



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



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

MADELON NOVATO RIBEIRO

**FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO A DIFERENTES
ESQUEMAS DE TRATAMENTO COM ANTIMONIATO
DE MEGLUMINA EM ENSAIO CLÍNICO PARA
LEISHMANIOSE CUTÂNEA**

Rio de Janeiro
2013

DISSERTAÇÃO DP/CDI-IP/EC M.N.RIBEIRO 2013

**FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO A DIFERENTES
ESQUEMAS DE TRATAMENTO COM ANTIMONIATO
DE MEGLUMINA EM ENSAIO CLÍNICO PARA
LEISHMANIOSE CUTÂNEA**

MADELON NOVATO RIBEIRO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para a obtenção de grau de Mestre em Ciências

Orientadoras: Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino e da Dra. Maria Novato Ribeiro

Rio de Janeiro
2012

FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO A DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM ENSAIO CLÍNICO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

MADELON NOVATO RIBEIRO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para a obtenção de grau de Mestre em Ciências

Orientadoras: Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino e da Dra. Maria Novato Ribeiro

Aprovada em 25/02/2013

BANCA EXAMINADORA

Dr. Armando de oliveira Schubach
IPEC/FIOCRUZ (Presidente e Revisor)

Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva
IPEC/FIOCRUZ (Membro)

Dr^a. Maria Helena de Araújo Melo
UNIRIO (Membro)

Dr. Antônio Macedo D'Acri
UFRJ (Suplente)

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, meus amores e a quem devo tudo que sou. Sem vocês não teria chegado até aqui.

À minha amada irmã Jacqueline, o grande amor da minha vida. Por você morreria e nasceria todos os dias só pra te ver sorrir e jamais lhe deixar sofrer.

HOMENAGENS

A Deus, pelo dom da vida, não só da minha, mas da vida de todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e me impulsionaram a acreditar na concretização de mais um sonho. Obrigada, sempre!

À Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) que me permitiu aprender e ajudar a sociedade participando e atuando em uma assistência farmacêutica integral e humanizada.

Ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas que sempre foi responsável pela minha formação com uma visão holística, integral e humanizada.

AGRADECIMENTOS

Às minhas amigas Helen Gomes, Julia Carvalho, Cristiane Vieira e Karine Sterque. Dedico a vocês o meu sorriso mais verdadeiro.

Ao meu amigo José Liporage a quem devo tudo que sou profissionalmente e por me ajudar a crescer como ser humano.

Às minhas queridas orientadoras Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino e Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel por toda paciência, carinho e atenção. Obrigada por não me deixarem desistir.

À minha querida amiga e aluna de Iniciação Científica Monique Fonseca por toda ajuda, dedicação, profissionalismo e amizade.

À minha amiga e farmacêutica Margareth de Araújo Silva pela ajuda não só durante o projeto como também amizade de sempre.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela ajuda em minha formação acadêmica e profissional.

À Fiocruz pela bolsa de estudos e pela oportunidade de me proporcionar uma educação ética e humanizada.

Ao Dr. Armando de Oliveira Schubach pela imprescindível ajuda na revisão dessa dissertação e por estar à todo momento nos orientando com sugestões relevantes .

À Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira pela análise e revisão dos dados estatísticos.

Aos doutores e profissionais do VigiLeish pela parceria e pelo trabalho multiprofissional. Somos uma equipe que acredita no que faz e por isso fazemos com respeito ao ser humano e a pesquisa.

Pedras no caminho

Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,
Mas não esqueço de que minha vida
É a maior empresa do mundo...
E que posso evitar de que ela vá a falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver
Apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas
E se tornar um autor da própria história...
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar
Um oásis no recôndito de sua alma...
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
É ser feliz e não ter medo dos próprios sentimentos
É saber falar de si mesmo.
E ter a coragem para ouvir um “Não”!!!
É ter segurança para receber uma crítica,
Mesmo que injusta...
Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo.

Fernando Pessoa.

Ribeiro, MN. **FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO A DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM ENSAIO CLÍNICO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA.** Rio de Janeiro, 2013. 71 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

O desfecho favorável ao tratamento de uma enfermidade é influenciado pela adesão à terapia. Objetivamos avaliar fatores associados à adesão ao tratamento dos pacientes incluídos em ensaio clínico de equivalência entre o esquema de tratamento padrão e alternativos com antimoniato de meglumina (AM) no tratamento da leishmaniose cutânea (LC) no estado do Rio de Janeiro. Entre 2008 e 2011, 57 pacientes com LC foram entrevistados através de questionário para coleta de dados socioeconômicos. Para monitorização da adesão foram utilizados os seguintes métodos: contagem de ampolas excedentes, cartão de acompanhamento, teste de Morisky e teste de Morisky modificado (sem a pergunta referente ao horário). Observou-se adesão de 82,1% (devolução de ampolas), 86,0% (cartão de acompanhamento), 66,7% (teste de Morisky) e 86,0% (teste de Morisky modificado). Houve forte concordância entre o método contagem de ampolas e cartão de acompanhamento, bem como teste de Morisky modificado. Verificou-se associação significativa entre maior adesão ao tratamento e baixa dose (5mg Sb⁵⁺/kg/dia) de AM, bem como com menor número de pessoas dormindo no mesmo quarto. Recomendamos a utilização do teste de Morisky modificado na avaliação da adesão ao tratamento da LC com AM por ser método simples e com bom desempenho quando comparado aos outros testes.

Palavra-chave: 1.Leishmaniose. 2.Antimoniato de meglumina. 3.Adesão. 4. Terapia.

Ribeiro MN. **FACTORS RELATED TO THE ADHERENCE TO DIFFERENT TREATMENT SCHEDULES WITH MEGGLUMINE ANTIMONIATE IN A CLINICAL TRIAL FOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS.** Rio de Janeiro, 2013. 71 f. Dissertation (Masters in Clinical Research in Infectious Diseases) - Instituto Evandro Chagas Clinical Research.

ABSTRACT

Favorable outcome to the treatment of a disease is influenced by adherence to therapy. We aimed to evaluate factors associated with adherence to treatment of patients included in a clinical trial of equivalence between the standard treatment regimen and alternate ones with meglumine antimoniate (MA) in the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) in the state of Rio de Janeiro. Between 2008 and 2011, 57 patients with CL were interviewed using a questionnaire to collect socioeconomic data. The following methods to monitor adherence were used: exceeding vials counting, treatment card monitoring, Morisky test and modified Morisky test (without the question regarding the timetable for taking medication). We observed adherence of 82.1% (returned ampoules), 86.0% (treatment card), 66.7% (Morisky test) and 86.0% (modified Morisky test). Substantial agreement was demonstrated between the method of counting exceeding vials and treatment card monitoring, as well as between that and the modified Morisky test. There was a significant association between higher adherence to treatment and low dose (5mg of the pentavalent antimony / kg / day) of MA, as well as a smaller number of people sleeping in the same room at home. We recommend the use of the modified Morisky test in the evaluation of adherence to treatment of CL with MA as a simple method with good performance when compared to other tests.

Keyword: 1.Leishmaniose. 2.Antimoniato meglumine. 3.Adesão.4. Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AM - Antimoniato de meglumina
AP - Antimoniais pentavalentes
ATP - Adenosina trifosfato
DNA - Ácido desoxirribonucléico
ES - Estibogliconato de sódio
IM - Intra muscular
IV - Intra venoso
LC - Leishmaniose Cutânea
LM - Leishmaniose Mucosa
LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana
Sb - Antimônio
Sb³⁺ - Antimônio Trivalente
Sb⁵⁺ - Antimônio Pentavalente

LISTA DE SIGLAS

LabVigiLeish - Laboratório de Vigilância em Leishmanioses

MS - Ministério da Saúde

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

IPEC - Instituto de Pesquisa Evandro Chagas

OMS - Organização Mundial da Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação entre adesão a esquemas de dose alta (20 mg Sb ⁵⁺ /kg/dia) e dose baixa (5 mg Sb ⁵⁺ /kg/dia); e formas contínuas e intermitentes.	42
Tabela 2	Avaliação da diferença da distribuição das variáveis quantitativas quanto à variável adesão pelo teste de Mann-Whitney.	43
Tabela 3	Concordância entre os métodos de avaliação da adesão ao tratamento em cada esquema de tratamento no ensaio clínico.	44

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Justificativa	3
3. Objetivos	6
3.1 Objetivo Geral	6
3.2 Objetivos Específicos	6
4. Revisão da literatura	7
4.1 Diagnóstico clínico-epidemiológico da LTA	7
4.2 Ciclo Biológico	8
4.3 Antimoniais pentavalentes	9
4.4. Mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes	11
4.5 Tratamento da LTA preconizado pela organização mundial de saúde (WHO) e pelo Ministério da Saúde (MS)	14
4.6 Experiência clínica com doses baixas de antimoniato de meglumina no IPEC (Instituto de Pesquisa Evandro Chagas) – FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz)	15
4.7 Adesão ao tratamento	17
4.7.1 Métodos de avaliação de adesão	22
5. Artigo	25
6. Conclusões	45
7. Referências	46
ANEXO A – Questionário de investigação da adesão aos diferentes tipos de tratamento proposto	59
ANEXO B – Cartão de acompanhamento de administração do antimoniato de meglumina	71
ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido	72

1.INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que acomete a pele e as mucosas das vias aerodigestivas superiores, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida através da picada das fêmeas de flebótomos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) infectadas. No Rio de Janeiro, Brasil, a LTA é causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar (Shaw, 1994; Ashford, 2000).

Atualmente, as espécies de *Leishmania* estão agrupadas e classificadas em dois subgêneros, de acordo com a classificação proposta por Lainson & Shaw (1987): *L. (Leishmania)* e *L. (Viannia)*. Estão descritas mais de 30 espécies infectando uma ampla variedade de mamíferos hospedeiros silvestres ou domésticos e vetores, das quais 21 espécies são patogênicas para o ser humano (Shaw, 1994; Ashford, 2000; Silveira et al., 2002). No Brasil, as espécies associadas às leishmanioses humanas pertencentes ao subgênero *Viannia* são: *Leishmania (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, e *L. (V.) lindenbergi*; e as espécies pertencentes ao subgênero *Leishmania*: *Leishmania (L.) amazonensis* e *L. (L.) chagasi* (Lainson, Shaw, 1987).

Os antimoniais pentavalentes (AP) são os fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento das leishmanioses (Goodwin, 1995; Herwaldt, 1999). No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com leishmaniose cutânea (LC) com antimoniato de meglumina (AM) na dose de 10-20mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias. Deve-se respeitar o limite máximo de três ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias, apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha. Os fármacos de segunda linha, utilizados nestes casos, são a pentamidina e anfotericina B (MS, 2010). O mecanismo de ação dos AP ainda continua pouco compreendido, mas sugere-se que os AP atuem como pró-droga que, no sítio de ação, sofram oxirredução em antimônio trivalente (Sb³⁺), mais tóxico e mais potente que o antimônio pentavalente (Sb⁵⁺) (Yarbut et al., 1994; Roberts et al., 1995;

Miekeley et al., 2002). Os Sb^{3+} inibem o processo de glicólise e a β -oxidação de ácidos graxos do parasita, causando assim uma depleção dos níveis de adenosina trifosfato (ATP) intracelular (Berman et al., 1985; Ouellette & Papadopoulou 1993).

A adesão pode ser entendida como grau de concordância de uma pessoa em relação à orientação médica ou de outro profissional de saúde, o que inclui tomar medicamentos, seguir dietas, mudanças no comportamento e comparecer às consultas previamente marcadas. No entanto, por exigir participação dos pacientes, deve haver uma boa comunicação entre eles e os profissionais de saúde (Haynes 1979; Osterberg & Blaschke, 2005; WHO 2003).

