crônicos necessitam viver o seu cotidiano, do qual o regime terapêutico faz parte. A apresentação, pelo médico à família, de diagnóstico diferente daquele que os pais imaginavam pode favorecer comportamentos de ansiedade e/ou negação e mudanças na rotina familiar. No caso da AF, uma rotina de consultas médicas, exames e a

introdução de um regime medicamentoso profilático e prolongado constituem, certamente, “algo novo” incluído no cotidiano das famílias.

Foi observado que a grande maioria dos cuidadores afirmou para o médico assistente que a criança fazia uso regular do antibiótico profilático. Os dados obtidos nos questionários e nos testes para avaliação da atividade antibiótica na urina detectaram uma maior proporção de indivíduos que admitiram uso irregular da medicação ou que apresentaram teste negativo para atividade antibiótica na urina. Pode-se inferir que a avaliação da adesão utilizando informações obtidas pelo médico mostrou-se pouco sensível, ou mesmo inadequada, apesar de ter sido observada uma tendência, estatisticamente não-significativa, para que os cuidadores que relataram falhas na administração do antibiótico por cinco ou mais vezes também admitissem para o médico-assistente falhas ou irregularidade na administração do medicamento. De acordo com a literatura, as estimativas feitas pelos médicos são consideradas como uma medida imprecisa da adesão ao tratamento, porque tendem a superestimá-la (WRIGHT, 1993).

É importante observar que a proporção de testes positivos de atividade antibiótica na urina na presente casuística, em 81 crianças testadas, foi de 55,6%, semelhante ao encontrado na literatura por CUMMINS et al., 1991 (47%); TEACH et al., 1998 (55%); BABIKER, 1985 (44%); HOPPE et al., 1999 (69,5%). Além disso, nos testes de atividade antibiótica realizados no Hemocentro, quando as mães relataram ter administrado o antibiótico naquela manhã, verificou-se uma proporção de positividade muito semelhante às dos testes realizados com urina colhida em domicílio e enviada via correios. Diversos estudos apontam que esse método pode ser perfeitamente adaptado

para uso em consultórios e clínicas (TEACH et al., 1998; BUCHANAN et al., 1982). Só recentemente, ele tem sido usado como método para avaliar a adesão em tratamentos de longa duração, como no caso da profilaxia na anemia falciforme. As amostras de urina quando colhidas de forma seqüencial por períodos mais longos, e não em um único momento, tornariam o método mais confiável para avaliação da adesão. A demonstração, pelo presente estudo, da viabilidade da colheita da urina em domicílio e o seu envio pelos correios, por meio de papel-filtro embebido na urina, torna esse método muito interessante para ser aplicado de forma seqüencial e prolongada, pois torna desnecessária a ida freqüente dos pais e crianças à unidade de saúde para que a adesão ao antibiótico profilático seja convenientemente monitorada.

A literatura demonstra, com freqüência, discrepâncias na comparação entre as informações dos cuidadores sobre o seu grau de adesão, através de entrevistas, com outros métodos – por exemplo, dosagem de drogas ou metabólitos nos líquidos corporais, contagem de medicamentos dos frascos antes e após tratamento, etc. ELLIOTT et al. (2001) constataram discrepâncias entre respostas nas entrevistas com cuidadores e a conferência dos dados das farmácias relativos ao comparecimento nos dias indicados para repor o estoque do antibiótico. Foi verificado que os cuidadores não estavam seguindo corretamente os intervalos para reposição. TEACH et al. (1998) e CUMMINS et al. (1991), também, encontraram taxas de adesão maiores quando realizaram entrevistas com os cuidadores e menores quando verificaram a presença de penicilina na urina. Na presente casuística, o nível de adesão detectado pelas entrevistas foi próximo àquele encontrado nos testes de atividade antibiótica na urina. No entanto, ao serem confrontados os dois métodos (tabelas 2 e 3 dos

Resultados), foi demonstrado que os pacientes detectados por um dos métodos não necessariamente eram identificados pelo outro. Esses achados se repetiram quando foram comparados, entre si, os diferentes critérios utilizados neste estudo para a avaliação da adesão. Fica demonstrado, portanto, que a concordância entre os métodos foi baixa e que todos os três apresentavam deficiência na detecção da não-adesão.

Assim como descrito na literatura, esses achados confirmam que a avaliação da adesão é um processo complexo e que esta, dificilmente, pode ser quantificada de forma precisa. A utilização exclusiva de métodos considerados “objetivos” parece ser insuficiente para que se faça uma abordagem ampla do problema. A preocupação dos profissionais e de muitos pesquisadores está, muitas vezes, centrada em medir a extensão da adesão por meio de medidas consideradas objetivas e, então, associar o grau de adesão com fatores que poderiam facilitar ou dificultar a mesma. Essa forma de abordar a adesão, também adotada no presente estudo, tende a desconsiderar aspectos importantes, como as várias fontes de informações às quais os pacientes têm acesso, as informações fornecidas pelos profissionais de saúde, a influência da mídia e do comportamento do grupo familiar, que fazem da adesão um processo ativo e intencional.

Em 86 entrevistas, foi verificado que os familiares receberam orientação de outros profissionais, além das fornecidas pelo médico-assistente da criança no Hemocentro, sobre como administrar a medicação. Chama a atenção que apenas nove cuidadores relataram ter recebido orientações do corpo de enfermagem quanto à administração de medicamentos. Verificou-se, também, a inexistência no Hemocentro de um programa estruturado para educação

global dos pais e pacientes. Existem folhetos explicativos que são fornecidos aos pais, mas, como citado na literatura, estes não substituem a comunicação direta entre pacientes ou cuidadores e os profissionais de saúde.

