

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

MÁRCIA FERRÉR MACHADO LAUREANO

AVALIAÇÃO DO MONITORAMENTO CONTÍNUO NA ADESÃO DE
VOLUNTÁRIOS A PRODUTO INVESTIGACIONAL
EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BRASÍLIA – DF

2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

MÁRCIA FERRÉR MACHADO LAUREANO

AVALIAÇÃO DO MONITORAMENTO CONTÍNUO NA ADESÃO DE
VOLUNTÁRIOS A PRODUTO INVESTIGACIONAL EM ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem da Universidade de Brasília.
Área de Concentração: Políticas, Práticas e
Cuidado em Saúde e Enfermagem
Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em
Saúde e Enfermagem

Orientadora: Professora Doutora Maria Cristina Soares Rodrigues

BRASÍLIA – DF

2013

MÁRCIA FERRÉR MACHADO LAUREANO

AVALIAÇÃO DO MONITORAMENTO CONTÍNUO NA ADESÃO DE
VOLUNTÁRIOS A PRODUTO INVESTIGACIONAL EM ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem da Universidade de Brasília.
Área de Concentração: Políticas, Práticas e
Cuidado em Saúde e Enfermagem
Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em
Saúde e Enfermagem

Aprovada em 28 de junho de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Maria Cristina Soares Rodrigues
Presidente da Banca
Universidade de Brasília

Doutor Álvaro Valentim Lima Sarabanda
Membro Externo ao Programa
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

Professor Doutor Pedro Sadi Monteiro
Membro Efetivo
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Escrever uma dissertação de Mestrado é uma experiência enriquecedora e de plena superação. Modificamo-nos a cada tentativa de buscar respostas às nossas aflições de ‘pesquisador’. Para aqueles que compartilham desse momento, parece uma tarefa interminável e enigmática que só se torna realizável graças a muitas pessoas que participam, direta ou indiretamente, mesmo sem saber realmente *o que e para que* nos envolvemos em pesquisa. É para essas pessoas que gostaria de agradecer.

Inicialmente, a **Deus** por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

A minha orientadora, **Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Soares Rodrigues** pela competência, dedicação, paciência, disponibilidade, atenção e estímulos irrestritos. Como já lhe mencionei em outras oportunidades: tenho muito orgulho em ser sua orientanda e de ter lhe conhecido.

Ao meu eterno companheiro, **Luis Homero**, pelo amor incondicional, aprendizado de vida, incentivo e apoio diário. Por ter acreditado em mim, mesmo quando eu não acreditava. Não tenho palavras. Só tenho a agradecer por ter você ao meu lado, pela força e por não ter me deixado desistir. Sinto que nós percorremos este caminho juntos.

A minha filha amada, **Luísa**, minha fonte de inspiração. Foi o seu sorriso e sua alegria que me deram coragem para finalizar este trabalho da melhor forma possível.

Aos meus pais, **Carlos e Valentina**, meus primeiros e eternos mestres. Exemplo de seres humanos honestos e compromissados com a família. Obrigada pelo carinho, afeto, amizade, pareceria e por estarem ao meu lado, sempre. Exemplos que levo comigo eternamente.

A minha colega de mestrado e amiga **Laura**, pela amizade, companheirismo, dia-a-dia mais leve e agradável, carinho e apoio durante e após minha gravidez.

Aos membros da banca examinadora – **Dr. Álvaro Valentim Lima Sarabanda**, exemplo de profissional que busca o conhecimento de forma incessante e **Prof. Dr. Pedro Sadi Monteiro**, que me fez aprender e gostar de epidemiologia através do seu conhecimento e amor pela profissão demonstrado nas aulas – por disponibilizarem parte do seu valioso tempo na leitura do presente estudo. Suas contribuições serão de valiosa importância para o aprimoramento deste trabalho.

A *Universidade de Brasília (UnB)*, especialmente ao Departamento de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação de Enfermagem e seus representantes. A disponibilidade e o carinho me deram ânimo e vontade de permanecer nesta Universidade.

Ao *Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF)*, especialmente a Dr^a. Núbia Welerson Vieira, por confiar no meu trabalho, acreditar no meu potencial e autorizar a coleta de dados nesta renomada Instituição, tornando viável a realização da pesquisa apresentada.

A minha colega e amiga *Etinéia Lino* pela disponibilidade, amizade e ajuda durante a realização da coleta de dados. Sem isso, não teria sido possível a finalização desta pesquisa.

Ao *setor de pesquisa clínica do ICDF*, que abriu as portas para este estudo. Principalmente ao Fábio, Leonardo e às enfermeiras Ângela e Nayara, pela dedicação e ajuda durante e após minha licença maternidade.

Por fim e, em particular, *aos pacientes* que disponibilizaram seu precioso tempo para participar desta pesquisa como voluntários. Muito obrigado é pouco para expressar a minha mais sincera e profunda gratidão. Sem dúvida, a contribuição que vocês disponibilizaram ajudarão outros pacientes no futuro. Espero que, de alguma forma, vocês possam ser recompensados.

Ninguém faz nada sozinho! Obrigada pela ajuda!

“Renda-se como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece, como eu mergulhei. Pergunte, sem querer, a resposta, como estou perguntando. Não se preocupe em ‘entender’. Viver ultrapassa todo o entendimento.”

Clarice Lispector

RESUMO

LAUREANO, M.F.M. **Avaliação do Monitoramento Contínuo na Adesão de Voluntários a Produto Investigacional em Ensaios Clínicos Randomizados**. 2013. 111f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – Brasília – 2013.

Adesão ao produto investigacional por pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínica é uma questão de grande relevância, pois se este não faz o seu uso corretamente, poderá trazer sérios problemas, tanto para sua saúde quanto para os futuros pacientes que farão uso do produto em investigação após encerramento da pesquisa. Nesse sentido, a presente pesquisa objetivou avaliar a eficácia de métodos indiretos de monitoramento contínuo na adesão de voluntários participantes de tratamento com produto investigacional em ensaios clínicos randomizados. Trata-se de um estudo experimental, de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego e com delineamento paralelo, onde 50 indivíduos foram alocados no grupo intervenção e controle. Este ensaio contou com a participação de indivíduos selecionados por meio de um cadastro de sujeitos vinculados e participantes de protocolos de pesquisa no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF), onde os dois grupos foram randomizados e acompanhados e expostos a dois tipos de tratamento: orientação simples a respeito de como fazer o uso correto do produto investigacional, ligação quinzenal com orientações básicas (grupo controle) e orientação detalhada sobre como fazer o uso correto do produto investigacional, autopreenchimento diário e ligação quinzenal completa (grupo intervenção). O seguimento dos pacientes durou trinta dias e a coleta de dados ocorreu na inclusão do paciente no estudo, denominado D0, e após no 15º e no 30º dia. Foram utilizados formulários próprios para registro de variáveis sociodemográficas, adesão ao produto investigacional, eficácia dos métodos de monitoramento contínuo. Com relação ao tratamento estatístico dos dados, as variáveis nominais e ordinais são expressas em tabelas de frequências absoluta e relativa. As variáveis contínuas que obedeceram a uma distribuição normal estão expressas em média e desvio padrão. A distribuição de frequências das variáveis contínuas foi aferida pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para o estudo das variáveis nominais dicotômicas foi utilizado o teste do Qui-Quadrado quando os valores esperados foram maiores do que 5. Para o estudo das variáveis contínuas foi utilizado o teste *Mann Whitney* para amostras independentes quando a distribuição de frequências não obedecesse à normalidade. Os resultados demonstraram que houve predominância de participantes do sexo masculino em ambos os grupos, na faixa etária de 60 a 69 anos, eram procedentes das regiões administrativas do Distrito Federal, tinham o ensino fundamental incompleto e era composta por aposentados. Referente à adesão ao tratamento, obteve-se a mediana de 93,00, com variância do intervalo interquartil em ambos os grupos, porém, sem diferença significativa. Conclui-se que, pode-se atribuir a melhoria da adesão pelos métodos testados neste estudo, porém, faz-se mister o aprimoramento a fim de elevar a eficácia de estratégias combinadas de adesão em pesquisas clínicas.

Descritores: Adesão à Medicação. Cooperação do Paciente. Ensaio Clínico. Eficácia.

ABSTRACT

LAUREANO, M.F.M. **Evaluation of continuous monitoring in adherence of the participants voluntaries of treatment with investigational product randomized in clinical trial.** 2013. 111f. Thesis (MA) – Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2013.

Adhesion to the investigational product by patients participating in a clinical trial is a matter of great importance, because if this does not make their use properly, it can cause serious problems, both for your health and for future patients who will use the investigational product after foreclosure search. That way, the present search was objective to compare efficient indirect method of continue control in adhesion of participant voluntaries of treatment with investigational product randomized clinical trial. It's about an experimental study of intervention by randomized clinic trail, double-blind, with parallel design, where 50 people were allocated in intervention group and control. This test had participle of individuals selected through a database of people connected and participants of search protocols on the Cardiology Institute of the Federal District (CIFD), where two groups were randomized, followed and exposed to two types of treatment: simple orientation about how to do the correct use of investigational product, biweekly connection with basic orientations (control group) and detailed orientation about how to do the correct use of the investigational product, diary auto fill and biweekly complete connection (intervention group). The attendance of the patients lasted thirty days and the collect of the data occurred, including the patients to the study, denominated D0, and after the fiftieth and the thirtieth. We used formularies for the register of the variable sociodemographic, the accession to investigational product, effective methods of continuous monitoring. Regarding the statistical treatment of the data, the nominal and ordinal variables were expressed in tables of absolute and relative frequencies. Continuous variables that followed a normal distribution are expressed as mean and standard deviation. The frequency distribution of continuous variables was measured by the Shapiro-Wilk test. To study the dichotomous nominal variables we used the Qui-Quadrado (Qui-Square) test when the expected values were greater than 5. As for the study of continuous variables we used the Mann-Whitney test for independent samples when the frequency distribution does not obey the normality. The results showed that there was a predominance of male participants in both groups, aged 60-69 years, were coming from the administrative region of the Federal District, had finished elementary school and was composed of retired. Referring to treatment accession, we obtained the median 93.00, break range with the variance in both groups, however without significant difference. We conclude that, can be attributed to improved accession by the methods tested in this study, however, imply the need improvement in order to raise the efficiency of combination strategies for membership in clinical research.

Descriptors: Medication Adherence. Patient Compliance. Clinical Trial. Efficacy.

RESUMEN

LAUREANO, M.F.M. **Evaluación del monitoreo continuo en la adhesión de voluntarios a producto investigacional en ensayos clínicos randomizados**. 2013. 111f. Tesis (Master) – Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasília, Brasília, 2013.

Adhesión al producto investigacional por los pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínicas es una cuestión de grande relevancia, pues si este no lo utiliza de manera correcta, serios problemas pueden ocurrir, tanto para su salud cuanto para futuros pacientes que harán uso de este producto investigacional después del termino de esta pesquisa. En este sentido la presente pesquisa tuvo como objetivo evaluar la eficacia de métodos indirectos de monitoreo continuo en la adhesión de voluntarios participantes de tratamiento con producto investigacional en ensayos clínicos randomizados. Se trata de un estudio experimental, de intervención, del tipo ensayo clínico randomizado, duplo ciego y con delineamento en paralelo, donde 50 individuos fueron alocados en el grupo intervención y control. Este ensayo tuvo la participación de individuos seleccionados por medio de un catastro de sujetos vinculados y participantes de protocolos de pesquisa en el Instituto de Cardiología del Distrito Federal (ICDF), donde los dos grupos fueron randomizados y acompañados y expuestos a dos tipos de tratamientos: orientación simples sobre como hacer el uso correcto del producto investigacional, ligazón quincenal con orientaciones básicas (grupo controle) y orientación detallada sobre como hacer el uso correcto del producto investigacional, autohinchamiento diario y ligazón quincenal completa (grupo intervención). El acompañamiento de los pacientes fue de treinta días y la colecta de datos ocurrió en la inclusión del paciente en el estudio, denominado D0, y después en el 15° y en el 30° día. Fueron utilizados formularios propios para registro de variables sociodemográficas, adhesión al producto investigacional, eficacia de los métodos de monitoreo continuo. En relación al tratamiento estadístico de los datos, las variables nominales y ordinarias son expresas en tablas de frecuencia absoluta y relativa. Las variables continuas que siguieron a una distribución normal están expresas en media y desvío padrón. La distribución de frecuencias de las variables continuas fue medida por el test de *Shapiro-Wilk*. Para el estudio de las variables nominales dicotômicas se utilizó el test del Qui-Cuadrado cuando los valores esperados fueron mayores que 5. Para estudio de variables continuas se utilizo el test *Mann Whitney* para muestras independientes cuando la distribución de frecuencias no siguiera la normalidad. Los resultados demostraron que hubo un predominio de participantes masculinos en ambos grupos, con edad de 60 a 69 años, procedentes de las regiones administrativas del Distrito Federal, con enseñanza primaria incompleta y jubilados. En relación a la adhesión al tratamiento se obtuvo la mediana de 93,00, con variância del intervalo intercuartilico en ambos grupos, pero sin diferencia significativa. Se concluyó que se puede atribuir la mejoría de adhesión por los métodos testados en este estudio, pero se necesita aprimorar, para elevación de la eficacia de estrategias combinadas de adhesión en pesquisas clínicas.