A adesão ao tratamento proposto não se deve a um único fator, mas a um conjunto de fatores que são inerentes ao tratamento, às condições sociais, econômicas e culturais, ao próprio paciente, à doença e ao profissional de saúde (Vermeire, et al., 2001). Sendo assim, devem ser compreendidas e reconhecidas às responsabilidades específicas tanto do paciente como da equipe de saúde no cumprimento das indicações terapêuticas promovendo assim uma melhor adesão ao tratamento (Maciel, 2008).

2. JUSTIFICATIVA

Não existe um único esquema terapêutico aplicável a todas as formas de leishmaniose existentes ao redor do mundo. Esquemas terapêuticos estudados em determinadas regiões costumam ser aplicados para tratar populações residentes em outras áreas geográficas, com resultados variados. Idealmente, os regimes terapêuticos mais adequados deveriam ser estabelecidos para cada área endêmica, com base na sua efetividade e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo (Hepburn, 2000). Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb^{5+} /kg/dia, esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5mg Sb^{5+} /kg/dia merecem ser melhor avaliados.

O tratamento da LC deve alcançar dois objetivos: a cicatrização das lesões cutâneas e a prevenção do envolvimento das mucosas tardiamente. A indicação de doses altas de Sb^{5+} baseia-se em evidências de que poderia haver indução de resistência com o uso de subdoses (Grogl et al., 1992). Entretanto, estudos clínicos no Rio de Janeiro, com seguimento prolongado de pacientes, têm sugerido que, tanto o uso de esquemas regulares com doses baixas (5mg Sb^{5+} /kg/dia) por via sistêmica com AM (Vasconcellos et al, 2010; Vasconcellos, et al 2012) , podem constituir esquemas eficazes, alcançando percentuais de cura semelhantes àqueles obtidos com doses mais elevadas, além de menor toxicidade, maior facilidade de execução e menor custo (Harms et al., 1991; Sharquie, 1995; Claros et al., 1996).

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados. Os estudos publicados sobre efetividade e segurança de esquemas alternativos com antimoniato de meglumina (Oliveira-Neto et al., 1996; Oliveira-Neto et al., 1997a; Oliveira-Neto et al., 1997 b; Oliveira-Neto et al., 1997c; Oliveira-Neto et al., 2000; Azeredo-Coutinho & Mendonca 2002; Schubach et al., 2002, Schubach et al., 2005) não permitiram a obtenção de resultados conclusivos, por diferentes falhas metodológicas: desenho do estudo inadequado (descritivo, tipo série de casos ou comparação de séries históricas); utilização de amostras de conveniência ou insuficientes; não inclusão de idosos; desfechos de efetividade / efetividade não definidos ou com erro de classificação;

ausência de variáveis laboratoriais e/ou eletrocardiográficas e/ou de medida de intensidade para avaliar segurança; publicação em revistas de baixo impacto ou pouco difundidas entre os profissionais da área de doenças infecciosas e não monitoramento da adesão ao tratamento dos pacientes.

A adesão ao regime terapêutico ou mesmo adesão terapêutica são diferentes formas de se referir o comportamento de uma pessoa, na administração da medicação, no cumprimento de uma dieta, e/ou nas mudanças no estilo de vida, coincide com as recomendações de um prestador de cuidados de saúde. (Vermeire et al., 2001, WHO 2003).

O termo adesão sugere uma menor totalidade do poder do médico na decisão do tratamento, havendo assim uma melhor relação profissional de saúde com o paciente. Isso se dá através de uma concordância terapêutica, onde o paciente não só coopera como participa das decisões do seu tratamento. Nesta aliança são reconhecidas as responsabilidades específicas de todos os profissionais envolvidos (direta ou indiretamente) no processo de tratamento. (Vermeire et al., 2001; Osterberg e Blaschke, 2005).

A não adesão é hoje conhecida como a principal causa para o aumento da morbidade e mortalidade, redução da qualidade de vida, aumento dos custos médicos e excesso da utilização dos serviços de saúde (Telles-Correia et al., 2008). Avaliar a adesão é uma forma de proporcionar aos pacientes um melhor segmento terapêutico e conseqüentemente a obtenção de melhores resultados na cura de enfermidades.

Ao avaliar a adesão dos pacientes incluídos no Ensaio Clínico fase III para leishmaniose cutânea aos diferentes tratamentos propostos com antimoniato de meglumina, pretende-se verificar a existência de diferenças de adesão entre os diferentes esquemas de tratamento, assim como identificar critérios sócio-econômico-culturais que possam influenciar na adesão do paciente ao tratamento proposto.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a adesão dos pacientes com leishmaniose cutânea aos diferentes tratamentos propostos com antimoniato de meglumina.

3.2. Objetivos Específicos

1. Verificar diferenças de adesão de acordo com diferentes métodos de aferição de adesão
2. Relacionar as eventuais diferenças de adesão ao tratamento com as características sócio-econômico-culturais e clínicas dos pacientes.
3. Identificar o melhor método de monitorização de adesão.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA LTA

A LTA está entre os principais agravos à saúde no Brasil. A LTA teve média anual no país de 28.568 casos autóctones, entre 1985 e 2005. Afeta atualmente todas as grandes regiões e todas as unidades da federação, embora desde 2005 tenha havido redução no número absoluto de casos (Brasil MS, 2012a) e no seu coeficiente de detecção (Brasil MS, 2012b) nas diversas regiões. Merece atenção não somente pela magnitude de casos, mas também por sua morbidade, inclusive pelos efeitos psicológicos gerados em função de deformidades decorrentes. (Brasil MS, 2010)

A úlcera típica de LC é única; arredondada; indolor; medindo até alguns centímetros; base infiltrada e endurecida; bordas bem delimitadas, elevadas e eritematosas; fundo granuloso e avermelhado; e localizada em áreas expostas do corpo mais acessíveis às picadas dos vetores. Caso não tratadas, as lesões tendem à cura espontânea em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM). A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato sero-purulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (Pessoa & Barretto, 1948; Marsden, 1986).

4.2. CICLO BIOLÓGICO

O ciclo biológico dos parasitos do gênero *Leishmania* envolve duas fases: a primeira no hospedeiro invertebrado (flebotomíneo), em que ocorre a transformação da forma amastigota (estágio aflagelado) em forma promastigota (estágio flagelado e infectante), e a segunda fase, no hospedeiro vertebrado (ser humano e outros

animais), em que a forma promastigota se transforma em forma amastigota (MS, 2010). Durante o repasto sanguíneo nos hospedeiros vertebrados, o inseto ingere as formas amastigotas presentes nos macrófagos da linfa intersticial e nos monócitos do sangue circulante (Chang et al., 1985). No tubo digestivo do flebótomo, ocorre a transformação em formas promastigotas (Walters et al., 1989). Por um processo chamado metaciclo genese, as formas promastigotas deixam de se reproduzir e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas). As formas promastigotas sofrem modificações bioquímicas e perdem sua capacidade de adesão ao epitélio do intestino do flebótomo. Como resultado, as formas promastigotas metacíclicas migram para a faringe e cavidade bucal, de onde são transmitidas ao hospedeiro vertebrado durante o próximo repasto sanguíneo. No hospedeiro vertebrado, as formas promastigotas são fagocitadas pelos macrófagos, ocorrendo então a transformação em formas amastigotas (MS, 2010) nos fagolisossomas, que contém substâncias responsáveis pela destruição de microorganismos. Embora os macrófagos sejam células fagocitárias especializadas no combate a agentes infecciosos, as formas amastigotas de *Leishmania* desenvolveram mecanismos de defesa capazes de subverter sua capacidade microbicida, conseguindo sobreviver neste ambiente potencialmente tóxico e multiplicar-se até a ruptura da célula, quando são liberadas para infectar outros macrófagos, propagando a infecção (Lewis & Peter, 1977; Chang, 1979). Este processo leva a liberação de partículas antigênicas que serão apresentadas ao sistema imune, gerando a resposta específica (MS, 2010).

4.3. ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

O tártaro emético, para o tratamento da LTA, foi introduzido no Brasil por Gaspar Vianna em 1912. Os antimoniais pentavalentes são fármacos de escolha para o tratamento das leishmanioses desde 1945, e permanecem até os dias atuais como primeira opção no tratamento, apesar da sua conhecida toxicidade, do difícil manuseio e do mecanismo de ação não totalmente esclarecido (Goodwin, 1995; Herwaldt, 1999; Lima et al., 2007).

Duas formulações encontram-se disponíveis no comércio: o AM e o estibogliconato de sódio (ES). O AM, o único AP disponível no Brasil, é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de Sb^{5+} . Portanto, 5mL correspondem a 405mg de Sb^{5+} e cada mL a 81mg de Sb^{5+} . A administração de ambos os medicamentos pode ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). A via IM pode apresentar o inconveniente da dor local; sugere-se, então, alternância dos locais de aplicação, preferindo-se a região glútea (MS, 2010). A via IV pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar (WHO, 2001). Caso seja utilizada a via IV, não há necessidade de diluição (Marzochi, 1992; Rozenfeld & Pepe, 1992), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (Falqueto & Sessa, 1997).

A despeito das variações encontradas, tanto na resposta terapêutica aos AP quanto na sensibilidade *in vitro* demonstrada por diferentes isolados de *Leishmania* ao redor do mundo, alguns regimes terapêuticos têm sido sugeridos (WHO, 1984; Herwaldt & Berman, 1992; Fundação Nacional de Saúde, 2000).

A farmacocinética dos AP ainda não é totalmente conhecida (Berman et al., 1988; Vázquez et al., 2006; Vieira, 2008). Alguns autores acreditam que a resposta favorável ao tratamento com AP dependeria do pico sérico alcançado ou da manutenção de uma concentração sérica inibitória durante a maior parte do tempo (Chulay JD et al., 1988).

Os AP apresentam uma fase inicial de absorção seguida de uma fase de eliminação rápida de mais de 80% da dose administrada em até seis a oito horas (MS 2010), e por último uma fase de eliminação lenta com meia-vida de 76 horas (Chulay et al., 1988). Grande parte do antimônio excretado está na forma pentavalente. O Sb^{3+} pode acumular-se no fígado. O AM é conhecido como um medicamento de depósito, pois a acumulação do fármaco é gradual e o efeito terapêutico do antimônio é proporcionado pela fração que é acumulada nos tecidos (Goodwin & Page, 1943; Chulay et al., 1988; Vázquez et al., 2006). O Sb^{5+} é excretado mais rápido, pois fica livre no plasma (Krachler et al 2001). Evidências, *in vivo*, da conversão do AM para as espécies iônicas Sb^{5+} e Sb^{3+} (forma ativa *in vivo*) e do acúmulo de Sb^{3+} em fluidos corpóreos sugerem que a formação de Sb^{3+} poderia ser a responsável pela ação prolongada do medicamento, tanto tóxica quanto terapêutica (Miekeley et al., 2002).

O achado que o AP é rapidamente excretado na urina, resultando em níveis séricos subterapêuticos em poucas horas, levou à interpretação de que o risco de toxicidade cumulativa fosse baixo e que os esquemas terapêuticos intermitentes seriam farmacologicamente infundados (Rees et al., 1980; Vázquez et al., 2006).