É consenso que os esforços para a educação dos pais não são suficientes para assegurar um bom padrão de adesão, mas, certamente, influenciam no processo de adesão (BUCHANAN et al., 1982). DAY et al. (1992) alcançaram bons resultados com um programa sistematizado de educação para os pais de crianças portadoras de AF, alcançando expressiva diminuição na ocorrência de infecções. DAWSON & NEWELL (1994) verificaram que, por falta de informações adequadas, os cuidadores omitiam doses e seguiam de forma irregular os horários estabelecidos para a administração de antibióticos.

Na presente casuística, não foi observada associação estatisticamente significativa entre adesão à profilaxia e gênero, escolaridade do cuidador, número de pessoas no ambiente familiar, estado nutricional ou renda familiar *per capita*. Os resultados encontrados na literatura sobre a influência desses fatores na adesão dos pacientes à terapia medicamentosa são controversos e, muitas vezes, pouco consistentes (BUCHANAN et al., 1982; MATSUI, 1997; BERKOVITCH et al., 1998, ELLIOT et al., 2001).

Alguns autores observaram uma correlação inversa entre o número de filhos na família e adesão. (TEBBI, 1993; ELLIOT et al., 2001). Embora não tenha sido encontrada no presente estudo associação entre números de membros na família e adesão, alguns cuidadores relatavam nas entrevistas que os irmãos mais velhos ajudavam a lembrar os horários de administração do antibiótico. Relatos dessa natureza estão de acordo com a literatura, onde

fica claro que, independentemente do tamanho da família, fatores como a coesão familiar, uma efetiva comunicação dentro do grupo familiar e o comparecimento dos cuidadores às consultas podem ser apontados como elementos importantes para que haja uma maior adesão (SHOPE, 1981; TEBBI, 1993; DiMATTEO, 2004).

Não existem disponíveis na literatura estudos em países subdesenvolvidos, como o Brasil, sobre a adesão medicamentosa em crianças com anemia falciforme. Talvez por isso, não tenha sido encontrada referência ao eventual papel desempenhado pela desnutrição ou pela situação sócio-econômica-cultural no grau de adesão à profilaxia antibiótica. No estudo de OLIVEIRA et al. (2004), a desnutrição crônica, medida pelo escore Z da estatura para a idade, associou-se, significativamente, a falhas na adesão num grupo de crianças leucêmicas tratadas em Minas Gerais. No presente estudo, o percentual de crianças com deficiência nutricional, seja aguda ou crônica, ultrapassou o percentual previsto na distribuição “normal” da população de referência, conforme já constatado em estudo anterior feito na Fundação Hemominas (SILVA & VIANA, 2002). Também a renda familiar *per capita* mostrou concentração nas faixas inferiores a meio salário mínimo (Figura 2). Apesar da precariedade sócio-econômica encontrada, não se demonstrou, da forma como se projetou metodologicamente o presente estudo, qualquer associação significativa entre essas variáveis e a adesão ao antibiótico profilático.

Resta comentar, ainda, a questão crucial de qual seria o nível adequado de adesão ao uso da penicilina para que se obtenha uma prevenção adequada das infecções graves às quais as crianças com anemia falciforme estão



expostas. Trata-se de pergunta semelhante à feita por CONRAD (1985) em seu relato de pacientes adultos portadores de epilepsia e em uso prolongado de anticonvulsivantes. Estudos demonstraram que o consumo de mais 33% de penicilina reduziu o risco de febre reumática recorrente e a ingestão de 88% de anti-hipertensivos foi suficiente para manter o controle da pressão arterial. Esses achados, possibilitaram, a partir de estudos sobre não-adesão, simplificar regimes terapêuticos e, por conseguinte, promover melhor adesão (LA GRECA, 1990; STEINER & EARNEST, 2000). A literatura, entretanto, não apresenta resposta clara para essa questão, nem para o caso da anemia falciforme, nem para a maioria de outras situações. A metodologia empregada no presente estudo, também, não permitiu a abordagem desse aspecto, pois seriam necessários o registro sistemático dos episódios infecciosos, sua gravidade e sua provável etiologia e, também, métodos ou técnicas que avaliassem a adesão numa escala contínua ou, no mínimo, com várias categorias crescentes ou decrescentes que refletissem o grau de adesão.

O problema da “não-adesão” ao tratamento apresenta-se, portanto, como um desafio para os profissionais de saúde. De acordo com a literatura e com os resultados deste estudo, até o momento nenhum método se mostrou completamente confiável para a avaliação da adesão. No entanto, a investigação da adesão, à luz de métodos diretos e/ou indiretos, como a realizada nesta pesquisa, se justifica. O trabalho desenvolvido contribuiu para a construção de um conhecimento a respeito da população estudada e seu comportamento e, também, sobre as características da assistência prestada na instituição. As informações obtidas sobre os vários aspectos relacionados à adesão, em um grupo de pacientes portadores de uma doença crônica e de

caráter familiar, poderão ser utilizadas em benefício dos pacientes e suas famílias, assim como poderão contribuir para o aprimoramento da equipe de saúde envolvida na assistência. O estabelecimento de novos protocolos de atendimento, a sistematização da assistência de enfermagem e de assistência social e a colaboração no planejamento e realização de programas educativos para os profissionais de saúde, para os pais, cuidadores e mestres das escolas freqüentadas pelas crianças são atividades que, seguramente, redundarão na melhor qualidade da atenção à criança com anemia falciforme.



7.5. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre as taxas de adesão ao tratamento e o gênero, estado nutricional da criança, renda familiar *per capita*, escolaridade do cuidador e número de membros na família.