Descriptorios: Cumplimiento de la Medicación. Cooperación del Paciente. Ensayo Clínico. Eficacia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Principais normas brasileiras pertinentes à pesquisa clínica	9
Quadro 2 – O processo de desenvolvimento de novos medicamentos	14
Quadro 3 – Perfil dos estudos clínicos conduzidos no Brasil	15
Figura 1 – Adesão: fenômeno multidimensional	30
Fluxograma 1 – Desenho do estudo	41
Fluxograma 2 – Sequência de randomização dos participantes para cada grupo, segundo Guia <i>CONSORT</i>	45
Gráfico 1 – Taxa de randomização do grupo controle e do grupo intervenção no período do estudo – Brasília – DF – 2012	46
Gráfico 2 – Distribuição dos valores de adesão, no grupo intervenção, Brasília – DF – 2012	53
Gráfico 3 – Distribuição dos valores de adesão, no grupo controle, Brasília – DF – 2012	53
Quadro 4 – Lista de informações <i>CONSORT</i>	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos participantes do grupo intervenção e controle – Brasília – DF – 2012	47
Tabela 2 - Distribuição dos participantes do grupo intervenção e controle, segundo escolaridade – Brasília – DF – 2012	48
Tabela 3 – Distribuição dos participantes do grupo intervenção e controle, segundo profissão/ocupação – Brasília – DF – 2012	49
Tabela 4 – Distribuição dos participantes do grupo intervenção e controle, quanto ao esquecimento de tomar o produto investigacional algum dia, Brasília – DF – 2012....	50
Tabela 5 – Associação entre os grupos estudados e se o paciente esqueceu-se de tomar o produto investigacional algum dia, Brasília – DF – 2012	50
Tabela 6 – Distribuição absoluta e relativa do autopreenchimento correto do diário no grupo intervenção – Brasília – DF – 2012	51
Tabela 7 - Distribuição da quantidade de comprimidos prescritos do produto investigacional, no grupo intervenção e controle – Brasília – DF – 2012	51
Tabela 8 - Associação entre as variáveis idade, escolaridade e se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia – Brasília – DF – 2012	52
Tabela 9 – Adesão ao tratamento entre os participantes do grupo intervenção e controle – Brasília – DF – 2012	52
Tabela 10 - Associação dos grupos estudados entre adesão e as variáveis idade e escolaridade – Brasília – DF – 2012	54
Tabela 11 – Risco para aderir e não aderir aos métodos de monitoramento entre o Grupo Controle e Grupo Intervenção – Brasília – DF – 2012	55

SUMÁRIO

PRÓLOGO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 PESQUISA CLÍNICA	6
2.1.1 Definição	6
2.1.2 Histórico da pesquisa clínica no Brasil	7
2.1.3 Desenvolvimento da pesquisa clínica: aspectos gerais	10
2.1.4 Fases da pesquisa clínica	13
2.1.5 Normas éticas e científicas na realização da pesquisa clínica	15
2.1.6 Boas práticas clínicas	17
2.2 ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	19
2.2.1 Conceito de adesão medicamentosa	20
2.2.2 Fatores que interferem na adesão medicamentosa	24
2.2.3 Métodos para estudo da adesão	30
3 OBJETIVOS	32
4 HIPÓTESE	34
5 MÉTODO	36
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	37
5.2 LOCAL DE ESTUDO	37
5.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	38
5.4 TAMANHO DA AMOSTRA	38
5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	39
5.6 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	39
5.7 GUIA <i>CONSORT</i>	42
5.8 VARIÁVEIS E MEDIDAS DE DESFECHO	42
5.8.1 Variáveis dependentes	42
5.8.2 Variáveis independentes	42
5.9 ANÁLISE DOS DADOS	42
5.10 ASPECTOS ÉTICOS	43

5.11 REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO	43
6 RESULTADOS	44
7 DISCUSSÃO	56
8 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	68
REFERÊNCIAS CONSULTADAS	77
APÊNDICES	79
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa	80
APÊNDICE B – <i>Check-list</i> dos Critérios de Inclusão/Exclusão	83
APÊNDICE C – Ficha Cadastral	84
APÊNDICE D – Formulário Ligação Quinzenal Grupo Intervenção	85
APÊNDICE E – Formulário Ligação Quinzenal Grupo Controle ..	86
APÊNDICE F – Contabilização do Produto Investigacional Retornado .	87
APÊNDICE G – Diário de Medicação	88
APÊNDICE H – Guia <i>CONSORT</i>	90
APÊNDICE I – Artigo submetido em revista com Qualis Capes da área de Enfermagem estrato A2	91
 ANEXO	
ANEXO A – Carta de Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa	109

PRÓLOGO

PRÓLOGO

Pacientes participantes de protocolo de pesquisa clínica devem ser monitorados e orientados exaustivamente, pois recebem um produto em investigação e, se não tiverem uma adesão completa ao tratamento, poderá acarretar sérios problemas para sua saúde. Neste foco de interesse temático tracei como meta explorar o campo do conhecimento “*adesão de pacientes participantes em protocolos de pesquisa clínica*” no curso de Mestrado em Enfermagem. Desejo que esta dissertação seja lida e/ou consultada por qualquer pessoa e profissionais da área da saúde que se interessem pelo assunto.

Meu interesse em desenvolver este estudo seu deu, inicialmente, quando fui convidada para estruturar um Centro de Pesquisa Clínica na Fundação Zerbini/Instituto do Coração do Distrito Federal (InCor/DF), que tinha como missão desenvolver pesquisas que proporcionem avanços na prevenção, no diagnóstico e na cura das doenças cardiopulmonares, garantindo a sustentabilidade e o uso racional dos recursos. Uma proposta muito desafiadora, pois seria uma grande oportunidade para se conhecer mais sobre ensaios clínicos, que têm por objetivo estudar produto em investigação, a fim de averiguar sua segurança e/ou eficácia, um campo de atuação muito crescente e promissor na área da enfermagem.

O InCor iniciou suas atividades no Distrito Federal em 2003, oferecendo serviço de excelência no tratamento de doenças cardiovasculares. Desde 1º de abril de 2007, o Instituto de Cardiologia do Distrito Federal/Fundação Universitária de Cardiologia (ICDF/FUC) que administra tal unidade hospitalar. Há cinco anos venho desenvolvendo atividades nesta área, e o que mais chamou minha atenção, enquanto enfermeira do Centro de Pesquisa Clínica era o rigor dispensado ao paciente inserido em um protocolo clínico. A importância do enfermeiro, bem como de outros profissionais, é indiscutível. Pude perceber como o profissional enfermeiro é essencial dentro desta unidade, pois coordena uma equipe multiprofissional, é um elo entre o paciente e os demais profissionais e referência no centro de pesquisa.

Em se tratando de uma nova área de gerenciamento, tive um novo desafio a ser enfrentado e vencido enquanto enfermeira. Houve a necessidade de novos conhecimentos, que busquei de forma incessante, sobre formação e gerenciamento de um Centro de Pesquisa Clínica, interação com profissionais da saúde com diferentes atribuições e ações ao paciente, funções do enfermeiro, legislação, dentre outras. Além disso, sempre tentei

mostrar aos gestores do ICDF/FUC a importância de um enfermeiro integrante no cargo de coordenação de um Centro de Pesquisa Clínica.

Após muitas observações e experiências diárias, percebi que um dos pontos fundamentais na pesquisa clínica é a segurança do produto investigacional, e consequentemente do paciente, pois se este não faz o seu uso corretamente, pode trazer sérios problemas, tanto para sua saúde quanto para os futuros pacientes que farão uso do produto investigacional após encerramento da pesquisa. As consequências são inúmeras, uma vez que muitos medicamentos são disponibilizados pela indústria farmacêutica no mercado e alguns são retirados de veiculação posteriormente. Pode-se atribuir como uma das causas do problema a falta de adesão do paciente no momento dos estudos clínicos, e o que me preocupava em relação à falta de adesão era o fato de o produto ainda estar em estudo. Isso torna a temática ainda mais relevante.

Após acompanhar muitos pacientes participantes de pesquisa clínica que apresentaram sérios eventos adversos por não adesão ao tratamento prescrito, optei por realizar a pesquisa nessa temática de extrema importância, complexa e ao mesmo tempo muito carente de estudos, visto que atinge diretamente o paciente, a enfermagem e outros profissionais de saúde.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005).

Ensaio clínico são necessários para descobrir novas respostas terapêuticas às doenças. Nas últimas décadas ocorreu um grande progresso na farmacologia, possibilitado por meio da pesquisa científica, que, por sua vez, é baseada parcialmente em estudos conduzidos em humanos.

Atualmente, exige-se uma demonstração anterior da eficácia e da segurança de um medicamento (para aprovar tanto sua comercialização ou uma nova indicação) nas diferentes normas regulatórias nacionais, bem como na área internacional. No entanto, só se podem demonstrar eficácia e segurança por meio de ensaios clínicos controlados. Os resultados obtidos nesses estudos determinam a autorização e subsequente comercialização do produto investigacional (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005; ANVISA, 2013).

A indústria farmacêutica multinacional, que anteriormente concentrava seus esforços de inclusão de pacientes em protocolos nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa, vem expandindo seus horizontes em busca de centros de pesquisa capacitados no Leste Europeu, na América Latina e na Ásia, ampliando sua capacidade de recrutamento de pacientes (GLICKMAN et al., 2009).

¹ Eficácia é o grau em que uma determinada intervenção, procedimento, regime ou serviço produz um resultado benéfico, em condições “ideais” de observação. Um ensaio clínico randomizado, conduzido adequadamente, é considerado a maneira mais apropriada para gerar informações que permitam determinar a eficácia (PEREIRA, 2008).

² Produto investigacional é uma forma de dosagem de um ingrediente ativo ou placebo sendo testado ou usado como referência em um ensaio clínico, incluindo um produto autorizado para venda quando for usado ou preparado (formulado ou embalado) de forma diferente do que a aprovada, ou quando for usado para obter mais informações sobre um uso anteriormente aprovado (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005).

Mudanças no estilo de vida e adesão ao tratamento são essenciais para melhorar o prognóstico nas doenças crônicas, por exemplo. Adesão ao tratamento é um processo multifatorial que se estrutura em uma parceria entre quem cuida e quem é cuidado; diz respeito à frequência, à constância e à perseverança na relação com o cuidado em busca de saúde. Portanto, o vínculo entre profissional e paciente é fator estruturante e de consolidação do processo, razão pela qual deve ser considerado para que se efetive (SILVEIRA et al., 2010).

No que se refere à adesão ao uso de medicamento e ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas variam de 40% a 90%. Mais recentemente, um estudo baseando-se em três revisões de literatura, considerou que a adesão aos tratamentos de longa duração se situa a maior parte das vezes abaixo dos 50%. A entrada e a permanência em programas de tratamento, o seguimento das consultas previamente estabelecidas, a aquisição dos medicamentos prescritos e a ingestão dos mesmos de forma adequada, o seguimento de regimes alimentares ou a prática de exercício físico, ou ainda, o abandono de comportamentos de risco, são exemplos de diversidade dessas manifestações (DELGADO E LIMA, 2001).

Um dos principais problemas que o sistema de saúde enfrenta é o abandono ou o incorreto cumprimento dos tratamentos prescritos pelos profissionais de saúde. A não adesão aos tratamentos constitui, provavelmente, a mais importante causa de insucesso das terapêuticas, introduzindo disfunções no sistema de saúde através do aumento da mobilidade e mortalidade. As repetidas situações de recaída e o alargamento do período de tratamento conduzem a um sofrimento evitável e a custos substanciais acrescidos (DELGADO E LIMA, 2001).

A não adesão ao tratamento medicamentoso está relacionada não somente a tomar ou não tomar remédios, mas como o paciente “administra” seu tratamento, ou seja, seu comportamento em relação à dose, horário, frequência e duração do tratamento instituído (SANTA HELENA, 2007). A não adesão do cliente ao tratamento tem constituído um grande desafio para os profissionais que o acompanha e, possivelmente, tem sido responsável pelo aumento dos custos sociais com absenteísmo ao trabalho, licenças para tratamento de saúde e aposentadorias por invalidez (SANTOS et al., 2005).

No cotidiano do trabalho como enfermeira em um Centro de Pesquisa Clínica, observei empiricamente, que muitos participantes de protocolos de pesquisas patrocinadas não mantêm adesão à orientação prestada, o que repercute no tratamento de sua doença. Quando não se faz o uso correto do produto investigacional prescrito, o paciente pode ter

consequências muitas vezes sérias e até mesmo irreversíveis. Isso ocorre quando este deixa de fazer uso deste produto essencial para sua condição de saúde ou a faz de maneira inadequada. Com isso, pode ocorrer piora do quadro de saúde, aumento do número de medicamentos ingeridos, novas internações e até o óbito.

Existe escassez de dados de índices nacionais sobre a adesão de participantes de pesquisas clínicas a produto investigacional. Estudos realizados em diversos países do mundo foram obtidos de diferentes tipos de população e com critérios variados. Resultados obtidos de pesquisas realizadas no Japão, Noruega, EUA, China, Alemanha, Gâmbia, Seychelles, Grécia e Eslováquia apresentaram respectivos índices de adesão à medicação de 65%, 58%, 51%, 43%, 32,3%, 27%, 26%, 15% e 7%, mas a meta seria de ao menos 80%. Ainda não há consenso acerca do padrão que constitui a taxa de adesão adequada para o tratamento de doenças crônicas (LUSTOSA et al., 2005).

Considerando-se o particular interesse em estudar o assunto em tela dada sua relevância e, por outro lado, a lacuna identificada no conhecimento acerca de assunto, foi estabelecida a seguinte questão norteadora de investigação: o contato telefônico quinzenal, o autopreenchimento de um diário de informações e a contagem de unidades remanescentes de produto investigacional são eficazes na adesão de participantes em pesquisas clínicas?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Essa seção tem por objetivo abordar os principais conceitos e relações existentes acerca da temática apresentada neste trabalho. Para elaboração, inicialmente, foram identificadas fontes de informação capazes de auxiliar os aspectos envolvidos na questão norteadora da pesquisa. Foram utilizadas obras de referência, teses e dissertações, periódicos e livros científicos. As fontes de consulta foram obtidas em bibliotecas, acervo próprio ou em bases de dados nacionais e internacionais, via internet.

Primeiramente é apresentada a definição de pesquisa clínica segundo referências nacionais e internacionais, seguindo sobre aspectos históricos da pesquisa clínica no Brasil. O desenvolvimento da pesquisa clínica, e normas éticas e científicas para sua realização são trazidos segundo autores diversos e à luz do que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) preconiza. Nessa direção, Boas Práticas Clínicas (BPC) são discutidas de maneira geral. No foco do interesse investigativo desta pesquisa, finalizando, apresenta-se uma abordagem sobre adesão ao tratamento medicamentoso, com ênfase no conceito, fatores determinantes que influenciam e métodos para estudo.

2.1 PESQUISA CLÍNICA

2.1.1 Definição

De uma maneira ampla, “pesquisa em saúde” inclui três componentes complementares e altamente interdependentes, a saber: a) a pesquisa clínica; b) a pesquisa dos sistemas de saúde; e, c) as ciências básicas e biotecnologia (ZAGO, 2004). Particularmente neste estudo, é dada ênfase à pesquisa clínica.

Pesquisa clínica, segundo o manual publicado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS), resultante da II Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde, a define como “tipo de pesquisa que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos – denominados voluntários ou “sujeitos da pesquisa” – sadios ou enfermos, de acordo com o objetivo da pesquisa” (BRASIL, 2001).

Segundo a *Association of American Medical Colleges Task Force on Clinical Research*, pesquisa clínica é definida como investigação na área da saúde destinada à produção de conhecimentos essenciais para a compreensão dos mecanismos, prevenção e tratamento de doenças, assim como à promoção da saúde (BRASIL, 2001).

A Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais define pesquisa clínica como “qualquer investigação em seres humanos, com o objetivo de descobrir os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou identificar reações adversas ao(s) produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia” (EMEA, 2013).

Neste estudo optou-se por usar a definição segundo a European Medicines Agency (EMEA), pois abrange várias formas de investigação em pesquisa clínica que não restringe somente ao estudo de um medicamento, mas sim a investigação de novas vacinas, procedimentos e equipamentos. Menciona-se também que, o objetivo principal de uma investigação é averiguar sua segurança e eficácia, que estão relacionadas à adesão, pois à medida que o paciente adere aos protocolos de pesquisa clínica, maior será a segurança do medicamento.