4.4. MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

O mecanismo de ação dos AP, menos tóxicos, não está bem elucidado. Considerando o potencial de redução do Sb^{5+} em sistemas biológicos, o mecanismo de oxirredução é uma das hipóteses consideradas. Sugere-se que a forma pentavalente seja um pró-fármaco, que se converte na forma mais tóxica, trivalente, no seu sítio de ação, ou seja, no interior dos macrófagos ou próximo destas células (Goodwin & Page, 1943; Roberts et al., 1995; Sereno et al., 2001). Foi proposta a conversão metabólica intramacrofágica *in vivo* de Sb^{5+} para Sb^{3+} , mais tóxico e mais potente (Yarbut et al., 1994; Roberts et al., 1995; Sereno et al., 2001; Miekeley et al., 2002; Vieira, 2008). Esta conversão foi sugerida há mais de 50 anos (Goodwin & Page, 1943) e tem sido corroborada pela evidência em soro de pacientes tratados com Glucantime®, que apresenta 15 a 25% de compostos com antimônio trivalente (Sereno et al., 1998). O Sb^{3+} pode interferir no processo de glicólise e na β -oxidação de ácidos graxos do parasita, levando a uma depleção dos níveis de ATP intracelular (Berman et al. 1985, Ouellette & Papadopoulou, 1993). Os grupos tiol, comuns em biomoléculas contendo cisteína, têm sido implicados nesta conversão (Frézard et al., 2001). A ação dos antimoniais orgânicos contra protozoários pode envolver a ligação do antimônio (Sb) a grupos sulfidríla do parasita podendo ser este o principal mecanismo de ação e/ou toxicidade. (Roberts et al., 1995; Frézard et al., 2001; Ferreira et al., 2003).

Miekeley et al. (2002) verificaram que, após administração intramuscular de antimoniato de N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose, ocorre a bio-redução do Sb^{5+} para a sua forma trivalente, corroborando outros estudos que evidenciam que a formação *in vivo* do Sb^{3+} seja responsável tanto pela toxicidade da droga como pela atividade terapêutica da mesma.

A ação leishmanicida do AP *in vivo* está vinculada a respostas do hospedeiro, liberação de células T e citocinas, enquanto sua atividade *in vitro* é limitada (Serenó & Lemesre, 1997). Já foi demonstrado que o Sb^{3+} pode induzir a apoptose de formas amastigotas, através da fragmentação do ácido desoxirribonucléico (DNA) e exposição de fosfatidilserina na parte externa da membrana plasmática (Serenó et al., 2001, Sudhandiran & Shaha, 2003).

A existência de parasitos com sensibilidade variada aos antimoniais vem sendo avaliada. Algumas amostras de *Leishmania* são menos sensíveis à ação dos AP que outras amostras, podendo haver uma resistência moderada ao Sb na natureza (Grogl et al., 1992). Parasitos recém-isolados de pacientes representam uma população heterogênea, observando-se diferenças na suscetibilidade ao antimonial *in vitro* entre clones de um mesmo isolado (Grogl et al., 1989).

Utilizando técnicas para quantificar o Sb intracelular, Brochu et al. (2003) verificaram que amastigotas de *L. (L.) infantum* e de *L. (V.) panamensis* acumularam mais Sb^{5+} que as formas promastigotas. Contrariamente, os autores observaram maior acúmulo (até quatro vezes mais) de Sb^{3+} em promastigotas que em amastigotas. Foi observado um maior acúmulo de Sb^{5+} em amastigotas axênicas de *L. (L.) infantum* do que em promastigotas. Entretanto, o acúmulo de Sb^{5+} em ambos estágios parasitários esteve não está relacionado a atividade leishmanicida. (Brochu et al., 2003).

A comparação da sensibilidade de formas amastigotas intracelulares de macrófagos com formas promastigotas em meio axênico sugere que as amastigotas sejam mais sensíveis ao AP (Berman & Wyler, 1980).

Serenó et al. (2001) demonstraram que compostos de Sb^{3+} são extremamente ativos para promastigotas de diferentes espécies de *Leishmania*, enquanto a forma pentavalente é menos ativa. Outros estudos *in vitro* demonstraram que as concentrações de Sb^{3+} e Sb^{5+} necessárias para inibição das formas promastigotas foram até 600 vezes maiores que as concentrações para a inibição de amastigotas, sugerindo que o macrófago tenha capacidade de concentrar o Sb^{5+} no fagolisossomo que abriga o parasito e fazer a conversão para Sb^{3+} , provável responsável pela atividade leishmanicida (Berman et al., 1985; Roberts et al., 1995).

As causas da falha terapêutica e da variabilidade de respostas terapêuticas aos AP ainda não foram totalmente esclarecidas e podem estar ligadas tanto a resistência inerente do parasito ao Sb quanto à imunidade do hospedeiro, a

farmacodinâmica e a farmacocinética do fármaco (Berman et al., 1982; Marsden 1985; Antonio, 2012).

4.5. TRATAMENTO DA LC PRECONIZADO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Na terapêutica com os antimoniais pentavalentes ocorre variabilidade no esquema terapêutico empregado, duração do tratamento, à dose total e dose diária, assim como na resposta terapêutica e na ocorrência de recidivas (Grogl et al., 1989).

No Brasil, o MS recomenda tratar os pacientes com LC com AM na dose de 10-20mg Sb^{5+} /kg/dia durante 20 dias. Deve-se respeitar o limite máximo de três ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias, apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha. Os fármacos de segunda linha, utilizados nestes casos, são a pentamidina e anfotericina B (MS, 2010).

4.6. EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO IPEC- FIOCRUZ

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigLeish) - IPEC - Fiocruz, a dose de 5mgSb⁺⁵/kg/dia IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA . Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a epitelização das lesões. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento poderá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (Schubach et al., 2005).

Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), as interrupções e a dificuldade de concluir o tratamento antimonial são frequentes, mesmo com a dose de 5mg contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia (Vasconcellos et al., 2010). Entretanto, observou-se que, com frequência, as lesões continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2002). Tais observações induziram o uso de 5mg Sb⁺⁵/ kg/ dia em séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no LabVigLeish.

Nos casos de recidivas ou de progressão para leishmaniose mucosa (LM), o tratamento poderá ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia. Em caso de insucesso no segundo tratamento, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb⁺⁵/kg/dia ou de outro fármaco como a anfotericina B ou a pentamidina, ambos de difícil administração e tóxicos, com necessidade de monitorização do paciente (Brasil MS, 2010).

Em todos os casos, os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma, provas de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas. Alterações eletrocardiográficas frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular, com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido. Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recomeçar, podem dar sequência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção (Brasil MS, 2010).

4.7. ADESÃO AO TRATAMENTO

Os termos mais utilizados na língua inglesa *adherence* e *compliance* possuem significados diferentes, sendo que o termo *compliance* está mais focado no modelo biomédico, no qual o paciente é visto como um cumpridor de recomendações (Conrad, 1985, Vermeire et al., 2001), e pode ser traduzido como obediência, pressupondo um papel passivo do paciente. O termo *adherence*, ou adesão, é utilizado para identificar uma escolha livre das pessoas de adotarem ou não certa recomendação sugere uma participação mais ativa da pessoa no processo de decisão incorporando os conceitos de concordância, cooperação e parceria entre a pessoa e o prestador de cuidados de saúde (Brawley & Culos-Reed, 2000).

A adesão pode ser entendida como o grau de concordância, bem como o comportamento de uma pessoa em relação à orientação médica, ou de outro profissional de saúde, o que inclui tomar medicamentos, seguir dietas, realizar mudanças no comportamento e comparecer às consultas previamente marcadas. No entanto, por exigir concordância por parte do paciente, os mesmos devem ser parceiros ativos para que haja boa comunicação entre eles e os profissionais de saúde. Ressalta-se que as definições de adesão devem sempre abranger e reconhecer a vontade do indivíduo em participar e colaborar com seu tratamento (Osterberg & Blaschke, 2005; WHO 2003).

No campo da saúde, adesão corresponde ao "grau de seguimento dos pacientes à orientação médica" (Fletcher et al., 1989), e relaciona-se à maneira como o indivíduo vivencia e enfrenta o adoecimento. Segundo Botega (2001) "...devemos conceber adesão ao tratamento como um processo, com três componentes principais: a noção de doença que possui o paciente, a ideia de cura ou de melhora que se forma em sua mente, e o lugar do médico no imaginário do doente".

Para Pierin et al. (2004), em uma pesquisa realizada sobre adesão e o controle da hipertensão, existem diferentes níveis de adesão, onde os considerados aderentes são os indivíduos que seguem totalmente o tratamento, e, no lado oposto, estão os não-aderentes, aqueles que abandonam o tratamento; dentro do grupo dos

não-aderentes, encontram-se indivíduos que até comparecem às consultas, mas não seguem o tratamento.

A adesão à terapêutica é um fenômeno sujeito à influência de múltiplos fatores que afetam diariamente o paciente. Estes fatores, que podem determinar o comportamento de um indivíduo em relação às recomendações referentes ao tratamento de sua doença, estão relacionados às condições demográficas e sociais do paciente, à natureza da doença, às características da terapêutica, ao relacionamento do paciente com o profissional de saúde, bem como a outras características intrínsecas do paciente (Vermeire et al., 2001).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2003) relaciona cinco fatores que podem influenciar na adesão ao regime terapêutico:

- Fatores sociais, econômicos e culturais: dentre eles estão o nível de escolaridade, a situação profissional, as condições habitacionais, os preços dos medicamentos e transportes, a distância até o local do tratamento e ainda, raças, crenças, e desigualdades sociais (Bugallho e Carneiro, 2004; Giorgi 2006; Machado 2009). O gênero, uma variável que sempre é estudada, não demonstrou correlação com o grau de adesão em outros estudos (Garcia, 2003, Vermeire et al., 2001). Segundo a WHO (2003), a idade, gênero, educação, ocupação, rendimentos, estado civil, raça, religião, etnia e vida urbana versus rural não têm sido claramente associadas à adesão. Figueiredo et al., 2001 demonstrou que com relação ao grau de escolaridade esteve associado ao erro/acerto no segmento da prescrição médica, de forma que, no grupo onde houve acerto, a média de anos de estudo foi significativamente maior que a do grupo onde houve erro.

- Fatores relacionados com os serviços e os profissionais de saúde: destacam-se o grau de desenvolvimento dos sistemas de saúde, sistema de distribuição de medicamentos, o acesso aos medicamentos, esclarecimento dos pacientes com relação ao tratamento em domicílio, técnicas e recursos humanos disponíveis no serviço, horários bem como a duração das consultas, o conhecimento e entendimento dos profissionais da saúde em lidar com as doenças crônicas, e a gestão da adesão ao regime terapêutico (Bugallho e Carneiro, 2004; Giorgi 2006; Oliveira et al., 2007; Machado 2009). Gascón et al. (2004), em um estudo qualitativo, relacionaram a não adesão, entre outros fatores, a insatisfação com relação à interação com a equipe médica e as poucas informações e explicações recebidas por parte dos médicos quanto ao tratamento.

- Fatores relacionados com a doença de base e co-morbidades: estão relacionadas entre esses fatores os sintomas e sua gravidade, incapacidade física, psicológica, social e profissional, o grau de risco que o paciente atribui à doença e que impacto que a doença representa em sua vida (Bugallho & Carneiro, 2004), e a condição da doença, ou seja, se a mesma é aguda ou crônica, sintomática ou assintomática (Giorgi, 2006). A idade e eventuais alterações psíquicas podem influenciar negativamente o grau de adesão (Durbar-Jacob & MortimerStephens, 2001; Nigro et al., 2001). O esquecimento, comum em idades mais avançadas, se mostrou uma importante causa para não aderência à prescrição (Rocha et al, 2006).

- Fatores relacionados com o tratamento: neste tópico incluem-se a complexidade, duração e as alterações na medicação, a ausência imediata de melhoria dos sintomas e os efeitos secundários que a medicação pode apresentar (Bugallho e Carneiro, 2004; Giorgi 2006; Oliveira et al., 2007; Machado 2009).