7.6. A adesão ao tratamento é um tema complexo que deve ser abordado não somente por meio de métodos de mensuração diretos ou indiretos, mas também considerando-se o comportamento das pessoas em relação ao regime terapêutico, as suas crenças, a bagagem de conhecimento, informações que os pacientes recebem de outras fontes que não apenas dos profissionais de saúde, o cotidiano da família, as causas da não-adesão e o papel designado aos profissionais, pacientes e familiares nesse processo.

7.7. Um programa de educação global continuada e multidisciplinar precisa ser estruturado e implementado na instituição pesquisada, com efetiva participação de toda a equipe de saúde, em especial a de enfermagem. É necessária a criação de protocolos que, efetivamente, incluam a adesão como item importante da abordagem terapêutica.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília:Ministério da Saúde;2002.121p.

Babiker MA. Compliance with penicillin prophylaxis by children with impaired splenic function. *Trop Geogr Med*. 1986 Jun;38(2):119-22

Bagger-Sjöbäck D, Bondesson G. Taste evaluation and compliance of two paediatric formulations of phenoxymethylpenicillin in children. *Scand J Prim Health Care*. 1989;7:87-92.

Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, McDevitt DG, MacDonald TM. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ*. 1993 Oct 2;307(6908):846-8.

Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med*. 1963 Jun ;13;268:1334-8.

Berkovitch M, Papadouris D, Shaw D, Onuaha N, Dias C, Olivieri NF. Trying to improve compliance with prophylactic penicillin therapy in children with sickle cell disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Jun;45(6):605-7.

Borgna-Pignatti C, Stefano P, Barone F, Concia E. Penicillin compliance in splenectomized Thalassemics. *Eur J Pediatr*. 1984;142:83-85.

Buchanan GR, Siegel JD, Smith SJ, DePasse BM. Oral penicillin prophylaxis in children with impaired splenic function: a study of compliance. *Pediatrics*. 1982 Dec;70(6):926-30.

Bucher, Richard. Uso e abuso de medicamentos no Brasil. Bucher R. Drogas e drogadição no Brasil. Porto Alegre: Artes Médicas;1992. p. 41-64.

Cameron C. Patient compliance: recognition of factors involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens. *J Adv Nurs*. 1996 Aug;24(2):244-50.

Charney E, Bynum R, Eldredge D, Frank D, MacWhinney JB, McNabb N, Scheiner A, Sumpter EA, Iker H. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatrics*. 1967 Aug;40(2):188-95.

Conrad P. The meaning of medications: another look at compliance. *Soc Sci Med*. 1985;20(1):29-37.

Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990 Jul;150(7):1509-10.

Cummins D, Heuschkel R, Davies SC. Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease in Brent. *BMJ*. 1991 Apr 27;302(6783):989-90.

Dagan R, Shvartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. *Pediatr Infect Dis J*. 1994 Aug;13(8):686-90.

Dawson A, Newell R. The extent of parental compliance with timing of administration of their children's antibiotics. *J Adv Nurs*. 1994 Sep;20(3):483-90.

Day S, Brunson G, Wang W. A successful education program for parents of infants with newly diagnosed sickle cell disease. *J Pediatr Nurs*. 1992 Feb;7(1):52-7.

Dean AG, Arner TG, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, Sangam S, Zubieta JC, Sullivan KM, Brendel KA, Gao Z, Fontaine N, Shu M, Fuller G. Epi Info™. A database and statistics program for public health professionals. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2002.

DiMatteo MR. The role of effective communication with children and their families in fostering adherence to pediatric regimens. *Patient Education and Counseling*. 2004;55:339-44.

Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan;71(1):11-20.

Elliott V, Morgan S, Day S, Mollerup LS, Wang W. Parental health beliefs and compliance with prophylactic penicillin administration in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Feb;23(2):112-6.

Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV, Miller ST, Holbrook CT, Kinney TR, Vichinsky E, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):685-90.

Fernandes APC, Viana MB, Ferraz MHC, Silva CM, Januário JN. Analysis of 78 deaths in 1383 children with sickle cell disease diagnosed by the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil (March 1998 to February 2005). 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program, Memphis TN, April 2006. Proceedings of the 29th Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program, p. 99-99

Fonseca PBB, Braga JAP, Machado AMO, Brandileone MCC, Farhat CK. Colonização nasofaríngea pelo *Streptococcus pneumoniae* em crianças com doença falciforme usando penicilina profilática. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:149-154.

Friedman IM, Litt IF. Promoting adolescents' compliance with therapeutic regimens. *Pediatr Clin North Am*. 1986 Aug;33(4):955-73.

Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986 Jun 19;314(25):1593-9.

Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Zweighaft TC. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics*. 1982 Apr;69(4):452-4.

Haggerty RJ, Roghmann KJ. Noncompliance and self medication. Two neglected aspects of pediatric pharmacology. *Pediatr Clin North Am*. 1972 Feb;19(1):101-15.

Haynes RB. Introduction. In: Haynes RB, Sackett DL, Aylor DW. Editors. *Compliance on Health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p1-18.

Hoppe JE, Blumenstock G, Grotz W, Selbmann HK. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Dec;18(12):1085-91.

Hoppe JE, Wahrenberger C. Compliance of pediatric patients with treatment involving antibiotic suspensions: a pilot study. *Clin Ther*. 1999 Jul;21(7):1193-201.

Jordan MS. Aderência ao tratamento anti-retroviral em aids: revisão da literatura médica. In: PR Teixeira, Paiva RT, Shimma E. *Ta difícil de engolir?* Editora Nepaids 2000. São Paulo.

Koneman, Elmer. Diagnostico microbiologico: texto e atlas colorido. 5.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001. 1465p

Kuczumski RJ, Ogden, CL, Grummer-Strawn, LM et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; no. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2000.