2.1.2 Histórico da pesquisa clínica no Brasil

A experimentação com seres humanos é antiga e se aceita como marco referencial do nascimento da experimentação científica o século XVI, com Galileu (SEGRE E COHEN, 1999).

Os experimentos que mais marcaram a história foram na área biomédica, porém, os seres humanos foram utilizados em experimentações de diversas áreas, tais como a psicologia, odontologia, nutrição, física, fisioterapia e outras. Vale dizer que a área biomédica é sempre a mais comentada e divulgada, por trazer repercussões na perspectiva de cura e prevenção de doenças, longevidade e sonho de imortalidade (HANSHKOV, 2007).

A pesquisa clínica está inserida na pesquisa, pois envolve seres humanos e pode ter como objetivo a pesquisa de novos medicamentos, novos procedimentos de diagnóstico e terapia, novas técnicas cirúrgicas e fisioterápicas, dentre outros estudos envolvendo seres humanos. Por ser a pesquisa com novos medicamentos a que vem ganhando maior destaque no nosso país, há três importantes experimentos que marcaram a história

científica: a descoberta da vacina contra a varíola, que consistiu em colocar crostas de pústulas de varíola na mucosa nasal de pessoas sãs, inocular líquido da varíola bovina nas pessoas para torná-las imunes à doença, até chegar à inoculação da varíola humana no próprio ser humano, que resultou na descoberta da vacina; as primeiras pesquisas sobre a dengue utilizaram voluntários civis que cumpriam penas na prisão estadual e muitos soldados americanos, em vista da dificuldade de se encontrar voluntários; vale destacar também o experimento sobre a poliomielite, que resultou em experimentar a vacina Salk, descoberta em 1950 nos Estados Unidos da América (EUA), em milhões de crianças, divididas em grupos tratados e de controle, sendo que as crianças do grupo controle recebiam soro fisiológico no lugar da vacina sem que os pais tivessem conhecimento (VIEIRA E HOSSNE, 1987).

Em 1988 publicou-se no Diário Oficial da União (D.O.U), a Resolução n. 1 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 13 de junho, que aprova “normas de pesquisa em saúde”. Este primeiro regulamento já requeria aprovação ética para a realização de ensaios clínicos, mas tem apenas interesse histórico, pois teve impacto prático muito pequeno e acabou sendo revogado pela Resolução n. 196 do CNS, de 10 de outubro de 1996 (NYSHIOKA 2006; NYSHIOKA E SÁ, 2006; LOUSANA E ACCETURI, 2008).

A resolução n. 466/12 (antiga 196/96) do CNS, trouxe inovações no conteúdo da norma, como a ampliação dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, e o fato de o consentimento livre e esclarecido passar a ser visto como um “processo”, que culmina com a assinatura de um termo específico (CNS, 2013).

Novas regulamentações do CNS surgiram com as seguintes resoluções:

- Resolução n. 251, de 07 de agosto de 1997, que aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
- Resolução n. 292, de 08 de julho de 1999, que complementa a Resolução n. 196/96 com referência à área específica sobre pesquisas em seres humanos, coordenadas no exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior (NYSHIOKA, 2006; NYSHIOKA E SÁ, 2006; LOUSANA E ACCETURI, 2008). Segundo esta resolução, todos os ensaios clínicos que tenham financiamento do exterior devem ser avaliados pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Em 26 de janeiro de 1999, pela Lei n. 9782, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que substituiu a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), ganhando, em relação a ela, maior independência do Ministério da Saúde.

O CNS e a ANVISA publicaram outras resoluções pertinentes à pesquisa clínica entre 2000 e 2005, conforme apresentado no Quadro 1.

Ano	Norma*	Órgão emissor	Pontos principais	Situação
1976	Lei n. 6360	Congresso Nacional	Vigilância sanitária de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos	Em vigor
1988	Resolução n. 1	CNS**	Aprova normas de pesquisa de saúde	Revogada
1995	Lei n. 8974	Congresso Nacional	Organismos geneticamente modificados; criação da CTNBio	Em vigor
1995	Decreto n. 1752	Presidência da República	Competência, vinculação e composição da CTNBio	Em vigor
1996	Lei n. 9279	Congresso Nacional	Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial	Em vigor
1996	Resolução n. 196	CNS	Requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos	Em vigor
1997	Resolução n. 240	CNS	Define representação de usuários nos CEPs	Em vigor
1997	Resolução n. 251	CNS	Pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos	Em vigor
1998	Portaria n. 911	SVS**	Documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica	Revogada
1999	Lei n. 9782	Congresso Nacional	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a ANVISA**	Em vigor
1999	Lei n. 9787	Congresso Nacional	Medicamentos genéricos	Em vigor
1999	Lei n. 9782	Congresso Nacional	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a ANVISA**	Em vigor
1999	Lei n. 9787	Congresso Nacional	Medicamentos genéricos	Em vigor
1999	Resolução n. 292	CNS	Pesquisas coordenadas do exterior/com participação estrangeira; remessa material biológico para o exterior	Em vigor
2000	Resolução n. 303	CNS	Reprodução humana	Em vigor
2000	Resolução n. 304	CNS	Pesquisas em povos indígenas	Em vigor
2004	Resolução n. 340	CNS	Genética humana	Em vigor
2004	Resolução RDC n. 219	ANVISA	Pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde	Em vigor
2005	Resolução n. 346	CNS	Projetos multicêntricos	Em vigor
2005	Resolução n. 347	CNS	Armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores	Em vigor

*Várias dessas normas sofreram correções e/ou modificações ao longo do tempo, as quais não estão apontadas neste quadro.
 ** ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CNS: Conselho Nacional de Saúde; SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária

Quadro 1: Principais normas brasileiras pertinentes à pesquisa clínica.

Fonte: NISHIOKA, 2006.

Em 2004, pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 219, de 20 de setembro, a ANVISA aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de Comunicado Especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde (NISHIOKA, 2006; NISHIOKA E SÁ, 2006; LOUSANA E ACCETURI, 2008). Por essa resolução, estudos com medicamentos e produtos para a saúde (também conhecidos como “correlatos”, que equivalem aos chamados, em inglês, *medical devices*) fabricados no Brasil também devem ser submetidos à avaliação da

vigilância sanitária, e dados pré-clínicos e de estudos clínicos de fases anteriores ao protocolo devem ser apresentados para dar subsídio à sua avaliação (NYSHIOKA, 2006; NYSHIOKA E SÁ, 2006).

Em 2005 foi publicada a Resolução n. 346, do CNS, de 13 de janeiro, que veio facilitar a tramitação dos protocolos de pesquisa multicêntricos, passando ao CONEP a analisar apenas um protocolo, enviado por ela por um dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e não mais como anteriormente, quando cada CEP envolvido encaminhava o mesmo protocolo, individualmente. No mesmo dia, também foi aprovada a Resolução n. 347, que regulamenta o armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa relativa, tanto os realizados em centros de bioequivalência nacionais como internacionais, desde que certificados por aquela agência (NYSHIOKA, 2006; ANVISA, 2013).

Como consequência dessas resoluções do CNS, foi criada a primeira legislação sanitária sobre pesquisa clínica em nosso país, isto é, a Portaria n.º 911 da SVS, publicada em 1998 e ainda em vigor (ALVES E TUBINO, 2007).

2.1.3 Desenvolvimento da pesquisa clínica: aspectos gerais

A crescente participação do Brasil no cenário da pesquisa clínica internacional vem sendo descrita em diferentes publicações (MARANDOLA et al., 2004; THIERS et al., 2008). Conduzida anteriormente apenas nos EUA, a pesquisa clínica foi levada pela globalização para a América Latina, assim como para os países do Leste Europeu (DAINESI E GOLDBAUM, 2012). Nos últimos anos, houve aumento significativo no número de pesquisas clínicas nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (NYSHIOKA E SÁ, 2006). Somente nos EUA, as pesquisas clínicas quase dobraram entre 1990 e 1998 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005). Na base de dados estrangeiro, como o *Clinical Trials* (sítio americano de registro de pesquisa clínica), de 187 registros de estudos brasileiros em 2005 (184 de intervenções e três observacionais), em 2010 passou a 414 registros (351 de intervenção e 63 observacionais) (DAINESI E GOLDBAUM, 2012).

Para se realizar ensaios clínicos com medicamentos no Brasil faz-se necessária a aprovação do protocolo de pesquisa por dois órgãos governamentais, ou seja, CONEP, que é ligada ao CNS e a ANVISA. A Resolução CNS n.º 196/96 foi que consolidou a legislação brasileira sobre pesquisa clínica, e representa um passo significativo para a criação de

indumentárias legais essenciais para a regulamentação da pesquisa clínica no país. A resolução vigente, desde dezembro de 2012, é a 466/12. A ANVISA é favorável que ensaios clínicos com novos medicamentos, financiados no exterior, sejam desenvolvidos no Brasil. É de interesse da ANVISA receber informações sobre estudos a serem realizados no Brasil com medicamentos e outros produtos aqui desenvolvidos (NISHIOKA E SÁ, 2006; ANVISA, 2013).

A pesquisa científica na área da saúde tem contribuído para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de desenvolvimento de várias doenças, buscando ampliar não apenas as medidas preventivas, como também os meios de diagnósticos e de tratamento das enfermidades humanas. Com as novas terapêuticas têm-se conseguido diminuir o sofrimento, melhorar a quantidade e a qualidade de vida (DAINESI E GOLDBAUM, 2012).

Existem dados na literatura que apontam para o fato de que a pesquisa clínica pode, inclusive, melhorar o atendimento médico da instituição como um todo. A presença de infraestrutura adequada, de profissionais qualificados e especializados, e o seguimento das boas práticas clínicas consistem em fatores exigidos e fundamentais para a participação de hospitais em estudos clínicos (MAJUMDAR et al., 2008; MIYAOKA et al., 2008). Artigos publicados recentemente mostram que a participação em estudos clínicos está intimamente associada à melhor avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes no ambiente hospitalar (DAINESI E GOLDBAUM, 2012).

A pesquisa científica nessa área do conhecimento humano proporcionou o desenvolvimento de novos medicamentos, novas terapias, novas técnicas cirúrgicas e equipamentos. No caso dos medicamentos, tem-se buscado inclusive ampliar o conhecimento sobre os diversos níveis de resposta individual de cada paciente a um determinado fármaco, em virtude de características genéticas, o que poderá ser mais um elemento importante também na prática clínica, para o médico avaliar, quando da prescrição, ou não, de determinados medicamentos. Na medida em que se aprofundem os estudos, estas investigações científicas poderão aportar valiosas contribuições, tanto no que tange ao diagnóstico quanto no que diz respeito ao tratamento de doenças, assim como na redução de efeitos colaterais desnecessários (SCIANNI et al., 2012).

Desnecessário dizer que o trabalho realizado em pesquisa clínica tem também como finalidade o paciente, muitas vezes sem acesso a melhores opções de tratamento. Por meio de protocolos de pesquisa adequadamente desenhados, são disponibilizados a eles

tratamentos ou procedimentos dos mais modernos, além de cuidados de saúde considerados de ponta (DAINESI E GOLDBAUM, 2012).

A indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial pela segurança dos medicamentos. Os fabricantes estão em posição privilegiada para monitorar a segurança dos medicamentos no começo do desenvolvimento e ao longo da vida do medicamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

Um novo medicamento deve atender a três exigências antes de sua aprovação pela autoridade regulatória nacional. Exige-se a demonstração de evidências suficientes de que o novo medicamento seja de boa qualidade, eficaz e seguro para o objetivo ou objetivos para os quais é proposto (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005). A monitorização da segurança de medicamentos é elemento essencial para o uso efetivo de medicamentos e para a assistência médica de alta qualidade. Ela tem capacidade de inspirar segurança e confiança de pacientes e profissionais de saúde em relação aos medicamentos e contribui para elevar os padrões da prática médica (LUSTOSA et al., 2005).

Cada vez mais, a indústria farmacêutica busca centros de pesquisa que apresentem maior número de inclusões, que tenha uma melhor qualidade de dados, com a garantia de segurança e assistência ao sujeito de pesquisa, equipe treinada e qualificada, o conhecimento das normatizações nacionais e internacionais na área de pesquisa clínica. Esses aspectos são fundamentais para a adequada qualificação e “sobrevivência” de um Centro de Pesquisa Clínica. O desempenho de excelência em um estudo atrai atenção de coordenadores nacionais, internacionais e patrocinadores e, em consequência, constantes convites e inclusão em novos e relevantes protocolos de pesquisa. Nesse sentido, o pesquisador deve estar apto tanto a executar e desenvolver estratégias que aumentem o recrutamento de voluntários quanto a manter a adesão do sujeito de pesquisa ao estudo clínico em curso, atingindo não apenas a meta de inclusões, estabelecida previamente pelos coordenadores e patrocinadores, mas também garantindo a qualidade de dados de acordo com as normas de Boas Práticas Clínica (BCP) (LARANJEIRA et al., 2007).

Nesse cenário, a produção científica sobre o assunto cresceu até 2002, caindo a partir de então. Pesquisas que investigam a adesão/não adesão sob a ótica dos sujeitos que a vivenciam (pacientes, família, profissionais) podem trazer subsídio para a compreensão mais abrangente dessa problemática (LUSTOSA et al., 2005).

2.1.4 Fases da pesquisa clínica

Pesquisas clínicas são classificadas em cinco fases, isto é, de pré-clínica a IV fase.

A fase pré-clínica caracteriza-se por aplicação de nova molécula em animais, depois de identificada em experimentações *in vitro*, tendo potencial terapêutico. Informações preliminares sobre atividade farmacológica e segurança são estudadas (HULLEY et al., 2008; ANVISA, 2013).

Na fase I, ocorrem os primeiros estudos em seres humanos, em pequenos grupos de pessoas voluntárias (em torno de 20 a 80 indivíduos) e pacientes, em geral saudáveis e com um novo princípio ativo, ou nova formulação. São estudos não cegos e não controlados onde se verifica a tolerância em voluntários saudáveis na maior dose tolerável, menor dose efetiva, relação dose/efeito e efeitos colaterais (HULLEY et al., 2008; ANVISA, 2013). Os participantes de estudos de fase I são adultos saudáveis ou pessoas com a doença específica que a droga se destina a tratar (OLIVEIRA et al., 2010).

Os primeiros estudos clínicos de pequeno porte randomizados, controlados e cegos em pacientes, para demonstrar efetividade potencial da medicação, ocorrem na fase II. Verifica-se a indicação da eficácia, confirmação da segurança, testa-se a tolerância, biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações (HULLEY et al., 2008; ANVISA, 2013). Algumas vezes, os ensaios de fase II podem ser conduzidos como um processo de seleção de quais são realmente aquelas drogas que têm um potencial de efeito genuíno entre as inúmeras que são inativas ou excessivamente tóxicas, de tal modo que as drogas selecionadas possam passar à fase III. Raramente a fase II vai além de 100-200 pacientes por droga (ESCOSTEGUY, 1999; OLIVEIRA et al., 2010).