- Fatores relacionados com o próprio doente: destacam-se o conhecimento, as crenças, as atitudes frente à doença e a própria expectativa da pessoa com relação à doença. Dentre esses fatores, ainda estão incluídas a falta de informação necessária dada ao paciente com relação à sua situação, bem como a motivação e auto-eficácia para administrar sua terapia medicamentosa (Bugallho & Carneiro, 2004; Giorgi 2006; Oliveira et al., 2007; Machado 2009). Outro fator que interfere no processo de adesão é a mudança do estilo de vida e as limitações que o paciente terá que se submeter, imposto pela terapêutica como: deixar de beber álcool, praticar atividades físicas, interferência nas atividades profissionais (Goldberg et al., 1998; Levy & Feld 1998; Leite et al., 2003).

Pesquisas sobre adesão/não-adesão têm sido baseadas nas idéias dos profissionais de saúde que entendem ser dos pacientes a maior responsabilidade pelo problema e que os profissionais falham em promover uma compreensão mais profunda sobre a adesão/não-adesão (Dowell & Hudson, 1997). Na realidade, há que se considerar a corresponsabilidade que profissionais e serviços de saúde devem ter no processo de adesão do paciente ao tratamento, propiciando meios para este exercer o seu papel em igualdade de condições (Reiners 2005).

A percepção de melhora dos sintomas, ou sua ausência, principalmente quando há ocorrência ou não de dor, pode afetar o comportamento do paciente, induzindo a decisões de suspensão do tratamento (Durbar-Jacob & Mortimer-Stephens, 2001; Kurita, 2003). A presença de uma ou mais doenças concomitantes

pode prejudicar o grau de adesão, uma vez que o paciente deverá fazer uso de mais de um tipo de medicação, mais de uma tomada diária, o que implica num maior índice de não adesão (Rocha et al., 2006). Por outro lado, há relatos de que a associação de número de comprimidos e adesão não foi observada (Leite et al., 2002).

A utilização de qualquer outro medicamento não constante na prescrição médica, bem como o uso de doses diferentes, classifica-se como não adesão (Ramalinho, 1994; Rocha 2006).

Considerando a “terapêutica”, pode-se assumir que tratamentos longos, desconfortáveis e complexos costumam interferir com a adesão (Gil et al., 1999; Goldberg et al., 1998). Fatores relacionados ao medicamento, como efeitos colaterais, cheiro, sabor, via de administração, também podem influenciar. Entretanto um estudo demonstrou que houve maior adesão no grupo de pacientes que tiveram medicações injetáveis prescritas (Misago et al., 1997). Em relação ao AM, um estudo demonstrou que um esquema com dose intermitente teve menor índice de abandono quando comparado ao esquema com dose contínua (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2002).

Segundo o estudo de Filgueiras (1999), o aconselhamento ao paciente sobre aspectos clínicos da doença, do tratamento, da melhora de qualidade de vida, visa promover a adesão ao tratamento. O paciente precisa compreender o seu problema de saúde, como é feito seu tratamento, e ser estimulado a obter a cura.

Adesão a qualquer tipo de tratamento, sem dúvida leva ao melhor controle da doença que está sendo tratada, assim como uma otimização do tempo necessário para atingir a cura ou a minimização dos efeitos indesejáveis causados pela doença em questão. A preocupação com a adesão do paciente ao tratamento recomendado não é recente, visto que Hipócrates já recomendava: “Os médicos devem tomar ciência sobre o fato de que os pacientes geralmente mentem quando declaram tomar corretamente o medicamento” (Haynes, et al., 1981).

4.7.1 Métodos de avaliação da adesão

Os métodos adotados para avaliar a adesão podem ser classificados em diretos e indiretos, mas, ainda assim, não existe um método considerado padrão-ouro (Cramer et al., 1989).

Os métodos diretos quantificam o medicamento ou metabólitos em fluidos e/ou espécimes biológicos como, exames de sangue, análise de unha, cabelo, sendo considerados mais fidedignos e de maior acurácia, mas tem como desvantagem, a dificuldade em algumas vezes de conseguir tais amostras biológicas, assim como o elevado custo das análises (Haynes et al., 1981; Vermeire et al., 2001; Vieira, 2008).

Os métodos indiretos avaliam a adesão através de entrevistas com os pacientes, informações de profissionais de saúde e familiares e contagem dos medicamentos que o paciente ainda possui, o que confere vulnerabilidade ao método (Haynes et al., 1981; Vermeire, 2001). Um dos métodos mais utilizados é a entrevista estruturada, por sua aplicação de baixo custo e acessível. Alguns formulários para entrevista direcionados à adesão estão descritos na literatura, como o teste de Haynes-Sackett (Sackett & Snow, 1979; Haynes et al., 1981) e o teste de Morisky (Morisky, Green e Levine, 1986; Morisky 1982).

O primeiro é uma metodologia desenvolvida por Haynes e Sackett (1979) e consiste na pergunta: “a maioria das pessoas tem dificuldade em tomar seus comprimidos; você tem alguma dificuldade para tomar os seus?” Se a resposta for positiva, solicita-se que o paciente diga o número médio de comprimidos que se esqueceu de tomar em um período de tempo (por exemplo, nos últimos sete dias ou um mês) (Sackett & Snow, 1979; Haynes et al., 1981).

O teste de Morisky consiste em quatro perguntas básicas e objetivas como uma forma padronizada de medida. As quatro questões desse instrumento abordam: esquecimento, horário, percepção de efeitos colaterais e a ausência de sintomas. O teste de Morisky avalia não só o grau de adesão do paciente frente ao tratamento medicamentoso, mas também o comportamento do paciente em relação à tomada diária do medicamento. As respostas são descritas como “sim” ou “não”; o paciente é considerado aderente, ou seja, classificado no grupo de alto grau de adesão,

quando responde “não” para todas as perguntas (Morisky, Green e Levine, 1986; Morisky 1982).

O teste de Morisky compreende as seguintes questões (Morisky, Green e Levine, 1986):

O Sr (a) alguma vez esquece de tomar o seu medicamento?

1 – Sim 2 – Não

O Sr (a) é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?

1 – Sim 2 – Não

Quando o Sr (a) se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar seu remédio?

1 – Sim 2 – Não

Quando o Sr (a) se sente mal, com o medicamento, você deixa de tomá-lo?

1 – Sim 2 – Não

Cada resposta negativa assumiu o valor de 1, considera-se aderente ao tratamento o paciente que obtiver pontuação máxima de 4 pontos e não aderente o que obtiver 3 pontos ou menos.

Em estudos sobre a prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em hipertensos resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão (incluindo avaliação pelo paciente, pelo médico e teste de Morisky), verificou-se que com uma injesta dos medicamentos acima de 80% (Pierin, 2004) o paciente foi considerado aderente, pois a pressão diastólica foi adequadamente controlada, e que, independente do método utilizado, as médias de pressão de consultório no momento da avaliação da adesão foram maiores nos pacientes não aderentes. Pacientes com maior adesão apresentaram menores níveis tensionais e maiores reduções de pressão arterial (Block et al., 2008). Prado et al. (2007) encontraram associação entre controle da pressão arterial e adesão, e também entre o Teste de Morisky e a contagem de pílulas quando verificada a pressão de consultório nos pacientes.

Em estudo realizado para avaliar a adesão na terapia anti-retroviral, cerca de 70% a 80% dos pacientes apresentam adesão, considerando-se aderentes os pacientes que ingeriram pelo menos 90% das doses prescritas. (Blatt et al., 2009)

Um estudo realizado por Bezerra et al (2012) utilizando o teste de Morisky encontrou baixo nível de adesão ao tratamento de hanseníase, sugerindo que os pacientes não tinham conhecimento adequado dos princípios da poliquimioterapia,

apesar de alegarem estar familiarizados com a hanseníase e sua terapia. O teste de Morisky ajuda a identificar as principais razões pelas quais os pacientes não aderem adequadamente ao tratamento, o que pode auxiliar os profissionais de saúde a encontrarem soluções eficientes para resolver problemas de adesão.

ARTIGO ENVIADO A REVISTA ACTA TROPICA EM 15/05/2013.

FACTORS ASSOCIATED TO ADHERENCE TO DIFFERENT TREATMENT SCHEMES WITH MEGLUMINE ANTIMONIATE IN A CLINICAL TRIAL FOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS

Madelon Novato Ribeiro¹, Maria Inês Fernandes Pimentel¹, Armando de Oliveira Schubach¹, Raquel de Vasconcellos Carvalhães de Oliveira¹, José Liporage Teixeira¹, Madson Pedro da Silva Leite, Monique Fonseca¹, Ginelza Peres Lima dos Santos¹, Mariza Matos Salgueiro¹, Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos¹, Marcelo Rosandiski Lyra¹, Mauricio Naoto Saheki¹, Claudia Maria Valete-Rosalino^{1,2}.

¹Instituto de Pesquisas Evandro Chagas – IPEC – FIOCRUZ - RJ ² Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Keywords: Cutaneous Leishmaniasis, pentavalent antimonials, adherence, therapy

ABSTRACT

The favorable outcome of the treatment of a disease is influenced by the adherence to therapy. Our objective was to assess factors associated with adherence to treatment of patients included in a clinical trial of equivalence between the standard and alternative treatment schemes with meglumine antimoniate (MA) in the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) in the state of Rio de Janeiro. Between 2008 and 2011, 57 patients with CL were interviewed using a questionnaire to collect socioeconomic data. The following methods were used for adherence monitoring: counting of vial surplus, monitoring card, Morisky test and modified Morisky test (without the question regarding the schedule); We observed

82.1% (vial return), 86.0% (monitoring card), 66.7% (Morisky test) and 86.0% (modified Morisky test) adherence. There was a strong correlation between the method of vial counting and the monitoring card and modified Morisky test. A significant association was observed between greater adherence to treatment and low dose (5mg Sb⁵⁺/kg/day) of MA, as well as with lower number of people sleeping in the same room. We recommend the use of the modified Morisky test to assess adherence to treatment of CL with MA, because it is a method simple and with good performance when compared to other methods.

INTRODUCTION

American tegumentary Leishmaniasis (ATL) is a disease that affects the skin and the mucous of the upper digestive tract, caused by a protozoa of the *Leishmania* genus and transmitted by the bites of female Phlebotomus (Dipteran, Psychodidae, Phlebotominae). In the state of Rio de Janeiro, Brazil, ATL is caused mainly by (*Viannia*) *braziliensis* (Ashford, 2002; Shaw, 1994).

Pentavalent antimonials have been used for decades and are still the first drug of choice in the treatment of leishmaniasis, despite its known toxicity, difficult handling and not fully understood mechanism of action (Goodwin, 1995; Herwaldt, 1999)

Meglumine antimoniate (MA) is supplied in 5mL vials containing 1.5g N-methylglucamine, equivalent to 405mg of pentavalent antimony (Sb⁵⁺) (WHO, 2001). It can be administered parentally (IM or IV). The therapeutic schemes may vary in duration, total dose and daily dose. Poor therapeutic response has been described (Valencia et al., 2012).

In Brazil, the Ministry of Health recommends a dose of 10-20 mg Sb⁵⁺/kg/day during 20 days, taking into consideration a maximum limit of 3 vials per day, to treat cutaneous leishmaniasis (CL) patients with MA.

Clinical studies in Rio de Janeiro, with long-term patient monitoring, have suggested that both, the use of regular schemes with low doses (5mg Sb⁵⁺/kg/day) administered systemically and the intralesional therapy with MA (Oliveira-Neto et al., 1997a; MS, 2010; Vasconcellos et al., 2010; Vasconcellos, et al., 2012), can be effective schemes, achieving cure rates similar to those obtained with higher doses, although with lower toxicity, greater ease of implementation and lower cost (Schubach et al., 2005). Schemes with intermittent doses of 15mg Sb⁵⁺/kg/day

obtained greater adherence and effectiveness when compared with continuous schemes (Azeredo-Coutinho and Mendonça, 2002).