Kyngäs HA, Kroll T, Duffy ME. Compliance in adolescents with chronic diseases: a review. J Adolesc Health. 2000 Jun;26(6):379-88. (a)

Kyngäs HA, Skaar-Chandler CA, Duffy ME. The development of an instrument to measure the compliance of adolescents with a chronic disease. J Adv Nurs. 2000 Dec;32(6):1499-506. (b)

La Greca AM. Issues in adherence with pediatric regimens. J Pediatr Psychol. 1990 Aug;15(4):423-36.

Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. Ciênc. saúde coletiva. 2003 jul; 8(3):775-82.

Loggetto SR, Pellegrini BJA, Costa CB, Sole D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. Rev Bras Alergia Immunopatol. 1999 Mai-jun; 22(3):77-82.

Loong TW. Primary non-compliance in a Singapore polyclinic. Singapore Med J. 1999 Nov;40(11):691-3.

Markowitz M, Gordis L. A mail-in technique for detecting penicillin in urine: application to the study of maintenance of prophylaxis in rheumatic fever patients. Pediatrics. 1968 Jan;41(1):151-3.

Matsui D, Joubert GI, Dykxhoorn S, Rieder MJ. Compliance with prescription filling in the pediatric emergency department. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Feb;154(2):195-8.

Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. Pediatr Clin North Am. 1997 Feb;44(1):1-14.



McCracken GH Jr, Ginsburg CM, Clahsen JC, Thomas ML. Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children: effect of feeding on bioavailability. *Pediatrics*. 1978 Nov;62(5):738-43.

Menahem S, Halasz G. Parental non-compliance--a paediatric dilemma. A medical and psychodynamic perspective. *Child Care Health Dev*. 2000 Jan;26(1):61-72.

Monteiro CA. Critérios antropométricos no diagnóstico da desnutrição em programas de assistência a criança. *Rev Saúde Pública (São Paulo)* 1984; 18: 209-17.

Naoum PC, Naoum.FA. Doenças das células falciformes. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 2004. 224p.

O'Hanrahan M, O'Malley K. Compliance with drug treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*.1981 Jul 25;283:298-300.

Oliveira BM et al. Clinical and laboratory evaluation of compliance in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 2004; 89:785-788.

Oliveira BM. Avaliação da adesão ao tratamento em crianças com leucemia linfoblástica através de métodos clínicos e laboratoriais: Associação com fatores sócio-econômicos [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.

Oliveira BM, Viana MB, Arruda LM, Ybarra MI, Romanha AJ. Evaluation of compliance through specific interviews: a prospective study of 73 children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:245-50.

Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet*. 2002 Sep 14;360(9336):835-41.

Palanduz A, Gultekin D, Erdem E, Kayaalp N. Low level of compliance with tuberculosis treatment in children: monitoring by urine tests. *Ann Trop Paediatr*. 2003 Mar;23(1):47-50.

Pegelow CH, Armstrong FD, Light S, Toledano SR, Davis J. Experience with the use of prophylactic penicillin in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1991 May;118(5):736-8.

Pessoa JHL, Balikjian P, Frittella S, Nascimento R, Ribeiro L. Não-adesão à prescrição após atendimento em pronto-socorro pediátrico. Rev Paul Pediatría. 1996 Jun; 14(2):73-77.

Rocha HHG. Anemia falciforme. 1ª ed. São Paulo: Rubio. 2004. 291p.

Rodewald LE, Pichichero ME. Compliance with antibiotic therapy: a comparison of deuterium oxide tracer, urine bioassay, bottle weights, and parental reports. The Journal of Pediatrics. 1993 Jul; 123(1):143-147.

Shope JT. Medication compliance. Pediatr Clin North Am. 1981 Feb; 28(1):5-21.

Silva, Penildon. Antibióticos beta-lactâmicos. Silva P. Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.p1012-31.

Silva CM, Viana MB. Growth deficits in children with sickle cell disease. Arch Med Res 2002; 33:308-12.

Sjovall J, Fogh A, Huitfeldt B, Karlsson G, Nylen O. Methods for evaluating the taste of paediatric formulations in children: a comparison between the facial hedonic method and the patients' own spontaneous verbal judgement. Eur J Pediatr. 1984 Feb; 141(4):243-7.

Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. Ann Intern Med. 2000 Jun ; 132(11):926-30.

Teach SJ, Lillis KA, Grossi M. Compliance with penicillin prophylaxis in patients with sickle cell disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998 Mar; 152(3):274-8

Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. Cancer. 1993 May 15; 71(10 Suppl):3441-9.

Thomas C, Lemerle S, Feingold J, Guillou-Bataille M, Reinert P . Drépanocytose: étude de la mortalité pédiatrique en île de France de 1985 à 1992. Arch Pédiatr 1996 May; 3(5):445-51.

Thorne SE. Constructive noncompliance in chronic illness. Holist Nurs Pract. 1990 Oct; 5(1):62-9.

WHO – Working Group. Use and interpretations of anthropometric indications of nutritional status. Bull World Health Org 1986; 64:929-41.

Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? Pediatrics. 2005 Jun;115(6):718-24.

Wright EC. Non-compliance-or how many aunts has Matilda? Lancet.1993 Oct 9; 342(8876):909-13.

Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, Wang WC, Falletta JM, Lande WM, Levy PS, Verter JI, Wethers.D. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. J Pediatr. 1986 Oct;109(4):579-85.

## **9. ANEXOS**

### **ANEXO 9.1**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

## ANEXO 9.2

### Parecer da Câmara Departamental Número 26/2003

**Projeto de Pesquisa:** Estudo da Adesão à Profilaxia Contra Infecção em Crianças Portadoras de Anemia Falciforme

**Interessados:** Professor Dr. Marcos Roberto Viana, Professora Dra. Benigna Maria de Oliveira, Dra. Miltko Maria e Enfermeiro Mestrando, Elio Latini Bitaries.