Os estudos de fase III ocorrem em múltiplos centros, em larga escala, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança. Os responsáveis pelas pesquisas buscam conhecer o produto em doenças de expansão, estabelecer um perfil terapêutico (indicações, dose e via de administração, contraindicações, efeitos colaterais e medidas de precaução), demonstrar a vantagem terapêutica, farmacoeconomia e qualidade de vida (HULLEY et al., 2008; PEREIRA, 2008; ANVISA, 2013).

Nos de fase IV, realizados após aprovação para comercialização do produto, busca-se detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperados (vigilância pós-comercialização), estudo de suporte ao marketing, estudos adicionais comparativos com produtos competidores e novas formulações (palatabilidade e facilidade de ingestão). Este tipo de estudo é conduzido após a aprovação da terapia pelo *Food Drug Administration*

(FDA) (HULLEY et al., 2008; ESCOSTEGUY, 2009; OLIVEIRA et al., 2010; ANVISA, 2013).

Em todas as fases, devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005; ANVISA, 2013).

Um resumo da descrição das fases da pesquisa clínica, durante o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, encontra-se demonstrada no Quadro 2.

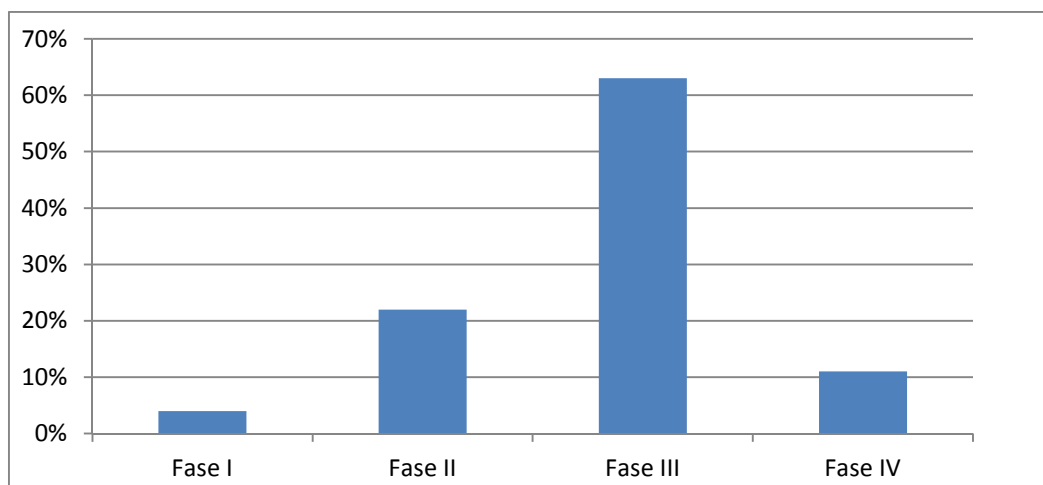
	Descoberta/ testes	Testes clínicos			
	pré-clínicos	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
No. de anos	6,5	1,5	2	3,5	Pesquisa pós-comercialização
População testada	Estudos <i>in vitro</i> e em animais	20 a 100 voluntários sadios	100 a 500 pacientes voluntários	1000 a 5000 pacientes voluntários	
Objetivo	Acessar segurança, atividade biológica e formulação	Determinar segurança e dosagem	Avaliar eficácia, investigar efeitos colaterais	Confirmar eficácia, monitorar reações adversas	
Tx de sucesso	5000 compostos avaliados		5 entram em testes		1 entra no mercado

Quadro 2 – O processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

Fonte: QUENTAL E SALLES, 2006.

O desenvolvimento de estudos clínicos está diretamente relacionado à capacidade do país de produzir e desenvolver novos medicamentos. No Brasil, 80% dos estudos de pesquisa clínica para desenvolvimento de novos medicamentos são conduzidos por empresas multinacionais. Além disso, apenas 4% do total desses estudos são dedicados a pesquisas clínicas de fase I (ANVISA, 2013).

Dados divulgados pela ANVISA afirmam que as atividades de pesquisa clínica, no Brasil, estão concentradas em estudos da fase III. Das pesquisas autorizadas pela Agência, cerca de 60% estão nesta categoria. Os estudos de pesquisa clínica fase II e fase IV representam, respectivamente, 22% e 11% do total desse tipo de pesquisa desenvolvidas no país (ANVISA, 2013), conforme demonstrado no Quadro 3. Os voluntários incluídos neste estudo participam de estudos de fase II e III na Instituição.



Quadro 3: Perfil dos estudos clínicos conduzidos no Brasil.

Fonte: ANVISA, 2013.

2.1.5 Normas éticas e científicas na realização da pesquisa clínica

A primeira regulamentação sobre pesquisa em saúde no Brasil foi estabelecida pelo CNS por meio da Resolução n.º 1, de Junho de 1988 (FREITAS E HOSSNE, 2001; LOUSANA E ACCETURI, 2008). Esse documento abordava aspectos éticos das pesquisas, de biossegurança e de vigilância sanitária.

Atualmente, os aspectos éticos das atividades de pesquisa em seres humanos no Brasil são regulados pela Resolução CNS n.º 196/96 (Diretrizes e Normas de Pesquisas em Seres Humanos) de Outubro de 1996 e pelas resoluções complementares posteriores. Foi criado o CONEP e os CEPs, que têm a função precípua de garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas pesquisas (ALVES E TUBINO, 2006; ALVES E TUBINO, 2007).

Portanto, no Brasil, todas as pesquisas em seres humanos devem ser submetidas à apreciação de um CEP. Deve ser enfatizado que a revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa em seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica. Os CEPs têm também o direito de avaliar os orçamentos dos projetos de pesquisa submetidos à sua apreciação (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2013).

Em 1996, quando foram adotadas as Normas de BPC da Conferência Internacional de Harmonização (ICH, sigla em inglês), foi projetado facilitar a ação das autoridades regulatórias sobre os diferentes atores da pesquisa clínica. Essas normas foram criadas e incorporadas à legislação das três regiões do mundo (EUA, União Europeia e Japão) que

produzem a maior parte de medicamentos, vacinas, biológicos, testes diagnósticos e equipamentos médicos. As autoridades regulatórias das três regiões mencionadas são caracterizadas por terem grande capacidade técnica para a execução de sua missão de promover o avanço tecnológico e proteger as comunidades (NISHIOKA, 2006; NISHIOKA E SÁ, 2006).

Em março de 2005, após reunião na República Dominicana na qual foi publicado o Documento das Américas, poucos países, tais como Argentina (2007), Brasil (2008) e Colômbia (2008), incorporaram esse documento na sua própria regulamentação. Há experiências interessantes, como o fomento do governo federal do Brasil à criação de centros que liderem a pesquisa clínica de interesse em saúde pública nos hospitais universitários, ao mesmo tempo em que sua autoridade regulatória implementa a nova regulamentação sobre requerimentos dos centros de pesquisa clínica (ZAGO, 2004; NYSHIOKA, 2006).

Para reguladores de medicamentos, as tendências de mudança na conduta de pesquisas clínicas durante os últimos anos apresentam desafios especiais e urgentes, particularmente quanto ao asseguramento de que os direitos e a saúde dos pacientes e suas comunidades sejam protegidos. Para a aprovação de pesquisas clínicas, os organismos regulatórios analisam a segurança e eficácia dos novos produtos sob investigação. A complexidade crescente das pesquisas clínicas apresenta desafios adicionais aos reguladores. A elaboração dos estudos, frequentemente exige grandes grupos de participantes. Em muitos casos, as pesquisas são conduzidas em vários locais de diversos países (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005; NYSHIOKA, 2006). A monitorização da segurança durante pesquisas clínicas é agora reconhecida como uma das preocupações principais no desenvolvimento de um novo medicamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

Por meio da ICH, a Comunidade Europeia, os EUA e o Japão, bem como o Canadá e a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre outros, como observadores, elaboraram diretrizes padronizando critérios em diferentes áreas relativas a medicamentos. Dentro da estrutura da ICH, surgiram as Diretrizes para Boas Práticas Clínicas, que estabelecem uma série de critérios para planejamento, implementação, auditoria, conclusão, análise e relato de ensaios clínicos, de forma a assegurar sua confiabilidade. (DOCUMENTO DAS AMÉRICAS, 2005; SCIANNI et al., 2012). O restante dos países não faz parte da ICH. No entanto, os ensaios clínicos em todos os países aqui, bem como em outros países do mundo, devem seguir estritamente princípios éticos e científicos. Tais princípios são

universais, acima de quaisquer diferenças entre indivíduos, e seu objetivo é salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos, conforme estabelecido na declaração dos Direitos Humanos de Helsinki. Durante a última década, o número de pacientes envolvidos nos ensaios clínicos aumentou. Em 1993, 2,1% dos ensaios clínicos ocorreram na América Latina, enquanto que em 1997 o número foi 5,1% e, em 2000, 7,5% (SCIANNI et al., 2012).

Há uma grande necessidade de autoridades regulatórias fortes, pois não podemos mais ser simples fornecedores de voluntários, dados e amostras para indústria internacional. O Documento das Américas, iniciativa pioneira da Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulação de Medicamentos (PANDRH, sigla em inglês), poderia ser o primeiro passo para uma futura agência regional comum semelhante à Agência Europeia de Medicamentos (EMA, sigla em inglês), ou seja, uma agência regional que ofereça capacidade técnica às autoridades dos países membros e representatividade à região nas futuras discussões sobre regulamentação de pesquisa no mundo (FREITAS E HOSSNE, 2001; QUENTAL E SALLES, 2006; LOUSANA E ACCETURI, 2008).

2.1.6 Boas práticas clínicas

Boas Práticas Clínicas (BPC) é um padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos sujeitos de pesquisa estão protegidos (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005; LOUSANA E ACCETURI, 2008).

Ensaio clínico é conduzido com o objetivo de obter evidências quanto à eficácia e à segurança de produtos que, além de evidências não clínicas e dados sobre qualidade, devem apoiar seu registro por meio de uma autoridade regulatória. Os princípios éticos baseados primariamente na Declaração de Helsinki devem ser a base para a aprovação e condução dos ensaios clínicos. Três princípios éticos básicos de igual força moral, a saber, respeito pelas pessoas, beneficência e justiça, permeiam todos os princípios de BPC enumerados abaixo (IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA, 2005; LOUSANA, 2008).

- a) Os ensaios clínicos devem ser conduzidos apenas se os benefícios antecipados para o indivíduo sujeito da pesquisa e para a sociedade ultrapassarem claramente os riscos envolvidos;
- b) Embora o benefício dos resultados do ensaio clínico para a ciência e a sociedade sejam importantes e devem ser considerados, as considerações mais importantes são as relativas aos direitos, segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa;
- c) Um ensaio clínico deve ser conduzido em consonância com o protocolo que recebeu aprovação/opinião favorável anteriormente por parte da Comissão de Revisão Institucional (CIR)¹/Comitê Independente de Ética (CIE)²;
- d) A aprovação de ensaios clínicos depende de informações não clínicas adequadas e, quando aplicável, de informações clínicas dos produtos em investigação;
- e) Os ensaios clínicos devem ser cientificamente sólidos e descritos protocolos claros e detalhados;
- f) Deve-se obter o consentimento informado dado livremente por cada sujeito antes da participação nos ensaios clínicos;
- g) Médicos qualificados (ou, se apropriado, dentistas qualificados) devem ser responsáveis pelo atendimento médico dos sujeitos da pesquisa, bem como para qualquer decisão médica tomada em seu nome;
- h) Esses profissionais devem ser qualificados adequadamente por meio de educação, treinamento e experiência para desempenhar suas tarefas relativas ao ensaio clínico e aos sujeitos da pesquisa;

¹Comissão Institucional de Revisão (CIR): Uma entidade independente formada por médicos, cientistas e membros não científicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos seres humanos envolvidos em um estudo por meio de, entre outros, a revisão contínua e aprovação do protocolo do estudo e emendas, bem como a documentação do consentimento informado dos sujeitos do estudo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

²Comitê de Ética Independente (CEI): Uma organização independente, formado por profissionais médicos/científicos e membros não científicos/não médicos, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos seres humanos envolvidos em um estudo, bem como fornecer uma garantia pública daquela proteção, por meio de, entre outros meios, a revisão e aprovação/opinião favorável do protocolo do estudo, a capacidade do(s) pesquisador(es) e a adequação das instalações, dos métodos e dos materiais que serão usados com a obtenção e documentação do consentimento informado dos sujeitos do estudo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

- i) O registro, o manuseio e o armazenamento de todas as informações do ensaio clínico devem ser apropriados para permitir o relato, a interpretação e a verificação precisos do ensaio;
- j) A privacidade dos registros que poderiam identificar os sujeitos deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de privacidade, em consonância com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(is);
- k) Os produtos em investigação devem ser manufaturados, manejados e armazenados de acordo com as boas práticas de fabricação (BPF) aplicáveis e devem ser usados em consonância com o protocolo aprovado;
- l) Devem ser implementados sistemas com procedimentos que assegurem a qualidade de cada aspecto do ensaio clínico.

O desenvolvimento da história da pesquisa clínica iniciou com as diretrizes nacionais e internacionais de BPC, que forneceu critérios éticos para com o sujeito na realização de ensaios clínicos envolvendo seres humanos, aprovando conceitos fundamentais como, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), protocolo de pesquisa, evento adverso, entre outros, que normatizaram e otimizaram aspectos éticos de qualidade de estudos clínicos no Brasil. Faz-se necessário seguir os critérios harmonizados para as BPC que servem como fundamento para as agências regulatórias, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas.

2.2 ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Há inúmeros estudos sobre adesão ao tratamento medicamentoso. Porém, muitos tratam sobre adesão ao tratamento anti-hipertensivo, AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), depressão, diabetes e outras doenças crônicas, contudo, poucos estudos abordam a adesão ao produto investigacional do paciente participante de protocolos de pesquisa clínica.

Estima-se que, em média, 40% dos doentes não aderem convenientemente aos tratamentos. Outro autor, baseando-se em três revisões de literatura, considera que a adesão aos tratamentos de longa duração se situa a maior parte das vezes abaixo dos 50% (DELGADO E LIMA, 2001).

O adoecimento traz para o ser humano, em maior ou menor escala, apreensão e ameaça, podendo produzir desequilíbrio e desconforto que levam o homem a debruçar-se

sobre o limite de sua própria condição, indagar-se sobre ela e pensar na vulnerabilidade, na finitude e na imprevisibilidade, implícitas no ato de viver. Sanada a situação do adoecimento, o indivíduo se reequilibra e, como é próprio da condição humana, busca neste equilíbrio restabelecer o sentimento de invulnerabilidade que o faz sentir-se forte para lidar com as adversidades da vida. Mas, quando as doenças são denominadas crônicas, de longa duração, o equilíbrio está em viver e conviver autonomamente com esta condição, pois não se curam com remédios; como a própria expressão nos diz, elas são “*remediadas, e quando tratadas como uma condição também crônica é passível de duas formas de dependência: a dos remédios e a do médico*” (MELLO FILHO, 2000).