According to the World Health Organization (WHO) (WHO, 2003), adherence may be defined as the degree of a person's acceptance of the recommendations of the practitioner or other health care providers, which include taking drugs, following a diet, behavioral changes and attend appointments previously marked. However, since it demands the participation of the patient, a good patient – health provider relationship should be established (Osterberg and Blaschke, 2005).

The methods adopted to assess adherence to treatment may be classified as direct or indirect methods, but no method is considered the gold standard for this evaluation (Cramer, 1989). The direct methods quantify the drug or the metabolite in biological fluids and/or test specimens (Haynes et al., 1981; Vermeire, 2001). The indirect methods assess adherence through interviews with patients and counting the drugs that the patient still has, which turns the method more vulnerable (Haynes et al., 1981; Vermeire, 2001).

Adherence to therapy is a phenomenon subject to many factors that directly affect the patient (Vermeire, 2001; Osterberg and Blaschke, 2005). Adherence questionnaires are methods used to assess results. The structured interview is one of the most used methods because of its low cost and accessible implementation (Osterberg and Blaschke, 2005). Some forms used in adherence interviews are found in literature, such as the Morisky test (Morisky et al., 1982; Morisky et al., 1986).

WHO (WHO, 2003) mentions several factors that can influence adherence to therapy: socioeconomic and cultural, those related to health providers and services, factors in relation to treatment and the patient.

The objective of the present study is to assess factors associated with adherence in patients included in a clinical trial with MA in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the state of Rio de Janeiro (RJ).

METHODS

Between 2008 and 2011, 60 patients with CL were observed. They were all over 13 years, participants in a controlled clinical trial, blind and in phase III of equivalence between the standard treatment scheme (20mg Sb⁵⁺/kg/day for 20

consecutive days) and other MA alternative schemes, ongoing at the Evandro Chagas Research Institute - IPEC, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro. The test was registered at the site <http://clinicaltrials.gov> - Identifier: NCT01301924 and approved by the Ethics Committee on Research/IPEC under the number 0055.0.0009.000-07.

Sixty individuals were randomly distributed, 15 in each of the following treatment groups by intramuscular administration of: 20mg Sb⁵⁺/kg/day during 20 consecutive days, two intermittent series of 20mg Sb⁵⁺/kg/day interspersed by 10-day intervals, 5mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 consecutive days and three intermittent series of 5mg Sb⁵⁺/kg/day interspersed by 10-day intervals. For analysis purposes the patients were grouped in high (20mg Sb⁵⁺/kg/day) and low (5mg Sb⁵⁺/kg/day) doses; and consecutive and intermittent doses.

At the time of medicine administration, the patients were interviewed with the aid of a standardized questionnaire for socioeconomic data collection (gender, age, coming from an endemic area or not, people co-habiting in the same house, people sleeping in the same room, marital condition, education, personal and family monthly income, smoking habits, alcohol and drug consumption, who administers the medicine and his (her) instruction level, whether the medicine affects the daily life) and assessment of satisfaction with treatment, IPEC and the healthcare team.

Clinical healing was defined as lesion scarring with no recurrence within a year after treatment. Monitoring abandonment was defined as the patient not returning to the appointments provided during the first year after treatment.

Adherence to therapy was evaluated according to four criteria (counting of vial surplus, monitoring card, Morisky test and modified Morisky test).

Counting of vial surplus: The vials for the treatment were supplied with a little surplus, and the patient was advised to return the vials that were not used, in the next appointment. Patients were considered adherent when they delivered vials in equal or lower number than expected and non-adherent when they delivered a greater number of vials.

Monitoring card: Patients registered date and time of each dose in the monitoring card and requested the signature of the person that applied it. The patients that returned the card completely filled, with intervals between doses not greater than three days, were considered adherent.

Morisky test: it was applied at the end of the treatment and comprised 4 dichotomous questions (each negative answer received the value 1), and a patient was considered adherent if he got 4 points and non-adherent when he got any other lower value (Morisky et al., 1982; Morisky et al., 1986). The 4 questions of the Morisky test are (Morisky, Green e Levine, 1986): 1 – Have you ever forgotten to take your medicine? 2 – At times, are you not careful about taking your medicine? 3 – When you feel better, do you sometimes stop taking your medicine? 4 – At times, if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking them?

Modified Morisky test: in the modified version, question 2 on the schedule of taking the medicine, was not considered and a patient was considered adherent when he got 3 points and non-adherent, any lower value.

In the exploratory analysis, the simple frequencies of the qualitative variables and the median with interquartile range of the quantitative variables were calculated. The association of adherence (vial counting, Morisky test, modified Morisky test and monitoring card) with the socio-demographic and clinical variables and the treatment groups (high doses - 20mg Sb⁵⁺/kg/day – or low - 5mg Sb⁵⁺/kg/day; consecutive or intermittent doses) was evaluated by the Fisher's exact test. The Mann-Whitney test was used to assess the distribution difference of the quantitative variables in relation to the adherence variable.

The degree of concordance among the methods of adherence determination was evaluated by the simple Kappa index and categorized according to Landis and Koch (Landis, Kock, 1977) as κ : <0 (non concordance), κ : 0-0.19 (poor concordance), κ : 0.20-0.39(fair concordance), κ :0.40-0.59 (moderate concordance), κ : 0.60-0.79 (substantial concordance), κ : 0,80-1.00 (perfect concordance). The adopted level of significance for all the statistical tests was 5%. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16.0 was used for data analysis.

RESULTS

Of 60 CL patients in treatment with MA, three were excluded, because they did not make the adherence evaluation: Two because they refused to participate in the adherence evaluation and one because he died. The 57 remaining patients were allocated as follows: 20mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 consecutive days (13), 20mg Sb⁵⁺/kg/day in 2 intermittent series of 10 interspersed by a 10-day interval (14), 5mg

Sb⁵⁺/kg/day for 3 consecutive days (15) and 5mg Sb⁵⁺/kg/day in 3 intermittent series interspersed by 10-day intervals (15). The median age was 40 years (minimum of 15 and maximum of 71), predominantly men (68.4%), white (61.4%), single or widowed (54.4%), education to 1st grade school (57.9%), monthly family income between 1 and 5 minimum wages (each minimum wage corresponding to US\$321.77) (Brazilian Central Bank) and resident in RJ endemic areas (86%). There was a median of three family members, ranging from 1 to 8 members, with a median of two people sleeping in the same room (minimum 1 and maximum 6). Regarding habits, patients found to be 84.1% non-smokers, 93.0 non-users of illicit drug and 57.9 % non-users of alcohol.

MA administration was done by health care providers in 71.9 % of the cases, 68.4 % of them with a college degree. The distance between home and the administration site was less than 10 km in 82.5 of cases and 63.2 % patients reported that the treatment did not affect their daily life.

All patients reported satisfaction with treatment, IPEC and the medical staff 88.2% patients were healed. We observed 82.1% adherence to treatment by controlling returned vials, 86.0 by the monitoring card, 66.7% through the Morisky test and 86.0% through the modified Morisky test.

There was a greater adherence of the group that received low doses when evaluated by the modified Morisky test (p-value = 0.021). The comparison between adherence assessment methods and high and low dose schemes, and between consecutive and intermittent doses is shown in table 1.

We did not observe a significant correlation between the qualitative variables and adherence to treatment. We observed that there was a significantly greater number of persons sleeping in the same room among those that did not adhere to treatment, by the four adherence evaluation methods (table 2).

No significant correlation was observed between adherence to treatment and the other quantitative variables assessed: age and number of family members. The results are shown in table 2.

The degree of concordance among the adherence evaluation criteria measured by the Kappa index, was considered satisfactory (substantial and perfect concordance), for most criteria, except between the Morisky test and the monitoring card, which presented poor concordance.

DISCUSSION

Factors associated with adherence of patients to different treatment schemes were evaluated during a clinical trial for CL treatment with MA, using a socioeconomic and of evaluation of satisfaction with treatment questionnaire, return of non-used medicine vials, monitoring card, Morisky test and modified Morisky test. We did not find similar studies in literature, comparing adherence to CL treatment with MA measured through different assessment methods.

Similar to our results, the variable gender has not shown in the literature a significant relationship with adherence to therapy (Vermeire, 2001). Regarding the socioeconomic factors, the correlation found between adherence assessed by all the methods studied and a higher number of family members sleeping in the same room may be related to a more precarious economic condition of the patients. The correlation between adherence and socioeconomic characteristics of the patients has been widely studied in other infectious diseases, and contradictory results that may vary with the methods used have been found (Conrad, 1985; Passos et al., 2001; Maciel et al., 2008).

Although the use of medication did not alter the daily life of most patients, this occurred in 40% of them, which is understandable, considering that it is a parenteral medication that needs a qualified health professional to administer it, forcing the patient to daily move from his home. It has been reported that patients present higher adherence levels to treatments when the administration is simple and the recommendations are easy to understand, they are short-term treatments and the patients do not significantly alter their daily lives (Goldberg, 1988).

The high adherence level observed in the present study can be partially explained by the voluntary participation in the clinical trial and the good relationship between patient and health care providers at IPEC, as proved in the assessment questionnaire of satisfaction with care and the hospital. The good relationship between health care providers and patients is increasingly recognized as a determinant for adherence to therapy (Marinker and Shaw, 2003; Osterberg and Blaschke, 2005).

A study of cultural and socioeconomic conditions showed that despite the lower education and income of the population treated for ATL, the abandonment percent was low (1.6%) when compared to percents previously reported for the Metropolitan Region of Belo Horizonte (25%) (Maciel et al., 2008). This result is

compliant with the good adherence results of the present study, where the good relationship between patients and the health care team as well as the voluntary participation helped to obtain.

Higher abandonment frequency in patients with continuous treatment scheme, when compared to intermittent schemes, has already been described (Azeredo-Coutinho and Mendonça, 2002). Although our study did not present correlation between adherence and intermittent or continuous schemes, a significantly higher adherence was observed in the group that received low doses when compared to the group that received high doses, when assessed by the modified Morisky test. The patients who received low doses may have presented better adherence because the administration is simpler, there were less side effects and consequently lower modification of the daily life (Goldberg et al., 1998). Besides, it can be assumed that the refusal of two patients to respond to adherence assessment methods suggests that poor adherence is associated with high dose.

The medicine vial counting allows determining the number of vials used, however, it is a method that requires collaboration and subject to manipulation by the patient. It also may overestimate adherence, because the fact of returning the correct number of surplus vials or less, does not necessarily ensure that the medication was correctly administered at home. Still, it is believed to be possible to monitor adherence to the prescribed treatment by counting the medication (Maciel, 2008).

The monitoring card is a method that tends to underestimate adherence, because it needs the collaboration of the patient and the administrator: If for some reason it does not contain the signature of the administrator or if it is not completely filled, the patient is considered non-adherent, even if he received the medication correctly.

The Morisky test (Morisky et al., 1982; Morisky et al., 1986) tends to overestimate non-adherence, opposite to what is expected from indirect methods and does not give the patient the opportunity to express his difficulties and understanding of the treatment (Leite and Vasconcellos, 2003). In the Morisky test, carelessness regarding medication time has been the answer most frequently given by the patients. Being a deposit drug, in which the therapeutic effect of antimony seems to be supplied by the fraction accumulated in the tissues (Goodwin and Page, 1943; Chulay et al., 1988; Roberts et al., 1995; Miekeley et al., 2002; Vázquez et al., 2006)

carelessness regarding the time when the medication is taken would not significantly affect adherence, if the daily administrations follow the scheme into which the patient was randomized. When the modified Morisky test was applied, a significant correlation between adherence and low dose of meglumine antimoniate was obtained.