**Histórico:** A assistência ambulatorial adequada e a profilaxia anti-infecciosa, vacinas e antibióticas, são fatores considerados essenciais à maior sobrevivência e à melhor qualidade de vida dos indivíduos com anemia falciforme. Os processos infecciosos bacterianos, causados de forma particular pelo *Streptococcus pneumoniae*, constituem a principal causa de morbimortalidade, nestes indivíduos menores de 5 anos de idade. De maneira geral, os programas de atenção ao paciente com anemia falciforme usam de forma rotineira a penicilina como antibiótico profilático, em crianças com menos de 5 anos, associada às outras intervenções, tais como vacinação. Entretanto, na literatura especializada a porcentagem de adesão ao uso do antibiótico é baixa (entre 40 e 66%) cujos resultados dos trabalhos são divergentes.

Os Hemocentros da Fundação Hemominas, são os locais de referência para o atendimento da Doença falciforme, entre elas a anemia falciforme, no Estado de Minas Gerais, em cooperação com as diversas instituições responsáveis pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. O Hemocentro de Belo Horizonte, concentra o maior número de pacientes, e em particular aqueles triados pelo Programa: 283 crianças entre 0 e 5 anos, com homoglobinopatia SS.

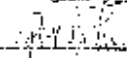
Este projeto será motivo de dissertação de mestrado em Ciências da Saúde – área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

**Mérito:** Trata-se de estudo transversal, qualitativo, que contribuirá para melhorar, ainda mais, o acompanhamento dos indivíduos com anemia falciforme, pois tem como objetivo principal o estudo da adesão ao uso do antibiótico profilático contra infecções, em crianças com anemia falciforme, atendidas no Hemocentro de Belo Horizonte. O seu dimensionamento será importante nas ações em busca de maior adesão ao tratamento. O projeto tem metodologia adequada ao que propõe, é viável e os pesquisadores são profissionais de reconhecida competência. A bibliografia, apesar de limitada, supre as necessidades do projeto. As questões éticas estão contempladas e o cronograma é executível.

**Conclusão:** Somos pela aprovação do projeto sem ressalvas.

Assessoria de Pesquisa da Câmara Departamental

EM 26/03/2003

  
Miltko Maria  
Chefe do Departamento de Pesquisa  
Faculdade de Medicina UFMG



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP  
Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemopias

### ANEXO 9.3

#### PARECER CONSUBSTÂNCIADO

1. Título do Projeto de Pesquisa: Estudo de adesão à profilaxia contra infecção em crianças portadoras de anemia falciforme.

#### SUJEITOS DA PESQUISA

2. Idade dos sujeitos: 3. Grupos Especiais: <18 anos (X) Portador de deficiência mental ( ) Deficiência ( )  
No Centro: 100 Total: 100 Relação de dependência (estudante, militar, presidiário, etc.) ( ) Outros ( ) Não se aplica ( )

#### PESQUISADOR RESPONSÁVEL

4. Nome: Marcos Borato Viana

5. Instituição a que pertence: UFMG/Faculdade de Medicina

#### INSTITUIÇÃO(S) ONDE SERÁ REALIZADO

6. Nome: Fundação Hemopias

7. Unidade/Organ. (IBH)

8. Participação Estrangeira: ( ) Sim (X) Não

9. Projeto Nacional ( ) Internacional ( )

#### PATROCINADOR

Não se aplica (X)

10. Data:

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

11. Data de Emenda: 13/09/2004

12. Registro no CEP: 118

15. Objetivos: Estudo da adesão à quilo bacterioterapia profilática em crianças portadoras de anemia falciforme (hemoglobinopatia SS), através do entrevistas, anotações em prontuários médicos e registro do uso de medicamentos.

16. Sumário do Projeto: O trabalho procura relacionar as eventuais falhas na adesão ao tratamento profilático com o grupo étnico, estado nutricional, condição sócio-econômico-cultural, a via de administração dos medicamentos (oral e intramuscular) e a responsabilidade por sua administração. Será feita análise de 100 crianças até 5 anos de idade portadoras de anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro do Belo Horizonte - HBH no período de nove meses, com programação do término em março de 2005. Ao fim deste período será feita análise estatística dos dados obtidos para se identificar os fatores que podem estar envolvidos na "Não adesão" ao tratamento para que se possa melhorar a adesão, principalmente com a participação do profissional de enfermagem.

17. Conteúdo dos Resultados: O estudo será útil e de interesse da Fundação Hemopias no sentido de melhorar a adesão ao tratamento profilático com penicilina das crianças portadoras de anemia falciforme atendidas neste serviço, considerando que estas apresentam responsabilidade e grande taxa de infecções bacterianas.



<p>Assinatura: _____ Data: _____</p>	<p>Data: 08/11/2004 20. Emenda ao CONEP: Deletar artigos e parágrafos ( ) O projeto para aprovação ( ) Nome: _____</p>	<p>Data: _____ Doc: _____ 21. Guardar aqui Assinatura: _____ Assinatura: _____</p>
--	--	--



ANEXO 9.5

FICHA DE CONTRA-REFERÊNCIA - DOENÇA FALCIFORME (PETS-MG)

Unidade: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
 Ref: Comunicação de:  Médico  Não Médico (em atendimento) - Médico: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_  
 Sexo:  Masculino  Feminino Código NF-Est: \_\_\_\_\_ Prov. do Homem: \_\_\_\_\_  
 Resultado da Triagem Neonatal (Rb): \_\_\_\_\_ Diagnóstico:  Doença Falciforme  Outras alterações hemoglobínicas  
 Peso (kg): \_\_\_\_\_ g Estatura (cm): \_\_\_\_\_ cm P.O. (ano): \_\_\_\_\_  
 Idade (anos): \_\_\_\_\_ meses Data da Última Consulta: \_\_\_\_\_ (quando conhecida)