Assim, o tratamento do paciente portador de doença crônica deve favorecer a adaptação a esta condição, instrumentalizando-o para que, por meio de seus próprios recursos, desenvolva mecanismos que permitam conhecer seu processo saúde/doença de modo a identificar, evitar e prevenir complicações, agravos e, sobretudo, a mortalidade precoce. Neste sentido, inclui-se no tratamento um item significativo, de relevância para o sucesso do cuidado e que representa um desafio para ambos – profissionais e pacientes – pelo intrincado de variáveis que traz em si, que é a adesão ao tratamento (BLOCK et al., 2008; LUSTOSA E ACCETURI, 2005).

2.2.1 Conceito de adesão medicamentosa

Adesão, do latim *adhaesione*, significa, do ponto de vista etimológico, junção, união, aprovação, acordo, manifestação de solidariedade, apoio; pressupõe relação e vínculo (SILVEIRA E RIBEIRO, 2005).

O conceito “adesão terapêutica” conta com uma vasta literatura, especialmente focando a adesão ao tratamento de uma determinada enfermidade, como nos casos de AIDS, tuberculose, hipertensão ou em determinados grupos populacionais, como crianças e idosos. O conceito de adesão é compreendido como a utilização dos medicamentos prescritos ou outros procedimentos em pelo menos 80% de seu total, observando horários, doses, tempo de tratamento. Representa a etapa final do que se sugere como uso racional de medicamentos (BORGES E JAPUR, 2008; MALDANER et al., 2008; GIROTTO et al., 2011).

Na literatura consultada, em língua inglesa, encontram-se, frequentemente, dois termos distintos para adesão, *compliance* e *adherence*, muitas vezes utilizados

indiferentemente, no entanto, o primeiro tem uma conotação negativa, na medida em que sugere passividade e submissão da pessoa às prescrições, atribuindo todo o poder a quem prescreve, enquanto o segundo 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 (VERMEIRE et al., 2001).

Como alternativa a estes conceitos, para entender o processo de tomada de medicamentos, a Royal Pharmaceutical Society sugere o termo “*concordance*” (em língua portuguesa, concordância) como uma mudança no processo de prescrever/tomar medicamentos baseado numa relação negociada entre as partes, prescritor e paciente. O enfoque não está somente no paciente, mas no processo (RPS, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que adesão ao tratamento compreende um conjunto de ações que podem incluir tomar medicamentos, obter imunização, comparecer ao agendamento de consultas e adotar hábitos saudáveis de vida. Desta forma, percebe-se a complexidade na investigação do assunto, e sua importância no que diz respeito à integridade existencial do ser humano tratado (OMS, 2005; LUSTOSA E ACCETURI, 2005).

No campo da saúde, adesão corresponde ao “grau de seguimento dos pacientes à orientação médica” (FLETCHER et al., 2006), e relaciona-se à maneira como o indivíduo vivencia e enfrenta o adoecimento (SILVEIRA et al., 2005). A dificuldade do paciente em usar a medicação prescrita, seguir a dieta ou modificar seu estilo de vida, de acordo com as orientações da equipe multidisciplinar, é problema sempre presente na prática clínica. Estima-se que apenas 1/3 dos pacientes têm adesão adequada ao tratamento (GIMENEZ et al., 2009).

Pode-se entender adesão ao tratamento como um processo multifatorial que se estrutura em uma parceria entre quem cuida e quem é cuidado; diz respeito, à frequência, à constância e à perseverança na relação com o cuidado em busca da saúde. Sendo assim, o vínculo entre profissional e paciente é fator estruturante e de consolidação do processo. Nesta perspectiva, adesão ao tratamento inclui fatores terapêuticos e educativos relacionados aos pacientes, envolvendo aspectos ligados ao reconhecimento e à aceitação de suas condições de saúde, a uma adaptação ativa a estas condições, à identificação de fatores de risco no estilo de vida, ao cultivo de hábitos e atitudes promotores de qualidade de vida e ao desenvolvimento da consciência para o autocuidado (SILVEIRA E RIBEIRO, 2005).

Compartilhando da mesma ideia, outro autor destaca que alguns estudiosos têm enfatizado o aspecto multidimensional do termo adesão, pois as orientações para o tratamento em geral são complexas, envolvendo um amplo conjunto de recomendações que nem sempre tem relação direta entre si (LUSTOSA E ACCETURI., 2005).

Outro autor define adesão ao tratamento como o grau de concordância entre as recomendações do prestador de cuidados de saúde e o comportamento do paciente relativamente ao regime terapêutico proposto (HAYNES et al., 2011). Esta definição, que sendo abrangente é precisa, permite-nos perceber a complexidade e variedade de comportamentos que podem ser tratados enquanto fenômenos de adesão aos tratamentos. Com efeito, a questão da adesão aos tratamentos manifesta-se sob formas diversas e em distintos momentos do processo terapêutico. A entrada e a permanência em programas de tratamento, o seguimento das consultas previamente estabelecidas, a aquisição dos medicamentos prescritos e a toma dos mesmos de forma adequada, o seguimento de regimes alimentares ou a prática de exercícios físicos, ou ainda, o abandono de comportamentos de risco, são exemplos de diversidades dessas manifestações (DELGADO E LIMA, 2001; HAYNES et al., 2011).

A adesão ao tratamento é o fator mais importante para o controle efetivo de muitas doenças, principalmente as crônicas. É muito difícil identificar a falta de adesão assim como quantificá-la. Ela pode variar de zero a 100% em pacientes que usam tanto as medicações prescritas, quanto outras por conta própria. Encontra-se, ainda, porcentagem maior quando a falta de adesão tem relação direta com o estilo de vida, como dieta, atividade física, tabagismo, etilismo, entre outros (LUSTOSA E ACCETURI, 2005).

À medida que o comportamento de um doente corresponde às recomendações de um profissional de saúde (FOULON et al., 2011; GIVEN et al., 2011), foi a definição adotada para escolha do termo adesão.

Estudos da literatura indicam que uma taxa de adesão é considerada alta quando ela é maior ou igual a 80% (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA 2001; HELENA et al., 2008; SILVEIRA et al., 2010; DAINESI et al., 2012).

No que se refere à adesão ao uso de medicações em ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas variam de 40% a 90%. Quanto à adesão ao tratamento regular prescrito, dados indicam que é de 50% com valores variando de 0% até 100% (SILVEIRA et al., 2010).

A não adesão ao tratamento medicamentoso está relacionada não somente a tomar ou não tomar remédios, mas como o paciente “administra” seu tratamento: comportamento

em relação à dose, horário, frequência e duração. Conceitualmente, a não adesão deve ser assumida como um construto de múltiplas dimensões (HELENA et al., 2008).

Enquanto o alto consumo de medicamento é demonstrado e discutido por diversos estudos e desperta preocupação em profissionais e autoridades de saúde, a questão de não adesão ao tratamento medicamentoso prescrito também tem tomado importância nas últimas décadas e está sendo incluída na lista de preocupações dos profissionais de saúde, juntamente com outros fatores que influem o uso racional de recursos terapêuticos. E a conclusão é que a não adesão, em algum grau, é universal e está relacionada a diversos fatores relativos ao profissional de saúde, ao tratamento, à patologia e ao paciente (OSTERBERG E BLASCHKE, 2005).

Um dos principais problemas que o sistema de saúde enfrenta é o abandono ou o incorreto cumprimento dos tratamentos prescritos pelos profissionais de saúde. A não adesão aos tratamentos constitui provavelmente a mais importante causa de insucesso das terapêuticas, introduzindo disfunções no sistema de saúde através do aumento da morbidade e mortalidade. As repetidas situações de recaída e o alargamento do período de tratamento conduzem a um sofrimento evitável e a custos substanciais acrescidos (DELGADO E LIMA, 2001).

Em um estudo demonstrou-se que a não adesão a estatinas, aspirina e betabloqueadores por pacientes pós-infartados mais que triplica as taxas de mortalidade no primeiro ano depois da alta hospitalar (DALLA et al., 2009). O fator de comunicação entre pessoas é uma variável complexa na relação médico-paciente. Foi demonstrado que as ações para incrementar a adesão medicamentosa aumentam de fato de 4% a 11% a adesão, porém, não há evidências que qualquer intervenção isolada seja melhor que outra (MALDANER et al., 2008; DALLA et al., 2009).

Usar medicamentos e prescrevê-los está entre as atividades mais comuns das pessoas que não se sentem bem e aqueles que se importa com elas. Faz sentido que esses medicamentos sejam mantidos sob vigilância em padrões de exigência iguais nos medicamentos em desenvolvimento e sob avaliação, e que os hábitos de prescrição, extensão do uso racional e seu custo-efetivo sejam revistos (TELLES-CORREIA et al., 2007).

Assim, por tratar-se de um processo no qual as pessoas estão em contato com uma variedade de fatores que influenciam sua continuidade ou a descontinuidade, facilitar a adesão e aderir ao tratamento não são tarefas fáceis; são desafios que sofrem oscilações e demandam atenção contínua (SILVEIRA E RIBEIRO, 2005).

2.2.2 Fatores que interferem na adesão medicamentosa

Usualmente, quando se pensa em adesão o foco é no paciente, no uso que faz dos medicamentos prescritos, no seguimento das orientações e restrições indicadas, nas modificações que necessita fazer no estilo de vida para equilibrar sua saúde. Há, ainda, por parte dos profissionais, preocupação de que as orientações sejam as mais adequadas possíveis visando resultados benéficos para a saúde dos pacientes (DELGADO E LIMA, 2001).

Vários estudos de adesão em doenças crônicas têm demonstrado que pacientes, frequentemente param de tomar suas medicações ou até mesmo nem começam a tomá-las, pois as consideram ineficazes ou experimentam efeitos colaterais desagradáveis (GIMENES et al., 2009).

Outro aspecto relevante é que os pacientes devem ser considerados como participantes ativos na escolha do tratamento medicamentoso. Quando o profissional de saúde traça o plano terapêutico e considera a opinião do paciente, ele se sente mais motivado, e suas crenças se sobrepõem às preocupações acerca do medicamento prescrito, o que leva a uma maior adesão ao tratamento proposto (GIMENES et al., 2009).

Quanto maior o grau de conhecimento do indivíduo sobre seu problema, independentemente de sua idade ou risco, maior a possibilidade de seu comprometimento efetivo no autocuidado e, portanto, maior sua chance de sucesso (SANTOS et al., 2005).

Um artigo de revisão publicado em 2005 apontou que os participantes de pesquisas clínicas que não seguem o tratamento com o medicamento do estudo ou com o tratamento com o placebo têm um prognóstico pior quando comparado aos participantes aderentes (SILVEIRA et al., 2010). Tanto a adesão à medicação do estudo quanto ao placebo, ambos são preditores de melhores resultados clínicos. Atualmente, a avaliação da adesão dos participantes, que geralmente é uma atribuição do enfermeiro, torna-se fundamental nas pesquisas clínicas (SILVEIRA et al., 2010).

Um estudo europeu avaliou a adesão e a percepção em relação à medicação em 409 pacientes de um ensaio clínico randomizado da indústria farmacêutica sobre o efeito de betabloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Neste estudo foi desenvolvido um questionário de percepção em relação à medicação regular e da medicação do estudo, com três dimensões: adesão, conhecimento e crenças sobre os medicamentos. Os resultados indicaram que a crença na medicação e subsequente adesão ao fármaco prescrito estão relacionadas em como os pacientes experimentam o impacto das

medicações na habilidade funcional, sintomas e bem-estar. Este estudo apresentou faixa de adesão de 88,6% (EKMAN et al., 2006).

Quando se fala na questão de falta de adesão do paciente ao tratamento, não se pode esquecer que está frequentemente associado a inúmeros fatores relacionados ao mesmo, assim como a aspectos psicossociais, crenças culturais, o próprio tratamento, dificuldades financeiras, efeitos adversos dos medicamentos, dificuldades de acesso aos serviços de saúde, inadequação da relação médico-paciente (GIROTTO et al., 2011; LUSTOSA E ACCETURI, 2005).

Adesão ao tratamento inclui fatores terapêuticos e educativos relacionados aos pacientes, envolvendo aspectos ligados ao reconhecimento e à aceitação de suas condições de saúde, a uma adaptação ativa a estas condições, à identificação de fatores de risco no estilo de vida, ao cultivo de hábitos e atitudes promotores de qualidade de vida e ao desenvolvimento da consciência para o autocuidado. A atitude acolhedora do profissional que cuida respalda o paciente para novas atitudes perante o adoecimento, e o medicamento é mais um recurso terapêutico na promoção da saúde. Há também, fatores ligados à instituição de saúde, cuja finalidade é promover e estimular ações que contribuam para que os indivíduos envolvidos possam caminhar em direção à eficácia e à qualidade do tratamento (HO et al., 2009; SILVEIRA E RIBEIRO, 2005).

A adesão, como um dos critérios do uso de medicamentos e do cuidado de saúde como um todo, é afetada ou direcionada pelo meio social e cultural em que acontece. A influência social sobre o fenômeno é bastante citada, principalmente estratificando os dados por faixa salarial e escolaridade. Poucos trabalhos, porém, avaliam realmente a questão social e cultural sobre o uso de medicamentos (MALDANER et al., 2008; HLAVATY et al., 2011).

Há muitas variáveis que podem influenciar a adesão, e não há consenso acerca de qual tem maior influência na adesão ao tratamento. Dentre os fatores, pode-se pensar primeiramente na falta de acesso ao medicamento, que não ocorre quando se trata de participantes de pesquisa clínica, onde os pacientes recebem gratuitamente o produto investigacional. Descartando-se essa possibilidade, existem quatro grandes grupos de fatores implicados na adesão ao tratamento medicamentoso: aqueles atribuídos ao paciente, a relação profissional-paciente, ao esquema terapêutico e a doença (JARDIM E JARDIM, 2006; MACHADO, 2008; GIMENES et al., 2009).

Vários estudos de adesão em doenças crônicas têm demonstrado que pacientes frequentemente param de tomar suas medicações ou até mesmo nem começam a tomá-las,

pois as consideram ineficazes ou experimentam efeitos colaterais desagradáveis. (GIMENES et al., 2009; MACHADO, 2009). Isso ocorre também na pesquisa clínica, pois os pacientes, quando não são devidamente abordados, ou quando todos os esclarecimentos não são satisfatórios, os mesmos podem não fazer o uso correto.