A study using the Morisky test showed low adherence level in leprosy treatment, indicating that patients did not have adequate knowledge of the principles of multidrug therapy, despite claiming to be familiar with leprosy and its therapy (Lira, 2012). The Morisky test helps to identify the main reasons why patients do not adhere properly to treatment, which can help health care providers to find efficient solutions to solve adherence problems.

A study that assessed adherence to tuberculosis treatment by providing medication kits and the monitoring card revealed that counting the daily kits allowed assessing adherence to treatment (Maciel, 2008). In the present study, among the various methods, there was greater concordance between the vial counting and the monitoring card, although the first overestimates and the second underestimates adherence to treatment. When we applied the modified Morisky test, we observed a substantial concordance with the method of vial return and moderate with the monitoring card, thus suggesting that the first was adequate and simple to assess adherence of this group of patients.

CONCLUSIONS

We found correlation between non-adherence to CL treatment with MA, assessed by various methods and higher number of family members sleeping in the same room.

The assessment by the modified Morisky test showed better adherence in the group that received low doses of MA than in the group that received high doses.

Due to the good performance and simplicity of the method, when compared to other tests, we suggest the use of the modified Morisky test to assess adherence to CL treatment with MA.

ACKNOWLEDGEMENTS

Cláudia Maria Valete-Rosalino, Armando de Oliveira Schubach and Madson Pedro da Silva Leite were responsible for the design of the study. Madelon Novato Ribeiro, José Liporage Teixeira and Monique Reis da Fonseca collected data; All authors were responsible for conducting the study and managing data; Madelon Novato Ribeiro, Cláudia Maria Valete-Rosalino, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Maria Inês Fernandes Pimentel e Armando de Oliveira Schubach analysed and interpreted data and prepared manuscript; all authors reviewed and approved manuscript.

We are grateful to Jacline Novato Ribeiro, Margareth de Araújo Silva, Michele Aparecida Ferreira Moreira de Oliveira, Fátima Peres Lima Dantas, and Felipe Maia Maquieira da Silva for help with the patients before the interviews. We also thank Dr. Sandro Javier Bedoya-Pacheco for help with the database.

This study was funded by PAPES-FIOCRUZ, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support in the State of Rio de Janeiro (FAPERJ). Funding agencies had not any interference in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript.

REFERENCES

- Ashford RW, 2000. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol.* Nov; 30(12-13):1269-81.
- Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC, 2002. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 35:477-81
- Brazilian Central Bank. In <http://4bcb.gov.br> Access on 30/01/2012.
- Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH, 1988. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumina antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 82: 69-72.
- Conrad, P, 1985. The meaning of medication: another look at compliance. *Soc Sci Med.* 20(1): 29-37.
- Cramer J, Mattson R, Prevey M, et al., 1989. How often is medication taken as prescribed? *JAMA.* 261: 3273 – 7.
- Goldberg A, Cohen G, Rubin A, 1998. Physician assessment of patient compliance with treatment. *Soc Sci Med.* 47: 1873-76.
- Goodwin, LG, Page JE, 1943. A study of the excretion of organic antimonials using a polarographic procedure. *Biochem. J.* Jul;37(2):198-209.
- Goodwin LG, 1995. Pentosan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* May-Jun. 89(3):339-41.
- Herwaldt BL, 1999. Leishmaniasis. *Lancet*; 354: 1191-9.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, 1981. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Landis JR, Kock GG, 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*; 33: 159-174.
- Leite SN, Vasconcellos MPC, 2003. Medication adherence: elements for discussion of concepts and assumptions adopted in the literature [in Brazil]. *Cien Saúde Colet* , São Paulo, vol. 8, n. 3rd.
- Lira KB, Leite JJG, Souza DCB, et al., 2012. Knowledge of the patients regarding leprosy and adherence to treatment. *Braz J Infect Dis.* 16(5): 472-5.
- Maciel ELN, Silva AP, Meireles W, et al., 2008. Tratamento supervisionado em pacientes portadores de tuberculose utilizando supervisores domiciliares em Vitória, Brasil. *J. Bras. Pneumol.*, São Paulo, v. 34, n. 7, July.

Marinker M, & Shaw J., 2003. Not to be taken as directed: putting concordance for taking medicines into practice. *British Medical Journal*, 326, 348-349.

Ministry of Health/Brazil, 2010. Manual for the surveillance of American cutaneous leishmaniasis/Ministry of Health, Secretariat of Health Surveillance, Epidemiological Surveillance Department, Brasilia, Publisher of the Ministry of Health.

Morisky DE, Levine DM, Green LW et al., 1982. Health education program effects on the managements of hipertension in the elderly. *Arch Int Med*. 142 (10): 1835-8.

Morisky DE, Green LW, Levine DM, 1986. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 24(1): 67-74.

Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO, 2002. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis *Anal Bioanal Chem*. 372: 495-502.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, et al., 1997a. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol*. 36: 463-468.

Osterberg L, Blaschke T, 2005. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 353: 487-97.

Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, et., al, 2005. Restrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 38: 213-217.

Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, et al., 2001 . Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prospective aspects. *Rev Soc Bras Med Trop*. Vol.34 no.1 Jan.-Feb.

Roberts WL, Berman JD, Rainey PM, 1995. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 1234-9.

Shaw JJ, 1994. Taxonomy of genus *Leishmania*: present and future trends and their implicaions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 89: 471-8.

Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, et al., 2012. Prediction Score for Antimony Treatment Failure in Patients with Ulcerative Leishmaniasis Lesions. *PLoS Negl Trop Dis*; 6 (6): e1656.

Vázquez L, [Scorza Dagert JV](#), Scorza JV, et al., 2006. Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp*; 67 (3) May – June, 193-203.

Vasconcellos EFC, Schubach AO, Valete-Rosalino, CM et al., 2010. American Tegumentary Leishmaniasis in Older Adults: 44 Cases Treated with an Intermittent Low-Dose Antimonial Schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc*. v.58, p.614 - 616.

Vasconcellos EFC, Pimentel MIF, Schubach AO, et al., 2012. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg*.

Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al., 2001. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. (26): 331 – 45.

World Health Organization, 2001. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Essential Drugs and Medicines Policy.

World Health Organization, 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action, Switzerland: Publications.

Table 1: Comparison between adherence to high dose (20 mg Sb⁵⁺/kg/day) and low dose (5 mg Sb⁵⁺/kg/day) schemes; and consecutive or intermittent administration.

	Dose					Type of administration				
	20 mg Sb ⁵⁺ /kg/da		5 mg Sb ⁵⁺ /kg/da		<i>p</i>	Consecutive		Intermittent		<i>P</i>
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Surplus vial	20	74.1	26	90	0.17	2	78.6	24	86	0.485
Counting					1	2				
Morisky test	17	63	21	70	0.57	1	64.3	20	69	0.708
					4	8				
Modified	20	74.1	29	97	0.02	2	85.7	25	86	1.000
Morisky test					1	4				
Monitoring Card	23	85.2	26	87	1.00	2	82.1	26	90	0.470
					0	3				

n = number of patients adherent to treatment. *p* = p-value. **In bold**, p-significant value.

Table 2: Assessment of the distribution difference of the quantitative variables in relation to the adherence variable by the Mann-Whitney test.

Family members sleeping in the same room.							
Adherence methods	Adherence			Non-adherence			p-value
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Surplus vial counting	2.00	1	4	3.00	2	6	0.001
Morisky test	2.00	1	4	2.00	1	6	0.037
Modified Morisky test	2.00	1	4	3.00	2	6	0.001
Monitoring card	2.00	1	6	2.50	2	4	0.012

Table 3: Concordance among adherence to treatment assessment methods in each treatment scheme in the clinical trial.

Adherence	Kappa Index(k)	Degree of Concordance*
Surplus vial counting and Monitoring card	0.736	Substantial Concordance
Surplus vial counting and Modified Morisky test	0.736	Substantial Concordance
Modified Morisky test and Monitoring card	0.418	Moderate Concordance
Surplus vial counting and Morisky test	0.351	Fair Concordance
Morisky test and Monitoring card	0.123	Poor Concordance

Note: *Classification according to Landis JR, Kock GG. 1977

6. CONCLUSÕES

1. Foi observada melhor adesão no grupo que recebeu doses baixas de AM quando avaliados pelo teste de Morisky modificado.
2. Foi encontrada associação entre a não adesão ao tratamento da LC com AM, avaliada por todos os métodos utilizados e a quantidade maior de membros na família dormindo no mesmo quarto.
3. Devido ao bom desempenho e a simplicidade do método quando comparado a outros testes, sugerimos o uso do teste de Morisky modificado na avaliação da adesão ao tratamento da LC com AM.

7. REFERÊNCIAS

Andrews, P., Cullen, W., Organoantimony compounds in the environment in: Cornelis. J., Organometalic compounds in the environment, John Wiley & songs Ltd., 2nd ed., Chichester, England, 2003, p. 277-303.

Antônio LF. Resposta à Intradermorreação de Montenegro e ocorrência de falha terapêutica na forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana: um estudo de caso controle [Dissertação]. IPEC/ Fiocruz, Rio de Janeiro; 2012, 75 p.

Ashford RW. The Leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol.* 2002; 30: 1269-81.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SC. An intermittent schedule is better than continuous regimen therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 3: 477-81.

Beers MH. Medicamentos para idosos. In E Calkins, AB Ford, PR Katz (eds), *Geriatría Prática*, Revinter, Rio de Janeiro 1997, p. 34-52.

Berman JD, Wyler DJ. An in vitro model for investigation of chemotherapeutic agents in leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1980; 142: 83-6.

Berman JD, Chulay JD, Hendricks LD, Oster CN. Susceptibility of clinically and sensitive and resistant *Leishmania* to pentavalent antimony in vitro. *Am J Trop Med Hyg.* 1982; 31: 459-65.

Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentosan) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg.* 1988; 39: 41-5.

Berman JD, Waddell D, Hanson BD. Biochemical mechanisms of the antileishmanial of sodium stibogluconate. *Antimicrob Agent Chemother.* 1985; 27: 916-20.

Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Mello RS, Galato D. Assessment of adherence to antiretroviral drugs in a municipality in southern Brazil *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2009; 42(2):131-136.

Block KV, Melo NA, Nogueira AR. Prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo dos hipertensos resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão. *Cad. Saude Publica.* 2008; 24 (12): 2979-84.

Botega N. *Prática Psiquiátrica no hospital geral.* Artmet, Porto Alegre, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lta_entre_1990_e_2011.pdf 2012a. Acesso em 05 de fevereiro de 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_coeficiente_deteccao_lta_entr_e_1990_e_2011.pdf 2012b. Acesso em 05 de fevereiro de 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª edição atualizada. Brasília, 2010, 180 p. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf. Acesso em 10 de março de 2012.

Brawley, LR.; Culos-Reed , N. Studying adherence to therapeutic regimens: overview, theories, recommendations. *Control Clin Trials*. 2000; 21:156s -163s.

Brochu C, Wang J, Roy G., Messier N, Wang X Y, Saravia N G & Ouellette, M. Antimony uptake systems in the protozoan parasite *Leishmania* and accumulation differences in antimony-resistant parasites. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 3073–3079.

Bugalho A, Carneiro AV. Intervenções para aumentar a Adesão Terapêutica em Patologia Crônicas. Lisboa: centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, 2004.

Carter NS, Drew ME, Sanchez M, Vasudevan G, Landfear SM, Ullman B. Cloning of a novel inosine-guanosine transporter gene from *Leishmania donovani* by functional rescue of a transport-deficient mutant. *J Biol Chem*. 2000; 275(27): 20935-41.