EVENTOS OCORRIDOS APÓS A ÚLTIMA CONSULTA:

1. Crises Algicas:  Não  Sim  
 Localização: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Vacinação (Hemoglobina):  Não  Sim Hospital: \_\_\_\_\_  
 Análises:  Não  Sim Qual: \_\_\_\_\_

Via de administração:  Oral  Injeção  
 1. Autotransfusão:  Sim  Não Duração: \_\_\_\_\_  
 Localização: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Análises:  Não  Sim Qual: \_\_\_\_\_  
 Vacinação (Hemoglobina):  Não  Sim Hospital: \_\_\_\_\_  
 1. Autotransfusão:  Sim  Não Duração: \_\_\_\_\_

2. Transfusão sanguínea:  Não  Sim  
 Intenção Hospital: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3. Esplenectomia:  Não  Sim Hospital: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4. Imecação:  Não  Sim

Hematoma  Escoria  Mordida  Queimadura  Queimadura  Outros

Residência em espaço:  Sim  Não Hospital: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Mulher: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. Transfusão:  Não  Sim Quantidade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

6. EXAME FÍSICO: Peso: \_\_\_\_\_ Temperatura: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

7. Laboratório: \_\_\_\_\_

AR: \_\_\_\_\_

AD: \_\_\_\_\_

AD: \_\_\_\_\_

Resposta: \_\_\_\_\_ cm (torção costal direita), \_\_\_\_\_ cm (torção costal esquerda)

EXAMES LABORATORIAIS: Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_\_ g/L Hct: \_\_\_\_\_ VGM: \_\_\_\_\_ HCM: \_\_\_\_\_

LD: \_\_\_\_\_ mg/dl Sg: \_\_\_\_\_ mg/dl Retic: \_\_\_\_\_ % Teste da fita: \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup> Retic: \_\_\_\_\_ % (porcentagem) X (anos 2 a 10) Y (anos 3 a 10)

BET JOO FAMILIAR (Hb): Hct \_\_\_\_\_ MCV: \_\_\_\_\_ Tm: \_\_\_\_\_

Realizado em:  Hospital  Nupac  Outras (especificar): \_\_\_\_\_

Acesso ao Protocolo:  Uso do Ac. Fólico  Erit  NFe  Irregular

Uso de Anti-Schist:  Sim  Não  Irregular

Vacinação:  Sim  Não  Irregular

Orientações: Manter Saúde Pública:  Sim  Não Manter por 1 (interação):  Sim  Não

Informações: \_\_\_\_\_

Condição Médica:  Outra

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_ Hemocromo: \_\_\_\_\_ Médica: \_\_\_\_\_

RETRNG: Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_



ANEXO 9.6  
Banco de Dados das 108 crianças analisadas

ID	Sex	Idad	HAZ	HAZcat	WHZ	WHZcat	Renda	EscolCat	MembFam	MembCat	Totfalha	FalhCat3	FalhCat2	Urina	AdProt3	Ad3Var
1	1	20.3	2.74	0	1.83	0	0.33	2	3	1	1	1	1	0	0	1
2	2	50.2	-0.23	0	-0.57	0	0.13	1	4	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
3	2	54.0	-0.93	0	0.72	0	0.25	1	8	3	0	0	0	n.r.	0	n.d.
5	2	13.0	-0.83	0	-0.90	0	0.4	1	5	2	2	1	1	1	0	0
6	2	10.3	-0.93	0	1.13	0	0.61	2	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
8	1	37.0	-0.15	0	-0.59	0	1	1	2	1	2	1	1	1	0	0
9	2	32.6	-0.86	0	-0.36	0	1	2	5	2	0	0	0	1	0	0
10	1	11.3	0.11	0	-1.46	1	0.5	3	4	2	0	0	0	1	0	0
12	2	41.4	-0.74	0	-0.39	0	0.83	1	4	2	7	2	1	0	0	1
13	2	29.4	-0.81	0	-0.05	0	0.2	1	3	1	5	2	1	0	0	1
16	1	6.9	-0.99	0	2.33	0	0.57	1	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
17	2	36.6	1.43	0	-2.26	1	1	1	3	1	1	1	1	0	0	1
19	1	47.3	-0.91	0	-1.47	1	0.23	1	3	1	0	0	0	1	0	0
20	1	7.1	0.43	0	1.16	0	0.86	3	3	1	0	0	0	0	0	0
22	1	4.1	1.69	0	0.71	0	0	1	5	2	3	1	1	0	0	1
23	2	9.4	0.20	0	-1.42	1	0.25	2	4	2	3	1	1	1	0	0
25	1	14.0	0.71	0	-0.54	0	0.29	1	4	2	0	0	0	0	0	0
27	2	50.1	-0.44	0	0.40	0	1	1	4	2	0	0	0	1	0	0
28	2	4.9	-0.11	0	1.21	0	0.74	2	6	3	11	2	1	0	1	1
29	2	26.6	0.21	0	-0.29	0	0	1	3	1	0	0	0	1	0	0
30	2	24.2	0.82	0	-0.74	0	0.33	1	3	1	10	2	1	n.r.	0	n.d.
31	2	34.4	-0.51	0	-0.62	0	0.29	2	10	3	0	0	0	0	0	0
32	2	29.3	-0.12	0	-1.64	1	0.33	1	6	3	3	1	1	n.r.	0	n.d.
33	2	49.8	-0.63	0	-0.22	0	0.29	1	3	1	12	2	1	1	0	0
34	1	47.7	1.52	0	-1.15	0	0.33	1	3	1	0	0	0	1	0	0
35	1	25.1	1.60	0	0.06	0	0.4	1	5	2	1	1	1	0	0	1