Maior número de medicamentos prescritos e o esquema terapêutico também estão associados a não adesão, onde um tratamento de duas doses diárias é melhor cumprido que o de três doses. Apesar de vários estudos indicarem o decréscimo da adesão em tratamentos longos, na antibioticoterapia de crianças em seu estudo esse dado não se confirmou. Além disso, também é importante citar que a percepção de efeitos colaterais causados pela terapia é um entrave para a adesão, o que pode ser chamado de efeito protetor da não adesão, que seria uma não adesão inteligente à terapêutica (SILVESTRE-BUSTO et al., 2001).

Vários estudos relatam que o tipo de enfermidade tratada parece ter alguma relação com a adesão ou não ao tratamento, o que pode ser lido como a forma que o paciente vê seu estado e compreende sua enfermidade. A ausência de sintomas, em algumas fases do processo de adoecimento, por exemplo, é um dos fatores citados para a não adesão a terapia da AIDS, assim como atrapalha o seguimento da tuberculose. Alguns estudos de adesão em pediatria citam o fato de os pais não compreenderem a importância do tratamento da tuberculose. Alguns estudos de adesão em pediatria citam o fato de os pais não compreenderem a importância do tratamento ou a gravidade da enfermidade como um entrave para a adesão, mas também que a percepção de maior gravidade da patologia está associada a maior adesão, mesmo em tratamentos mais longos (MYERS E MIDENCE, 1998; SILVESTRE-BUSTO et al., 2001; VIANNA et al., 2004; BORGES E JAPUR, 2008; LUSTOSA E ACCETURI, 2005).

Algumas publicações trazem como questão central a importância do profissional de saúde para a adesão; algumas tratam a questão com importância extrema, como se a adesão ao tratamento fosse determinada exclusivamente pelo poder médico de fazer seu paciente obedecer a sua prescrição e dos meios que utiliza para tal. De qualquer forma, fica evidente, pelos resultados de diversos estudos, que um dos fatores decisivos para a adesão é a confiança depositada pelo paciente na prescrição, na equipe de saúde ou no médico pessoalmente (BORGES E JAPUR, 2008; LUSTOSA E ACCETURI, 2005; MARCUS et al., 2012).

Determinadas atitudes do prescritor, como linguagem, tempo dispensado para a consulta, atendimento acolhedor, respeito com as verbalizações e questionamentos dos

pacientes e motivação para o cumprimento da terapia são fatores citados na literatura. Alguns estudos, entretanto, focalizam no paciente (ou usuário de medicamentos) a questão da adesão (DOWELL E HUDSON, 1997), estudando o tema a partir da perspectiva do usuário, descrevem um “modelo de decisão terapêutica”. Segundo o modelo, há na população de usuários de medicamentos três tipos: os que aceitam e procuram cumprir a prescrição médica, os que aceitam as prescrições, porém não sem testar variações da prescrição e então optar pelo seguimento ou não, e os sépticos, que não aceitam as prescrições médicas. De acordo com os autores, a aceitação do tratamento está intimamente relacionada com a aceitação da própria doença e não tanto com outros fatores (LEITE E VASCONCELOS, 2003). Na pesquisa clínica, encontra-se o tipo de paciente citado pelo modelo. Muitos pacientes inseridos nos protocolos têm dificuldade de aceitação de sua doença, principalmente quando são acometidos pelo infarto agudo do miocárdio (IAM), por ser uma doença de início súbito, dificultando o processo de adesão.

A adesão ao tratamento é um fenômeno complexo e influenciado por vários fatores, sendo que a crença do paciente acerca do medicamento pode ser a chave em relação à adesão e à terapia medicamentosa. Frequentemente, os pacientes tomam decisões sobre tomar ou não um medicamento baseado nas informações recebidas acerca dos mesmos (GIMENES et al., 2009). Nos protocolos de pesquisa clínica, onde o produto está sob investigação, muitos pacientes decidem se irão ou não fazer uso do produto investigacional, mesmo sendo alertados sobre os riscos da não adesão.

As barreiras para adesão à farmacoterapia são inúmeras, incluindo prescrições de esquemas terapêuticos complexos, tratamento de doenças assintomáticas, perda da capacidade cognitiva e aspectos socioeconômicos. Esses fatores são particularmente prevalentes na população idosa, colocando-os numa situação de alto risco de não adesão à farmacoterapia (OBRELI-NETO et al., 2010).

Vários estudos relatam que o tipo de enfermidade tratada parece ter alguma relação com a adesão ou não ao tratamento, o que pode ser lido como a forma como o paciente vê seu estado e compreende sua enfermidade. A ausência de sintomas, em algumas fases do processo de adoecimento, por exemplo, é um dos fatores citados para a não adesão à terapia da AIDS, por exemplo (LEITE E VASCONCELOS, 2003).

Em um artigo de revisão sobre métodos de avaliação da adesão, foi descrito que após os primeiros seis meses de tratamento a taxa de descontinuação da medicação aumenta consideravelmente, evidenciando que em torno de 50% dos pacientes após este prazo não fazem uso de qualquer medicação (OIGMAN et al., 2006).

A adesão, como um dos critérios do uso de medicamentos e do cuidado de saúde como um todo, é afetada ou direcionada pelo meio social e cultural em que acontece. A influência social sobre o fenômeno é bastante citada, principalmente estratificando os dados por faixa salarial e escolaridade (KIDD E ALTMAN, 2000). A faixa salarial não é um impeditivo para uma melhor adesão do paciente, visto que estes recebem gratuitamente o produto investigacional. Por outro lado, a escolaridade pode influenciar diretamente a adesão, pois quanto mais baixo o seu nível de conhecimento, menor será seu entendimento em relação à orientação recebida. Quando se insere pacientes com este perfil, deve-se monitorá-los com maior frequência a fim de evitar danos ao paciente pela adesão inadequada.

Estudos mostram que a cronicidade e complexidade do tratamento e ou seguimento prolongado levam a uma redução da adesão aos pacientes. A não adesão ocorre, em algum grau, tanto em países pobres quanto em ricos, e a taxa média de adesão é de 50% em tratamentos a pacientes com doenças crônicas (COLOMBRINI et al., 2006).

Dentre os principais fatores encontrados como responsáveis pela não adesão está o acesso ao medicamento, à intolerância, o descuido pessoal, a falta de compreensão de sua importância e o próprio desconhecimento sobre a doença e a importância do tratamento farmacológico. Outros fatores podem ainda relacionar-se ao esquema terapêutico. Constatam-se, atualmente, inúmeros esforços dos pesquisadores e dos profissionais de saúde para a compreensão da falta de adesão ao tratamento medicamentoso, mas esse é um desafio ainda a ser alcançado, pois os mecanismos envolvidos no comportamento dos indivíduos são complexos (CERETTA et al., 2009).

Melhorar a adesão significa também, aumentar a segurança do doente, uma vez que, não aderindo, o risco de morte e de agravamento do seu estado de saúde, como o aumento da dependência, o aumento do número de recaídas e da gravidade das mesmas e o aparecimento de resistências aos fármacos, estão aumentados. Na pesquisa clínica, este assunto torna-se de extrema importância, pois o produto encontra-se em investigação. Dados futuros sobre esse produto serão extraídos dos estudos clínicos realizados com os pacientes e deverão ser o mais fidedigno possível.

Analisando as características definidoras do foco da prática de enfermagem, a gestão do regime terapêutico está comprometida quando não se verifica a implementação de atividades na vida diária, que são essenciais para a prevenção ou tratamento da doença. Para que essas atividades sejam integradas na rotina diária é necessário que a pessoa tenha conhecimento sobre a doença e o regime terapêutico, de modo a saber o que dela se espera

e que adquira o domínio de habilidades práticas associadas ao treino, ou seja, a aprendizagem de capacidades que lhe confirmam competência para lidar do ponto de vista instrumental, ou técnico, com a sua condição de saúde. Assim, as intervenções de enfermagem serão fundamentalmente no âmbito do educar, ensinar, instruir e treinar (OLIVEIRA et al., 2005; CASTRO et al., 2010; SILVEIRA et al., 2010).

Apesar da proximidade com as pessoas, frequentemente deixa-se de abordar questões decisivas para aderência como, expectativa da pessoa sobre aquele tratamento, efeitos e efeitos colaterais (“efeitos palpáveis”). Fatores como a própria expectativa de vida, e de que tipo de vida está se falando, não raro não são mencionados. Os benefícios do tratamento proposto nem sempre ficam claros para as pessoas, bem como a corresponsabilidade destas sobre os resultados (REINERS et al., 2008; DALLA et al., 2009).

Há necessidade de se compreender questões relacionadas ao paciente e ao meio em que está inserida, sociocultural, como importantes no procedimento de adesão à prescrição medicamentosa. Considerando os fatores relacionados à doença, ao tratamento e ao serviço de saúde, o que se percebe nos estudos é que mesmo alterando as situações, o grau de adesão continua sendo baixo. Entre os estudos de adesão disponíveis, o grau de adesão varia muito, dependendo do método e do conceito de adesão utilizado, ficando em torno de 50% para a população infantil, por exemplo, o que leva a acreditar que os fatores relacionados ao paciente, mais dificilmente controlados, tenham sempre um peso grande na questão da adesão. Todos os fatores apontados para a adesão a um tratamento prescrito estão influenciando o modo pelo qual uma pessoa, na ocorrência de uma enfermidade, decidirá tratar-se. (SCHOREDER et al., 2004).

Não adesão do cliente ao tratamento tem-se constituído em um grande desafio para os profissionais que o acompanha e, possivelmente, tem sido responsável pelo aumento dos custos sociais com absenteísmo ao trabalho, licenças para tratamento de saúde e aposentadorias por invalidez. A problemática da adesão ao tratamento é complexa, pois vários fatores estão associados: **paciente** (sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade e nível socioeconômico); **doenças** (cronicidade, assintomatologia); **crenças, hábitos culturais e de vida** (percepção da seriedade do problema, desconhecimento, experiência com a doença, contexto familiar, conceito saúde-doença, autoestima); **tratamento** (custo, efeitos indesejáveis, esquemas complexos, qualidade de vida); **instituição** (política de saúde, acesso, distância, tempo de espera e de atendimento); e **relacionamento com equipe de saúde** (envolvimento e relacionamento inadequados). Por conseguinte, a adesão

do cliente deve ser apreciada com foco nesses fatores (SANTOS et al., 2005), conforme ilustrado sinteticamente na Figura 1.

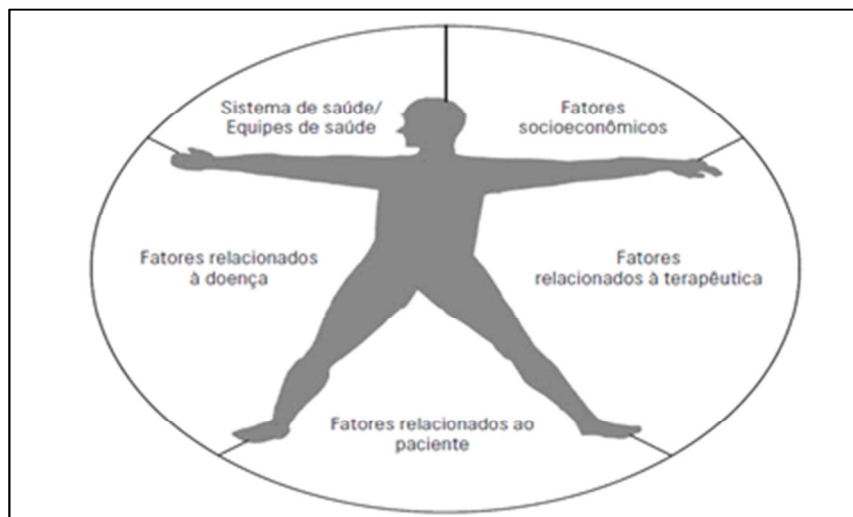


Figura 1: Adesão: fenômeno multidimensional.

Fonte: SANTOS et al., 2005.

2.2.3 Métodos para estudo da adesão

Quando o foco do estudo é adesão ao tratamento prescrito, os métodos podem ser classificados em diretos e indiretos, sendo que não há um método considerado *gold standard* (CRAMER, 1995).

Utilizam-se diferentes métodos para medir adesão, a saber: comportamentais, como contagem de pílulas, por exemplo, inquérito com os pacientes, relatos colaterais, técnicas bioquímicas, revisão de resultados clínicos, entre outros. Essa forma de avaliar, em que a maioria dos indicadores está relacionada ao aspecto medicamentoso, evidencia uma preocupação com a adesão aos medicamentos em lugar da adesão ao tratamento como se fossem fatores dissociados (SILVEIRA E RIBEIRO, 2005).

Não há consenso sobre um método de aferição que possa ser tomado como padrão-ouro como dito anteriormente. Os estudos mostram baixa ou moderada correlação entre métodos, o que pode ser atribuído ao fato de medirem dimensões diversas de um mesmo construto, estabelecerem diferentes pontos de corte para não adesão, ou ainda, a limitações dos próprios métodos. Essas questões resultam em medidas variadas de frequência de não adesão ao longo do tempo e entre diversas patologias (HELENA et al., 2008).

Em geral, monitoramento eletrônico de doses, que permite estimar doses tomadas e respectivos horários tem sido muito utilizado. Contagem manual de comprimidos é uma alternativa mais fácil e barata, também utilizada para estimar as doses tomadas. Questionários estruturados são largamente utilizados para medir não adesão, por sua facilidade operacional e baixo custo. Assim, recomenda-se o uso combinado de métodos para melhorar a acurácia (SILVEIRA E RIBEIRO, 2005; HELENA et al., 2008).

Métodos diretos são fundamentados nos ensinamentos de Hipócrates, que recomendava suspeitar das informações fornecidas pelos pacientes em relação ao tratamento. São baseados em técnicas analíticas que verificam se o medicamento foi administrado ou tomado na dose e frequência necessária através da identificação de metabólitos do medicamento ou de marcadores químicos de maior permanência no organismo (MILSTEIN-MOSCATI et al., 2000).

Métodos indiretos incluem entrevistas e a contagem das unidades de medicamentos que o paciente ainda possui. Por suspeitar da fidedignidade do método – pois o paciente pode eliminar as doses que não foram utilizadas – alguns estudos utilizam um dispositivo para acondicionar o medicamento que registra os intervalos de retirada das doses. A própria avaliação do efeito farmacológico esperado é um método para avaliar a adesão ao tratamento. Um dos métodos mais utilizados é a entrevista estruturada, por sua aplicação mais acessível e de menor custo, mas o paciente pode esconder do entrevistador ou do seu médico a forma como realizou o tratamento (MILSTEIN-MOSCATI et al., 2000).

O foco neste estudo foram os métodos indiretos, pois inclui métodos não invasivos na verificação da adesão conforme será descrito nos resultados e discussão.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Esta pesquisa tem como **objetivo geral:**

Avaliar a eficácia de métodos indiretos de monitoramento contínuo na adesão de voluntários participantes de tratamento com produto investigacional em ensaios clínicos randomizados.