Central Bank of Brazil. Access on 28/01/2011. <http://www4.bcb.gov.br>.

Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumina antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988; 82: 69-72.

Claros P, Wienberg P, Gonzalez MA, Claros A, Claveria MA, Lopez P. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1996; 47: 67-70.

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

Cramer J, Mattson R, Prevey M, Sëller R, Ouellette V. How often is medication taken as prescribed? *JAMA*. 1989; 261: 3273 – 7.

Demicheli C, Frezard F, Lecouvey M, Garnier-Suillerot A. Antimony(V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1570(3):192-8.

Dowell J, Hudson H. A qualitative study of medication- taking behaviour in primary care. *Fam Pract*. 1997; 14: 369-75.

Durbar-Jacob J; Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: S57-S60.

Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose Tegumentar Americana. In R Focaccia, Veronesi Tratado de Infectologia, Artheneu, São Paulo 1997, p. 1221-33.

Ferreira CS, Martins P.S, Demichelli C.; Brochu C.; Ouellette M., Frézard F. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione. *BioMetals*, , 2003; v. 16, p. 441.

Figueiredo RM, Sinkoc VM, Tomazim CC, Gallani MCBJ, Colombrini MRC. Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antiretrovirais: dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. *Rev Latino-am Enfermagem* 2001; 9(4):50-5.

Filgueiras S, Deslands S. Avaliação das ações de acompanhamento. Análise de uma perspectiva de prevenção centrada na pessoa. *Cad Saude Publica*. 1999; 15: 121-31.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner E. *Epidemiologia Clínica*. Artes médicas, Porto Alegre, 1989.

Frézard F, Demicheli C, Ferreira CS, Costa MA. Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(3):913-6.

Garcia R. Os fatores de aderência ao tratamento farmacológico das hiperlipidemias em pacientes atendidos na Secretaria Municipal de Ribeirão Preto. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 2003, 104 p.

Gascón JJ, Sánchez-Ortuño M, Llor B, Skidmore D, Saturno PJ. For the treatment compliance in hypertension study group. Why hypertensive patients do not comply with the treatment. *Family Pract*. 2004; 21: 125-30.

Gil V, Paya M, Asensio M, Torres M, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin*. 1999; 112: 731-73.

Giorgi DMA. Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipert*. 2006; 13 (1): 47-50.

Goldberg A, Cohen G, Rubin A. Physician assessment of patient compliance with treatment. *Soc Sci Med*. 1998; 47: 1873-76.

Goodwin LG. Pentosan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995; 89: 681-7.

Grogl M, Oduola AM, Cordeiro LD, Kyle DE. *Leishmania spp* development of pentosan-resistant clones in vitro by discontinuous drug exposure. Detection of P-glycoprotein-like components. *Exp Parasitol*. 1989; 69: 78-90.

Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47: 117-26.

Harms G, Chehade AK, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F, Bienzle U. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85: 214-6.

Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1981.

Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 363-70.

Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999; 354: 1191-9.

Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992; 88: 453-5.

Krachler, M, Emons, H, Zheng J., Speciation of antimony for the 21st century: promises and pitfalls. *Trends Anal. Chem.* 2001; 20: 79-90.

Kurita G, Pimenta C. Adesão ao tratamento da dor crônica: estudo de variáveis demográficas, terapêuticas e psicossociais. *Arq Neuropsiq.* 2003; 61:416-25.

Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In K Killick-Kenedrick. *The leishmaniasis in biology and medicine*, Academic Press, London, 1987, 120 p.

Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.

Lee, J. D., Química inorgânica não tão concisa, 6^a ed., Edgar Blücher Ltda. São Paulo, Brasil, 2006, p. 202-231.

Leite S, Vasconcellos M. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cienc Saude Col.* 2003; 8: 775-82.

Levy R, Feld A. Increasing patient adherence to gastroenterology treatment and prevention regimens. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1733-42.

Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Rio de Janeiro: *An Bras Dermatol.* 2007; 82(2): 111-24.

Lira KB, Leite JJG, Souza DCB, Maia C, Freitas RMF, Feijão AR. Knowledge of the patients regarding leprosy and adherence to treatment. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(5): 472-5.

Lyons LW, Johnston CB, Covinsky KE, Resnick NM. Geriatric Medicine. In LM Tierney, SJ McPhee, MA Papadakis (eds), Current Medical Diagnosis & Treatment, McGraw-Hill, New York, 2001, p. 44-61.

Maciel, ELN, Silva AP, Meireles W, Fiorotti K, Hadad DJ, Dietze R. Tratamento supervisionado em pacientes portadores de tuberculose utilizando supervisores domiciliares em Vitória, Brasil. J. Bras. Pneumol. 2008; 34 (7): 506-13.

Machado, MM. Dissertação de Mestrado. Adesão ao regime terapêutico; Representações das pessoas com IRC sobre o contributo dos enfermeiros. Universidade do Porto, 2009, pp: 25-31.

Marinker M, & Shaw J. Not to be taken as directed: putting concordance for taking medicines into practice. British Medical Journal. 2003; 326, 348-349.

Marsden PD. Pentavalent Antimonials: old drugs for new diseases. Rev Soc Bras Med. 1985; 18: 187-98.

Marsden PD, Jones TC. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of leishmaniosis. In RS Bray, Leishmaniasis, Elsevier, London, 1985, p. 183-198.

Marzochi MAC. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. J Bras Med. 1992; 63: 82-104.

Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis Anal Bioanal Chem. 2002; 372: 495-502.

Misago C, Marshal TF, Fonseca W, Kirkwood BR. Out-patient drug treatment of pneumonia among children under two years of age in Fortaleza, Brasil. Cad Saude Publica. 1997; 13: 37-43.

Morisky DE; Levine DM; Green LW; Smith CR. Health education program effects on the managements of hypertension in the elderly. Arch Int Med. 1982; 142 (10): 1835-8.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986; 24(1): 67-74.

Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidette C. Psychiatric predictors of non compliance in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2001; 32: 61-8.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C 1996. High and Low Doses of Antimony (Sbv) in American Cutaneous Leishmaniasis. A Five Years Follow-up Study of 15 Patients. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 91(2): 207-209.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-da-Costa SC, Pirmez C . Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. Int J Dermatol. 1997a; 36: 463-468.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C 1997b. A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 57: 651-655.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C 1997c. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. *Pathologie Biologie* 45: 496-469.

Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C et al, 2000. Mucosal leishmaniasis ("ESPUNDIA") responsive to low dose of n-methyl glucamine (Glucantime®) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 42 (6): 321-325.

Oliveira EC et al., 2007. Verificação e análise do conhecimento e adesão à terapêutica medicamentosa prescrita durante a alta hospitalar. *Revista científica da FAMINAS.* 3(1) Muriaé.

Osterberg L, Blaschke T, 2005. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353: 487-97

Ouellette M, Papadopoulou B. Mechanisms of drugs resistance in *Leishmania*. *Parasitol Today.* 1993; 9: 150-3.

Pessoa, SB & Barreto, M. P. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional/São Paulo: Serviço de Parasitologia, Departamento de Medicina, Faculdade de São Paulo, 1948.

Pierin AMG, Strelec MAAM, Mion Jr. D. O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento. In: Pierin AMG. *Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar*. São Paulo: Ed. Manole; 2004, p. 275-89.

Prado JC, Kupet E, Mion D. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertenses.* 2007; 21: 579-84.

Ramalhinho I. Adesão à terapêutica anti-hipertensiva: contributo para seu estudo. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 1994, 84 p.

Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet.* 1980; 2: 226-9.

Reiners AAO. Interação profissional de saúde e usuário hipertenso: contribuição para a não-adesão ao regime terapêutico [tese]. Ribeirão Preto (SP): Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 2005.

Roberts WL, Berman JD, Rainey PM. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1234-9.

Rocha C, Faggiani F, Schroeter G, Souza A, De Carli G, Morrone F. Adesão à prescrição médica em idosos. *Ciencia Saude Colet.* 2008; 13: 703-10.

Rozenfeld S. Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review. *Cad Saude Publica*. 2003; 19(3):717-24.

Rozenfeld S, Pepe VLE. *Guia Terapêutico Ambulatorial*. Artes Médicas, Porto Alegre 1992/93, 404 p.

Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and noncompliance. In Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. *Compliance in health care*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979, p. 1403-19.

Sereno D, Roy G, Lemesre JL, Papadopoulou B, Ouellette M. DNA transformation of *Leishmania infantum* axenic amastigotes and their use in drug screening. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(4):1168-73.

Sereno D, Lemesre JL. Axenically cultured amastigote forms as an in vitro model for investigation of antileishmanial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41(5): 972- 6.

Sharquie KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol*. 1995; 22: 732-7.

Shaw JJ. Taxonomy of genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1994; 89: 471-8.

Silveira FT, Ishikawa EAY, de Souza AAA, Lainson R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belem, Pará, Brazil, caused by *Leishmania (Vianna) lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in Amazon region. *Parasite*. 2002; 9: 43-50.

Sudhandiran G, Shaha C. Antimonial-induced increase in intracellular Ca²⁺ through non-selective cation channels in the host and the parasite is responsible for apoptosis of intracellular *Leishmania donovani* amastigotes. *J Biol Chem*. 2003; 278(27): 25120-32.

Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição –Silva F, Salgueiro MM, Campos FV, Marzochi KBF, Marzochi MCA. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35: 102-3.

Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, Passos SRL, Marzochi MCA. Restrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38: 213-7.

Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, et al. Prediction Score for Antimony Treatment Failure in Patients with Ulcerative Leishmaniasis Lesions. *PLoS Negl Trop Dis*; 2012 6 (6): e1656. doi: 10.1371/journal.pntd.0001656

Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valet-Rosalino CM, Coutinho RS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Lyra MR, Coutinho RBGA, Pimentel MIF, Mortari SR, Madeira MF, Quintella LP, Baptista C, Marzochi MCA. American tegumentary leishmaniasis in

older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 614-6.

Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Moreira JS, Madeira MF, Baptista C, Valet-Rosalino CM. Short report: Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87 (2): 257 – 60.

Vásquez L, Dagert JVS, Scorza JV, Fernandez NV, Petit de Peña Y, Lopez S, et al. Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. *Curr Therap Res.* 2006; 67 (3): 193-203.

Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001; (26): 331 – 45.

Vieira FA. Estudos sobre o comportamento do antimoniato de meglumina no corpo humano e em macacos Rhesus. Tese de doutorado. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Yarbut AL, Anez N, Pena YP, Burguera JL, Burguera A. Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate. *Ann Trop Med Parasitol.* 1994; 88: 37-41.

Walters LL, Chaplin GL, Modi G.B, Tesh RB. Ultrastructural biology of *Leishmania (Viannia) panamensis (Leishmania braziliensis panamensis)* in *Lutzomyia gomezi* (Diptera: Psychodidae): a natural host–parasite association. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989;40:19–39.

World Health Organization. The Leishmaniases. World Health Organization, 1984.

World Health Organization. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Essential Drugs and Medicines Policy – W.H.O, 2001.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action, Switzerland: Publications, 2003.

World Health Organization. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Essential Drugs and Medicines Policy – W.H.O, 2001.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action, Switzerland: Publications, 2003.