36	1	6.3	-1.43	1	0.62	0	0.56	1	3	1	5	2	1	n.r.	0	n.d.
37	2	21.0	-0.64	0	-2.00	1	0	1	3	1	3	1	1	n.r.	0	n.d.
ID	Sex	Idad	HAZ	HAZcat	WHZ	WHZcat	Renda	EscolCat	MembFam	MembCat	Totfalha	FalhCat3	FalhCat2	Urina	AdProt3	Ad3Var
38	1	12.0	1.14	0	-0.38	0	0.67	1	3	1	12	2	1	1	0	0
39	2	18.3	-1.11	0	1.82	0	0.28	1	6	3	8	2	1	0	0	1
40	2	23.0	-0.55	0	-2.60	1	0.22	1	8	3	5	2	1	0	0	1
41	1	17.8	0.39	0	-1.05	0	3.06	3	3	1	0	0	0	1	0	0
42	1	38.8	-1.78	1	-1.70	1	0.42	1	8	3	0	0	0	1	0	0
43	1	14.3	0.28	0	-1.06	0	1.24	2	7	3	0	0	0	1	0	0
44	2	46.7	0.00	0	-1.20	0	0.54	1	8	3	2	1	1	0	0	1
45	1	13.0	-0.23	0	0.05	0	0.18	2	3	1	0	0	0	0	0	0
46	1	41.5	0.88	0	0.88	0	0.33	3	3	1	2	1	1	0	0	1
47	1	10.4	0.51	0	0.48	0	0.4	2	5	2	0	0	0	0	0	0
48	2	30.7	-0.13	0	-0.18	0	0.58	3	3	1	4	1	1	1	1	1
49	1	24.1	-0.73	0	0.68	0	0.4	3	3	1	0	0	0	1	0	0
50	2	3.1	-0.83	0	0.32	0	0.46	1	3	1	0	0	0	1	1	0
51	2	32.0	-2.76	1	-3.23	1	0.25	1	5	2	14	2	1	1	0	0
52	1	30.8	-0.41	0	-2.15	1	0.17	1	6	3	13	2	1	n.r.	0	n.d.
53	1	5.0	-0.88	0	-0.91	0	0.19	2	3	1	0	0	0	n.r.	1	n.d.
54	1	40.3	0.08	0	1.02	0	0.3	1	9	3	15	2	1	0	1	1
56	1	7.2	0.01	0	-1.44	1	0.74	3	3	1	6	2	1	0	0	1
57	2	9.6	0.10	0	-0.64	0	0	1	5	2	0	0	0	0	0	0
58	2	9.4	-0.34	0	0.32	0	0.2	1	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
59	2	34.8	-0.57	0	-1.74	1	0.97	3	3	1	3	1	1	1	0	0
60	2	15.2	0.51	0	-0.13	0	0.2	1	5	2	0	0	0	0	0	0
61	1	14.2	-1.74	1	-0.60	0	0.08	2	14	3	0	0	0	n.r.	0	n.d.
63	1	22.1	-0.19	0	-2.24	1	0.4	1	6	3	0	0	0	1	0	0
64	2	12.4	-0.26	0	-1.79	1	0.63	3	4	2	2	1	1	0	0	1
66	2	51.1	-0.12	0	-1.50	1	0.37	1	3	1	0	0	0	n.r.	0	n.d.
67	2	35.6	-0.43	0	-0.28	0	0.25	3	4	2	1	1	1	0	0	1
68	1	38.4	-1.72	1	0.46	0	0.09	1	13	3	0	0	0	0	0	0
69	2	13.7	-2.22	1	1.19	0	0.23	2	4	2	1	1	1	n.r.	0	n.d.
70	2	32.9	0.77	0	-0.14	0	0.3	1	5	2	12	2	1	1	0	0