E, especificamente:

- Descrever as características dos participantes de tratamento experimental, quanto ao perfil sócio-demográfico.

- Verificar a adesão de voluntários submetidos a tratamento com produto investigacional, quando monitorados continuamente por meio de contato telefônico quinzenal, autopreenchimento de um diário de informações e a contagem de unidades de produto investigacional retornados.

4 HIPÓTESE

4 HIPÓTESE

A seguinte hipótese foi testada na pesquisa:

- Métodos indiretos de monitoramento contínuo, especificamente contato telefônico quinzenal, autopreenchimento de um formulário de informações e contagem de unidades de comprimidos remanescentes, resultam em melhoria da adesão de voluntários em tratamento com produto investigacional em pesquisas clínicas.

5 MÉTODO

5 MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego e com delineamento paralelo, onde os indivíduos foram alocados em diferentes grupos em um mesmo momento. O ensaio contou com a participação de indivíduos selecionados por meio de um cadastro de sujeitos vinculados e participantes de protocolos de pesquisa no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF), onde os grupos intervenção e controle foram randomizados e acompanhados. Nos ensaios clínicos, o investigador aplica uma intervenção e observa os seus efeitos sobre os desfechos. A principal vantagem de um ensaio clínico em relação a um estudo observacional é sua capacidade de demonstrar causalidade. Isso decorre, em especial, da alocação aleatória da intervenção, que pode eliminar a influência de variáveis confundidoras, e do cegamento, que pode eliminar a possibilidade de os efeitos observados serem explicados por diferenças no uso de co-intervenções nos grupos de tratamento e controle ou por vieses na mensuração ou adjudicação dos desfechos (HULLEY et al., 2008; PEREIRA, 2008).

5.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no ICDF, hospital terciário e de referência nacional em alta complexidade, administrado pela Fundação Universitária de Cardiologia (FUC). O ICDF está localizado na região Centro-Oeste, na cidade de Brasília, Distrito Federal (DF), e foi inaugurado em abril de 2009. Acumula funções na pesquisa e no ensino, além do atendimento médico a toda a comunidade, abrangendo o Sistema Único de Saúde (SUS) e convênios (ICDF, 2013). É o único hospital do DF credenciado para realizar transplantes de coração, como também de fígado, rim e pulmão.

O ICDF dispõe de um quadro de 520 funcionários que prestam todos os tipos de serviços relacionados à cardiologia, tais como: consultas médicas, atendimentos de emergência 24 horas, enfermagem, fisioterapia, nutrição, psicologia, assistência social, exames ecocardiográficos, radiológicos, laboratoriais, mapa, holter, tilt-test, procedimentos

de hemodinâmica e eletrofisiologia, implante de marcapasso, cirurgias cardíacas em adultos e crianças, inclusive neonatos.

Atualmente, o hospital possui três salas cirúrgicas, duas salas de hemodinâmica e 120 leitos distribuídos nos seguintes setores: internação, unidade de terapia intensiva (UTI) adulto e pediátrica, hemodinâmica e pronto socorro. São realizadas, em média, 70 cirurgias por mês (MV, 2013).

O público alvo da instituição é a população do DF e das regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, portadoras de coronariopatias, cardiopatias congênitas, valvulopatias, arritmias cardíacas, entre outras doenças cardiovasculares. Em 2012 realizou 63.708 atendimentos em todas as áreas, sendo a média diária de 174 (MV, 2013).

O Centro de Pesquisa Clínica da instituição iniciou as atividades em outubro de 2007. Presentemente, é composto por equipe multiprofissional de saúde, com a participação de três enfermeiras, um auxiliar administrativo e oito médicos.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A população do estudo foi composta por pacientes que participam de protocolos de pesquisa clínica no ICDF. Em dezembro de 2011 havia cerca de 450 voluntários alocados em protocolos cardiológicos e neurológicos em uso de produto investigacional. Os pacientes que voluntariamente participam dos protocolos de pesquisa são provenientes do próprio hospital e são randomizados de acordo com os critérios de inclusão de cada protocolo.

5.4 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra ficou calculado em pelo menos 21 observações em cada grupo, ou seja, Grupo Intervenção (GI) e Grupo Controle (GC), totalizando 42. Como margem de segurança, devido à possível perda de contato com os pacientes ao longo do estudo e outras possibilidades, foram incluídos 50 pacientes, sendo 25 para o GC e 25 para o GI, sendo a razão de alocação de 1:1. Para o cálculo do tamanho amostral foi considerado: 1) Teste *Mann Whitney* para amostras independentes; 2) Dois grupos; 3) Erro do tipo I = 5%; 4) Erro do tipo II = 20%; 5) Poder do teste estatístico = 80% (1 - erro do

tipo II); 6) Tamanho do efeito = 90%. Este cálculo foi realizado com auxílio do software G*Power 3 versão para Mac OS X. O tratamento estatístico foi realizado por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 17 para Mac OS X.

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A seleção dos voluntários para participar da pesquisa foi feita considerando-se critérios de inclusão previamente definidos, quais sejam: a) pacientes de ambos os sexos; b) idade igual ou superior a 18 anos; c) alfabetizados; d) participantes de protocolos de pesquisa clínica, com metodologia semelhante e que estivessem em curso no ICDF; e) que fizessem uso de comprimido(s) investigacional(is) diariamente; f) e que aceitassem participar da pesquisa perante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Foram excluídos aqueles que não atenderam algum critério de inclusão ou que se recusassem a participar da pesquisa.

5.6 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

A alocação aleatória para tratamento foi colocada *a priori* em envelopes lacrados por um colaborador, que procedeu à abertura dos envelopes. Estes eram opacos e invioláveis, e foram numerados de forma que todos pudessem ser contabilizados ao final do estudo. Após atender os critérios de inclusão, o voluntário era randomizado para um dos dois grupos (GC ou GI). Com isso, os participantes tiveram a mesma oportunidade de serem alocados em qualquer dos dois grupos. A preparação dos envelopes para alocação, bem como a geração da sequência de números randômicos, o recrutamento dos participantes, a alocação em cada grupo e todas as visitas planejadas foram realizadas por um colaborador não envolvido no estudo, excluindo-se a apresentação do estudo e a obtenção do TCLE que foram realizados pela pesquisadora.

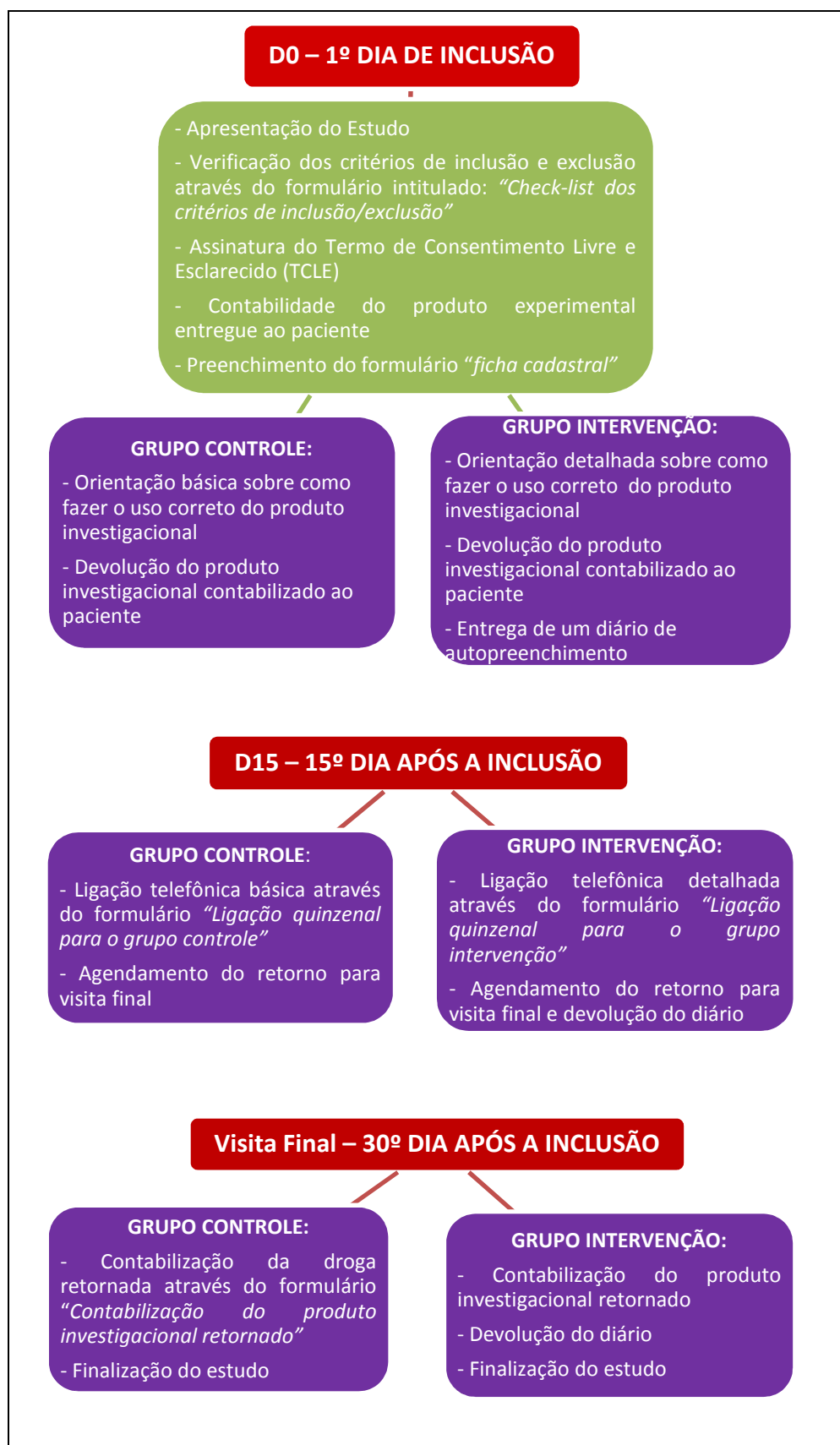
O período de recrutamento foi de outubro a dezembro de 2012. O acompanhamento dos pacientes durou 30 dias. O primeiro dia de randomização foi denominado “D0”, onde foram comuns aos dois grupos os seguintes procedimentos: apresentação do estudo, verificação dos critérios de inclusão e exclusão, onde foi utilizado um formulário denominado “*Check-list dos critérios de inclusão e exclusão*” (Apêndice B), assinatura do

TCLE, contabilização do produto investigacional entregue ao participante e o preenchimento do formulário denominado “*Ficha cadastral*” (Apêndice C), com registro das seguintes variáveis: idade, sexo, escolaridade e profissão/ocupação. O GC recebeu uma orientação a respeito de como fazer o uso correto do produto investigacional (Apêndice E) e a devolução ao paciente do produto investigacional contabilizado. O GI recebeu uma orientação detalhada sobre como fazer o uso correto do produto investigacional, conforme estabelecido no protocolo do estudo que participava, utilizando, para anotação, um texto pré-formulado, além da devolução do produto investigacional contabilizado ao paciente e a entrega de um diário de autopreenchimento (Apêndice G). No diário, cada participante do GI foi orientado a assinalar no quadrado “*tomei*”, com um “X”, o dia da semana em que ele estava ingerindo o produto investigacional, sendo que o dia 1 (D1) representava o dia em que ele estava recebendo-o. O paciente também foi orientado a marcar com um “X” o turno (manhã, tarde ou noite) que estava ingerindo o produto investigacional. Caso o paciente estivesse esquecido de ingerir o produto investigacional algum dia, este deveria marcar no quadrado “*não tomei*”.

O décimo quinto dia após a inclusão foi denominado “D15”, sendo realizada ligação telefônica aos participantes do GC, em que se utilizou um formulário denominado “*Ligação quinzenal para o grupo controle*” (Apêndice E) e, no GI foi utilizado o formulário “*Ligação quinzenal para o grupo intervenção*” (Apêndice D). O objetivo desses formulários era acompanhar o participante a fim de verificar se, através da estratégia de ligação telefônica realizada após quinze dias do início do estudo os pacientes estariam seguindo ao tratamento. Para o GI foi utilizado um roteiro de perguntas mais elaboradas. Ao final da ligação, para ambos os grupos, foi agendado o retorno para a visita final e solicitado aos participantes do GI a devolução do diário.

Na visita final, que ocorreu no trigésimo dia de inclusão (“D30”), em ambos os grupos foi realizada a contabilização da droga retornada, sendo a quantidade registrada no formulário “*Contabilização do produto investigacional retornado*” (Apêndice F), momento que se registrou a finalização do estudo. Além disso, houve a devolução do diário de autopreenchimento pelos participantes do GI.

O fluxograma 1 demonstra o desenho do estudo.



Fluxograma 1 - Desenho do estudo

5.7 GUIA *CONSORT*

O grupo *CONSORT* (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) foi formado no Canadá, em 1993, por um grupo de editores de revistas médicas, pesquisadores, epidemiologistas e metodologistas, com o objetivo de melhorar o relato de ensaios clínicos. Esse grupo desenvolveu, após diversos *workshops*, um *checklist* de 22 itens considerados mínimos para um relatório de resultados de um estudo clínico. Para o relato desta investigação adotou-se as diretrizes deste guia (Apêndice H), cuja transparência é fundamental para assegurar que decisões terapêuticas sejam baseadas na melhor evidência possível (PEREIRA, 2011; CONSORT, 2013).

5.8 VARIÁVEIS E MEDIDAS DE DESFECHO

O desfecho primário será a melhor adesão do paciente ao produto investigacional. O desfecho secundário será a proporção de pacientes que cometem falhas no uso.

5.8.1 *Variáveis dependentes*

Adesão do paciente ao produto investigacional.

5.8.2 *Variáveis independentes*

Sexo, idade, procedência, nível de escolaridade, profissão/ocupação.

5.9 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis nominais e ordinais estão expressas em tabelas de frequências absoluta e relativa. As variáveis contínuas que obedeceram a uma distribuição normal estão expressas em média mais e menos desvio padrão.

A distribuição de frequências das variáveis contínuas foi aferida pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para o estudo das variáveis nominais dicotômicas foi utilizado o teste do Qui-Quadrado quando os valores esperados foram maiores do que cinco. Já para o estudo das variáveis contínuas foi utilizado o teste *Mann Whitney* para amostras independentes quando a distribuição de frequências não obedecer à normalidade.

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ICDF, onde o estudo foi desenvolvido, em 23 de fevereiro de 2012 mediante protocolo de registro sob nº 91/2012 (Apêndice A). Esta aprovação se faz necessária com base na Resolução do Conselho Nacional de Saúde n. 196, de 10/10/96 e n. 251 de 07/08/97, que trata das diretrizes e das normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O trabalho não envolveu nenhum risco aos pacientes e os procedimentos respeitaram o constante na declaração de Helsinki.