ANEXO A

Subprojeto J: Questionário de investigação da adesão aos diferentes tipos de tratamentos propostos

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: _____ anos

Naturalidade: _____ Raça: _____

Profissão atual: _____

Sexo: 1 () F 2 () M

Endereço: _____

Telefone: _____ Bairro: _____

Município: _____ Estado: _____

País: _____

1 - Quantas pessoas vivem na mesma casa? _____

2 - Quantas pessoas vivem no mesmo quarto? _____

3 – Qual é o seu estado Civil? []

1 – Solteiro 2 – Casado 3 – Viúvo 4 – Divorciado 5 - Amasiado

4 - Grau de instrução: []

1-Analfabeto 2-1º grau completo 3-1º grau incompleto 4-2º grau completo 5-2º grau incompleto 6-superior completo 7-superior incompleto

5 - A região é considerada: []

1 – Área endêmica 2 – Área não endêmica

6 - Que distância fica do Posto de Saúde mais próximo? []

1 – 0-10 Km 2 – 10-20 Km 3 – Acima de 20 Km

7 - Profissão na época da infecção? []

1-Técnica, Científica 2- Administrativa 3- Comércio 4- Prestador de Serviço 5- Agropecuária 6- Indústria e Construção civil 7- Transporte e Comunicação 8- Outra Ocupação 9- Dona de casa 10- Aposentado 11- Estudante

8 - Local provável da infecção? []

1- Rio e Grande Rio 2- Outra área dentro do estado RJ. 3- Fora do estado
Informar o possível Bairro: _____

9 - Qual foi o motivo para estar no local citado acima? []

1- Domicílio 2- Trabalho 3- Viagem 4- Outros

Se a resposta for 4, especificar: _____

10 - Qual é a renda mensal pessoal? []

1- menos que 1 salário mínimo 2- 1-5 salários mínimos 3 - > 5 salários mínimos

11 - Qual é a renda mensal familiar? []

1- menos que 1 salário mínimo 2- 1-5 salários mínimos 3 - > 5 salários mínimos

12 - O Sr(a) é fumante? []

1 – Sim 2 – Não

13 - O Sr(a) consome droga ilícita? []

1 – Sim 2 – Não

14 - Quais o tipos de droga é mais freqüente? []

1- Maconha 2-Cocaína 3-Extasy 4-LSD 5- Outros

Se a resposta for 5 especificar: _____

15 - O Sr(a) ingere bebidas alcoólicas? []

1 – Sim 2 – Não

16 - Quais os tipos de bebidas mais freqüentes? []

1- Cerveja 2-Vinho 3-Cachaça 4-Whisky 5- Outros

Se a resposta for 5 especificar: _____

17 - Qual a freqüência que usa as bebidas citadas acima? []

1- Todo dia 2-Finais de semana 3- Raramente 4- Outros

18 - O que gosta de fazer nas horas vagas? []

1 - Atividades Esportivas 2- Atividades Agrárias 3- Atividades Intelectuais 4- Atividades Caseiras 5 - Mais de um tipo

19 - Quem é que aplica (administra) os medicamentos no Sr(a)? []

1- Familiar 2-Amigo 3-Profissional saúde 4- Outros

Se caso a resposta for 4 especificar: _____

20 - Qual o grau de instrução do aplicador? []

1-Analfabeto 2-1º grau completo 3-1º grau incompleto 4-2º grau completo 5-2º grau incompleto 6-superior completo 7-superior incompleto

21 – Tomar o medicamento prescrito afeta a sua rotina de vida? []

1 – Muito 2 – Um pouco 3 – Não afeta 4 – Não sei dizer

Atendimento e relação com o serviço

22 – O Sr (a) está satisfeito com o tratamento? Acha que ele está funcionando? []

1 – Sim, totalmente 2 – Sim parcialmente 3 – Não 4 – Não sei dizer

23 – O Sr (a) está satisfeito com o atendimento do hospital / ambulatório? []

1 – Sim, totalmente 2 – Sim parcialmente 3 – Não 4 – Não sei dizer

24 – Porque?

25 – O Sr (a) está satisfeito com a equipe médica que fez o atendimento? []

1 – Sim, totalmente 2 – Sim parcialmente 3 – Não 4 – Não sei dizer

26 – Por quê?

27 – O Sr (a) foi informado de como tomar o medicamento? []

1 – Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer - Se a resposta for 1, especificar quem informou:

28 – E o Sr (a) ficou satisfeito com as informações que recebeu? []

1 – Sim, totalmente 2 – Sim parcialmente 3 – Não 4 – Não sei dizer

29 – O Sr (a) foi informado sobre a finalidade do medicamento? []

1 – Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer - Se a resposta for 1, especificar quem informou:

30 – E o Sr (a) ficou satisfeito com as informações que recebeu? []

1 – Sim, totalmente 2 – Sim parcialmente 3 – Não 4 – Não sei dizer

31 – O Sr (a) foi informado sobre os efeitos colaterais do medicamento? []

1 – Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer - Se a resposta for 1, especificar quem informou:

32 – E o Sr (a) ficou satisfeito com as informações que recebeu? []

1 – Sim, totalmente 2 – Sim parcialmente 3 – Não 4 – Não sei dizer

33 – O Sr (a) percebeu alguma reação causada pelo medicamento? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer - Se a resposta for 1, especificar quais

34 – O Sr (a) procurou obter mais informações sobre o medicamento? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer. Se a resposta for 1, especificar onde

35 – O Sr (a) pode me dizer como deveria tomar o medicamento? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

36 - Como?

37 – O Sr (a) pode me dizer como de fato toma o medicamento? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

38 – Como?

39 - O Sr (a) pode me dizer qual a finalidade do medicamento? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

40 - Qual?

41 - O Sr (a) pode me dizer quais os efeitos desagradáveis ou indesejáveis que o medicamento pode causar? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

42 – Quais?

Teste de Morisky

43- O Sr (a) alguma vez esqueceu de tomar o seu medicamento? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

Se a resposta for 2, computa-se 1 ponto. Se a resposta for 1, entende-se um comportamento não intencional.

44 - O Sr (a) foi descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

Se a resposta for 2, computa-se 1 ponto.

Se a resposta for 1, entende-se um comportamento não intencional.

45 – Quando o sr (a) se sente bem, alguma vez, você deixou de tomar seu remédio?

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer []

Se a resposta for 2, computa-se 1 ponto.

Se a resposta for 1, entende-se um comportamento intencional.

46 – Quando o sr (a) se sente mal, com o medicamento, você deixou de tomá-lo?

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer []

Se a resposta for 2, computa-se 1 ponto.

Se a resposta for 1, entende-se um comportamento intencional

47- (Caso a questão 43 for afirmativa) Quais os motivos que levam o Sr (a) a esquecer de tomar o medicamento?

48- (Caso a questão 44 for afirmativa) Quais os motivos que levam o Sr (a) a se descuidar quanto ao horário de tomar o medicamento?

49- (Caso a questão 45 for afirmativa) Quais os motivos que levam o Sr (a) a deixar de tomar o medicamento nessa situação?

50- (Caso a questão 46 for afirmativa) Quais os motivos que levam o Sr (a) a deixar de tomar o medicamento nessa situação? _____

51 – O Sr (a) acha que tomou o remédio de forma certa? []

1 Sim 2 – Não 3 – Não sei dizer

52 – O Sr (a) gostaria de fazer alguma outra observação sobre o que nós conversamos? _____

53 – Tempo de entrevista: _____

54 – Impressão do entrevistador após entrevista: _____

55 – O paciente aderiu ao tratamento? []

1 – Sim 2- Não 3 - Parcialmente

56 – Qual resultado final do tratamento? []

1- cura 2- não cura 3- efeito adverso 4- abandono 5- recidiva 6- evolução para LM

57 – Qual esquema de tratamento? []

1- LC 20mg Sb⁵⁺/kg/dia contínuo 2- LC 20mg Sb⁵⁺/kg/dia intermitente 3- LC 5mg Sb⁵⁺/kg/dia contínuo 4- LC 5mg Sb⁵⁺/kg/dia intermitente 5- LC intralesional 6- LM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia contínuo 7- LM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia contínuo 8- LM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia intermitente

ANEXO B**Subprojeto J: Cartão de Acompanhamento da Administração do Antimoniato de meglumina**

Nome do paciente: _____

Dose	Data	Hora	Aplicador	Dose	Data	Hora	Aplicador	Dose	Data	Hora	Aplicador
1				11				21			
2				12				22			
3				13				23			
4				14				24			
5				15				25			
6				16				26			
7				17				27			
8				18				28			
9				19				29			
10				20				30			

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040-900

TELEFONES: (0xx21) 3865-9525 / 3865-9541 / FAX: (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina

Nome do voluntário _____

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença causada por parasitos chamados Leishmanias e que se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LTA com antimoniato de meglumina em altas doses (20mg por kilograma de peso por dia) durante 20 a 30 dias, respeitando o limite máximo de 3 ampolas diárias.. Entretanto, alterações nos rins, coração, fígado, pâncreas e no sangue são freqüentes. Além de dores nas juntas e desconforto no local de aplicação das injeções por via intramuscular.

No Centro de Referência em Leishmanioses (CRLeish) do IPEC, Fiocruz, uma dose baixa de antimoniato de meglumina (5 mg por kilograma de peso por dia) tem se revelado eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA. Os pacientes com a forma cutânea são tratados por 30 dias. Os pacientes com forma

mucosa são tratados continuamente, por um mínimo de 30 dias, preferencialmente sem interrupção, até a cicatrização das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento. Pacientes idosos ou com outras doenças associadas são tratados com doses baixas em séries de 10 dias com intervalos de 10 dias sem medicação. Pacientes que apresentem contra-indicação para receber o tratamento por via intramuscular ou que apresentem sinais de intoxicação durante o tratamento, poderão ser tratados com uma ou duas aplicações de antimoniato de meglumina diretamente na lesão de pele.

Nossa experiência acumulada sugere que os esquemas de tratamento alternativos apresentam os mesmos bons resultados que o esquema padrão recomendado pelo MS, porém, com menos efeitos adversos. Entretanto, somente após a conclusão deste estudo, poderemos sugerir ao MS que altere as recomendações para o tratamento da LTA.

Agora que o seu diagnóstico de LTA foi confirmado, você está sendo convidado a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- Avaliar a resposta ao tratamento da LTA com o uso de diferentes doses ou formas de aplicação de antimoniais;
- Descrever o comportamento dos antimoniais no corpo humano de acordo com os diferentes esquemas de tratamento;
- Comparar a resposta imunológica de pacientes tratados com os diferentes esquemas;
- Caracterizar os isolados de *Leishmania* e verificar a sensibilidade ao antimonial;

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar que a indicação do seu tratamento para forma cutânea de LTA, com antimoniato de meglumina por via intramuscular, seja feita por sorteio para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 20 dias contínuos; 2) dose alta em 2 séries de 10 dias; 3)

dose baixa por 30 dias contínuos; 4) dose baixa em 3 séries de 10 dias. Caso haja alguma contra-indicação para você receber qualquer desses esquemas ou intolerância com necessidade de interromper um esquema iniciado, o tratamento será realizado com uma ou duas aplicações da medicação, com um intervalo de duas semanas, diretamente na lesão de pele. Em caso de forma mucosa você poderá ser sorteado para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 30 dias; 2) dose baixa diariamente até a cura. Caso haja alguma intolerância com necessidade de interromper um dos esquemas iniciado, o tratamento será realizado com dose baixa em séries de 10 dias com intervalos de descanso, seguidamente até a cura. Os médicos que irão avaliar o seu tratamento não saberão qual o esquema utilizado e você não saberá se estará tratando com dose alta ou baixa, para não serem influenciados no julgamento.

Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo; 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo; 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; e relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença. Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, mesmo fora do seu agendamento, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino ou Dra. Maria Inês Pimentel nos telefones acima. Caso você apresente qualquer problema que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais: O medicamento antimoniato de meglumina costuma causar efeitos indesejáveis, não deve ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula").

Formas de ressarcimento: Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço Social do IPEC para pacientes externos.

Benefícios esperados: Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se que este estudo contribua para que o acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

Nome paciente:	Data
----------------	------

Nome paciente:	Data
----------------	------