71	1	50.4	0.56	0	-1.24	0	0.36	3	4	2	12	2	1	0	0	1
72	1	9.3	-0.77	0	-0.68	0	0.17	1	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
ID	Sex	Idad	HAZ	HAZcat	WHZ	WHZcat	Renda	EscolCat	MembFam	MembCat	Totfalha	FalhCat3	FalhCat2	Urina	AdProt3	Ad3Var
73	1	19.1	0.01	0	-1.46	1	0.68	2	3	1	0	0	0	1	0	0
74	1	36.3	0.72	0	0.47	0	0.95	3	3	1	0	0	0	1	0	0
75	2	25.4	-0.06	0	-2.35	1	0.29	2	5	2	2	1	1	1	0	0
76	1	39.0	-1.00	0	-0.47	0	0.45	2	3	1	8	2	1	1	0	0
77	1	7.6	-1.64	1	1.87	0	0.26	1	3	1	15	2	1	1	1	1
78	2	3.5	2.64	0	-1.71	1	0.34	2	8	3	0	0	0	n.r.	1	n.d.
79	2	45.4	0.97	0	-0.31	0	0.33	1	3	1	0	0	0	1	0	0
80	2	28.7	-1.07	0	0.65	0	0.69	1	4	2	15	2	1	n.r.	0	n.d.
82	2	41.1	-1.96	1	-1.41	1	0.11	1	11	3	2	1	1	0	0	1
83	2	13.1	0.31	0	-1.68	1	0.5	1	4	2	9	2	1	1	0	0
84	2	46.1	1.22	0	-0.05	0	0.2	1	5	2	0	0	0	1	0	0
85	1	19.0	-0.27	0	0.25	0	0.69	2	4	2	2	1	1	n.r.	0	n.d.
86	1	37.0	-1.50	1	-0.76	0	0.5	2	4	2	13	2	1	1	0	0
87	1	43.5	0.58	0	0.55	0	0.17	1	5	2	0	0	0	0	0	0
88	2	50.1	0.90	0	-0.33	0	0.24	1	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
89	2	16.5	1.03	0	0.73	0	0.5	1	4	2	0	0	0	1	0	0
90	1	38.8	-0.45	0	-1.21	0	1.48	2	6	3	5	2	1	n.r.	0	n.d.
92	1	4.6	-0.78	0	0.62	0	0.5	2	8	3	0	0	0	1	0	0
93	1	20.8	-1.97	1	-0.59	0	0.23	1	5	2	0	0	0	0	0	0
94	1	9.1	-0.66	0	-0.04	0	0.59	3	4	2	7	2	1	n.r.	0	n.d.
96	2	23.3	0.82	0	1.26	0	0.23	1	7	3	0	0	0	1	0	0
97	1	40.1	-0.65	0	-1.15	0	0.3	1	7	3	0	0	0	1	0	0
98	2	15.9	-1.33	1	0.46	0	0.29	2	4	2	8	2	1	1	0	0
99	2	40.1	0.90	0	0.40	0	0.3	1	7	3	0	0	0	1	0	0
100	2	7.4	-0.95	0	-0.46	0	0.27	2	8	3	2	1	1	0	0	1
101	2	39.2	1.03	0	-0.11	0	0.4	2	5	2	0	0	0	0	0	0
102	1	30.1	-1.67	1	-2.10	1	0.14	1	4	2	3	1	1	0	0	1
103	1	36.5	0.44	0	-0.47	0	0.21	1	6	3	0	0	0	1	0	0
104	1	50.4	0.33	0	-1.07	0	0.36	3	4	2	12	2	1	0	0	1
105	1	17.0	0.33	0	0.08	0	0.14	1	6	3	10	2	1	n.r.	0	n.d.

106	2	27.6	-1.25	0	0.75	0	1.19	1	3	1	0	0	0	1	0	0
107	2	23.5	-0.96	0	-2.62	1	0.22	1	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
ID	Sex	Idad	HAZ	HAZcat	WHZ	WHZcat	Renda	EscolCat	MembFam	MembCat	Totfalha	FalhCat3	FalhCat2	Urina	AdProt3	Ad3Var
109	2	20.0	-0.97	0	-0.97	0	0.29	1	5	2	1	1	1	0	0	1
110	2	26.7	0.05	0	-3.66	1	0.5	1	3	1	2	1	1	1	0	0
111	2	16.9	-2.24	1	-0.36	0	0.33	1	10	3	5	2	1	n.r.	1	n.d.
112	2	7.4	-0.39	0	-1.38	1	0.25	1	4	2	3	1	1	0	0	1
113	2	54.3	0.14	0	-0.05	0	0.25	1	12	3	15	2	1	0	1	1
115	2	14.4	-1.49	1	-0.80	0	0.18	1	8	3	0	0	0	0	0	0
116	2	38.8	-1.14	0	0.40	0	0.46	2	5	2	0	0	0	n.r.	0	n.d.
117	2	33.7	0.64	0	0.86	0	0.42	1	3	1	0	0	0	1	0	0
118	2	47.3	-0.08	0	-1.76	1	0	1	6	3	0	0	0	0	0	0
119	2	16.3	-0.82	0	-0.16	0	2.17	3	3	1	4	1	1	n.r.	0	n.d.
121	1	42.8	-1.56	1	-0.52	0	0.23	1	5	2	0	0	0	1	1	0
122	1	7.7	-0.67	0	-0.21	0	0.31	3	3	1	5	2	1	1	1	1
123	1	50.6	0.30	0	-1.67	1	0	1	4	2	2	1	1	1	0	0
124	1	35.7	0.06	0	0.50	0	0.39	2	3	1	4	1	1	1	1	1
125	1	25.6	0.64	0	-0.13	0	0.31	1	7	3	0	0	0	n.r.	0	n.d.
127	2	20.6	1.58	0	-0.05	0	0.63	3	4	2	7	2	1	1	0	0

**ID:** identidade na pesquisa; **Sex:** gênero 1, masculino; 2, feminino; **Idad:** idade à primeira consulta, em meses; **HAZ:** escore Z da estatura para a idade e sexo; **HAZcat:** 0, HAZ > -1,28; 1, HAZ < -1,28; **WHZ:** escore Z do peso em relação à estatura; **WHZcat:** 0, WHZ > -1,28; 1, WHZ < -1,28; **Renda:** renda *per capita* familiar, em salário mínimos; **EscolCat:** escolaridade do cuidador; 1 = analfabeto ou ensino fundamental incompleto; 2 = ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto e 3 = ensino médio completo ou universitário; **MembFam:** número total de membros na família; **MembCat:** número de membros da família em três categorias, 1= (2 ou 3 membros); 2= (4 ou 5 membros) e 3= (6 ou mais membros); **Totfalha:** Total de vezes que o cuidador admitiu, à entrevista com o pesquisador, não ter administrado o antibiótico profilático; **FalhCat3:** Totfalha com três categoria; 0= nenhuma vez, 1= uma a quatro vezes e 3= cinco ou mais vezes; **FalhCat2:** Totfalha com duas categorias, 0= nenhuma vez e 1= uma ou mais vezes; **Urina:** Falhas na adesão detectadas através de teste de presença de atividade antibiótica na urina, 0= ausência do antibiótico na urina; 1= presença do antibiótico na urina; n.r.= não realizado; **AdProt3:**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)