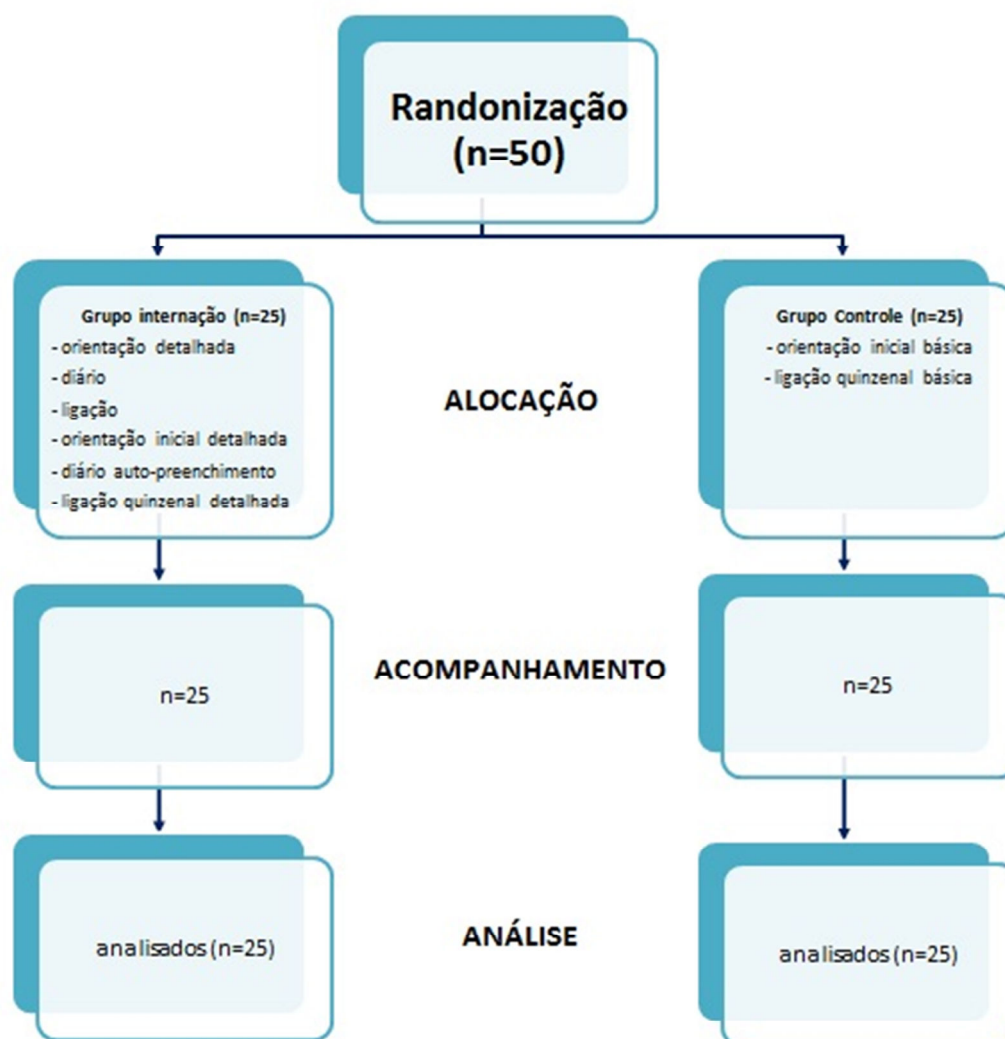
5.11 REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO

Esta pesquisa foi registrada no sítio de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) sob o número REQ: 1325. O ReBEC é uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não-experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, por pesquisadores brasileiros e estrangeiros. É um projeto conjunto do Ministério da Saúde (MS), da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). O Comitê Executivo do ReBEC é composto pelas instituições supracitadas e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ReBEC, 2013).

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

Nesta seção é apresentada a análise dos dados da pesquisa, em consonância com os objetivos específicos traçados. O Fluxograma 2 demonstra o número de participantes que foram alocados randomicamente para cada grupo, submetidos ao conjunto de métodos indiretos pré-determinados e foram acompanhados e analisados para o desfecho esperado.



Fluxograma 2 – Sequência de randomização dos participantes para cada grupo, segundo Guia *CONSORT*

Assim, o grupo intervenção (GI) e o grupo controle (GC) foram constituídos por 25 pacientes cada, que foram selecionados e se encontravam sob risco para os desfechos, considerando-se os critérios de inclusão previamente definidos.

O Gráfico 1, demonstra que foram incluídos no mês de outubro 12 pacientes no GI e 14 no GC. No mês de novembro, foram randomizados oito pacientes no GI e nove no GC. Já no mês de dezembro, foram alocados cinco pacientes no GI e dois no GC.

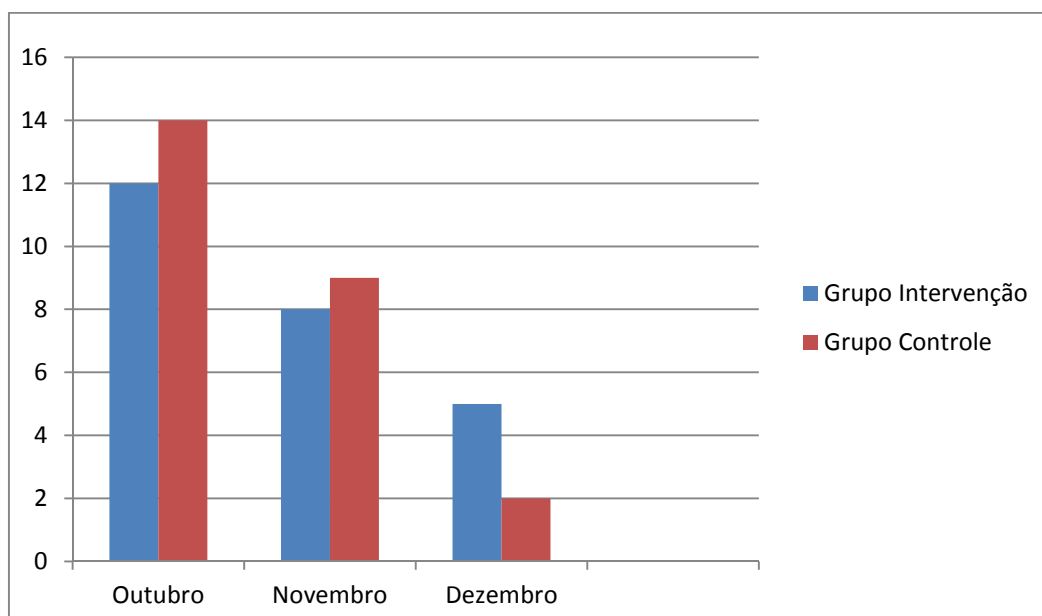


Gráfico 1 - Taxa de randomização do grupo controle e do grupo intervenção no período do estudo – Brasília – DF – 2012

A distribuição das variáveis sociodemográficas analisadas é demonstrada na Tabela 1.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos participantes do grupo intervenção e controle – Brasília – DF – 2012

Características	Grupo Intervenção		Grupo Controle	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	14	56	15	60
Feminino	11	44	10	40
Faixa etária				
(anos)				
30 – 39	1	4	-	-
40 – 49	1	4	-	-
50 – 59	1	4	8	32
60 – 69	11	44	7	28
70 – 79	8	32	9	36
80 – 89	3	12	1	4
Procedência				
Goiás/GO	3	12	1	4
Minas Gerais/MG	-	-	1	4
Brasília/DF	5	20	4	16
Regiões administrativas do DF	17	68	19	76

Fonte: originada da pesquisa.

Nota: Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Na análise de comparação das características sociodemográficas procurou-se avaliar as semelhanças entre os grupos. Assim, foram encontradas semelhanças nas análises entre os grupos, onde se observou predominância de participantes do sexo masculino nos dois grupos (nGI = 14, 56%; nGC = 15,60%).

Com relação à faixa etária dos participantes, não ocorreu semelhança, visto que houve predominância daqueles que se encontravam na faixa de 60 a 69 anos no GI (n=11, 44%) e de 70 a 79 anos no GC (n=7, 36%), variando de 30 a 89 anos no GI e 50 a 89 anos no GC.

Quanto à região de procedência dos participantes, predominou aqueles provenientes das regiões administrativas do Distrito Federal, tanto no GI (n=17; 68%) quanto no GC (n=19; 76%), sendo que no GI houve participantes do Estado de Goiás e da cidade de Brasília. Já no GC, além dos mencionados no GI, houve participantes procedentes de Minas Gerais.

Quanto à variável escolaridade, demonstrada na Tabela 2, evidencia-se que a maioria dos participantes de ambos os grupos possuem o ensino fundamental incompleto (nGI = 11, 44%; nGC = 10, 40%), seguido do ensino fundamental completo (nGI = 6, 24%; nGC = 5, 20%) e o ensino médio completo (nGI = 5, 20%; nGC = 4, 16%). Apenas um (4%) paciente informou ter pós-graduação completa, no GI, e quatro (16%) no GC.

Tabela 2 - Distribuição dos participantes do grupo intervenção e controle, segundo escolaridade – Brasília – DF – 2012

Escolaridade	Grupo Intervenção		Grupo Controle	
	n	%	n	%
Ensino fundamental incompleto	11	44	10	40
Ensino fundamental completo	6	24	5	20
Ensino médio completo	5	20	4	16
Ensino superior completo	2	8	2	8
Pós-graduação completa	1	4	4	16

Fonte: originada da pesquisa.

Quanto à profissão/ocupação, a que apresentou maior predominância, em ambos os grupos, foi aposentado (nGI e nGC = 8, 32%), seguido da profissão “do lar” (nGI = 6, 24%; nGC = 5, 20%). A terceira ocupação mais frequente no GI foi a de comerciante (n=3, 12%) e no GC foi o profissional médico (n=2, 8%). Como exemplo de ocupação com menor predominância, no GI, foi de auxiliar administrativo, engenheiro civil, militar, sendo todas com 4% (n=1). No GC, ao contrário do GI, a menos predominante foi costureira, marceneiro, operador de máquina, dentre outras, com 4% (n=1). Os dados são demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos participantes do grupo intervenção e controle, segundo profissão/ocupação – Brasília – DF – 2012

Profissão/ocupação	Grupo Intervenção		Grupo Controle	
	n	%	n	%
Aposentado	8	32	8	32
Auxiliar administrativo	1	4	1	4
Comerciante	3	12	-	-
Cozinheiro	2	8	-	-
Do lar	6	24	5	20
Engenheiro Civil	1	4	-	-
Militar	1	4	-	-
Pedagogo	1	4	1	4
Costureira	-	-	1	4
Marceneiro	-	-	1	4
Médico	-	-	2	8
Operador de máquina	-	-	1	4
Pecuarista	-	-	1	4
Sapateiro	-	-	1	4
Técnico de enfermagem	-	-	1	4
Vigilante	-	-	1	4
Pedreiro	1	4	1	4
Desempregado	1	4	-	-

Fonte: originada da pesquisa.

Nota: Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Com relação à distribuição dos pacientes do GI e do GC referente ao “esquecimento de tomar o produto investigacional algum dia”, no GC, três (12%) pacientes registraram no diário ter se esquecido de tomar o comprimido. Nenhum dos pacientes do GI registrou no diário ter se esquecido de tomar o comprimido investigacional, portanto, indica que seguiram corretamente a orientação prescrita prestada (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos participantes do grupo intervenção e controle, quanto ao esquecimento de tomar o produto investigacional algum dia – Brasília – DF – 2012

	Grupo Intervenção		Grupo Controle	
	n	%	n	%
Sim	-	-	3	12
Não	25	100	22	88

Fonte: originada da pesquisa.

Nota: Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Referente à associação entre os grupos estudados e se o paciente esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia, pode-se observar que não encontrou-se diferença significativa ($p=0,074$), conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Associação entre os grupos estudados e se o paciente esqueceu-se de tomar o produto investigacional algum dia – Brasília – DF – 2012

Grupo	Sim	Não	Valor p
Intervenção	-	25	0,074
Controle	3	22	

Fonte: originada da pesquisa.

Notas: Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.
 $p=0,005$

Quanto ao autopreenchimento correto do diário, conforme apresentado na Tabela 6, cinco participantes (20%) do GI relataram não ter preenchido o diário corretamente conforme orientação inicial.

Tabela 6 - Distribuição absoluta e relativa do autopreenchimento correto do diário no grupo intervenção – Brasília – DF – 2012

	Grupo Intervenção	
	n	%
Sim	20	80
Não	5	20

Fonte: originada da pesquisa.

Nota: Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Quanto à distribuição da quantidade de comprimidos prescritos do produto investigacional, dentro do GI e GC, observou-se que foi praticamente a mesma em ambos os grupos. Porém, no GI, um paciente (4%) deveria ingerir seis comprimidos ao dia e no GC nenhum. A maior frequência em ambos os grupos foi a quantidade de um comprimido prescrito ($n_{GI} = 11$; 44% e $n_{GC} = 12$; 48%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição da quantidade de comprimidos prescritos do produto investigacional, no grupo intervenção e controle – Brasília – DF – 2012

Quantidade	Grupo Intervenção		Grupo Controle	
	N	%	n	%
1 comprimido	11	44	12	48
2 comprimidos	4	16	4	16
3 comprimidos	9	36	9	36
6 comprimidos	1	4	-	-

Fonte: originada da pesquisa.

Nota: Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Para verificar a independência entre as variáveis “se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia” e “idade”, verificou-se que, com base nos dados analisados, o esquecimento da ingestão do produto investigacional não é afetado pela idade do paciente. E quanto à independência entre as variáveis “escolaridade” e “se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia”, verificou-se que, com base nos dados analisados, o

esquecimento da ingestão do produto investigacional é afetado pela escolaridade do paciente. Os dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Associação entre as variáveis idade, escolaridade e se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia – Brasília – DF – 2012

Variáveis	Valor p
Idade	$p = 0,188$
Escolaridade	$p = 0,011$

Fonte: originada da pesquisa.
 $p = 0,005$

Na Tabela 9 é demonstrada a mediana da adesão ao tratamento entre os indivíduos do GI, resultando em 93,00 (intervalo interquartilico = 83,00 – 100,00), enquanto no GC foi de 93,00 (intervalo interquartilico = 81,50 – 98,00). No entanto, não se observa diferença significativa entre os grupos ($p=0,4402$). O cálculo da porcentagem da adesão contido no formulário de contabilização do produto investigacional (Apêndice F), foi calculado através de regra de três simples.

Tabela 9 - Adesão ao tratamento entre os participantes do grupo intervenção e controle – Brasília – DF – 2012

Grupo	Mediana	IQ	n	Valor p
Intervenção	93,00	83,00 – 100,00	25	0,4402
Controle	93,00	81,50 – 98,00	25	

Fonte: originada da pesquisa.
 $p = 0,005$

A distribuição dos dados de ambos os grupos estão demonstrados nos gráficos 1 e 2 (tipo box plot) demonstrados a seguir.

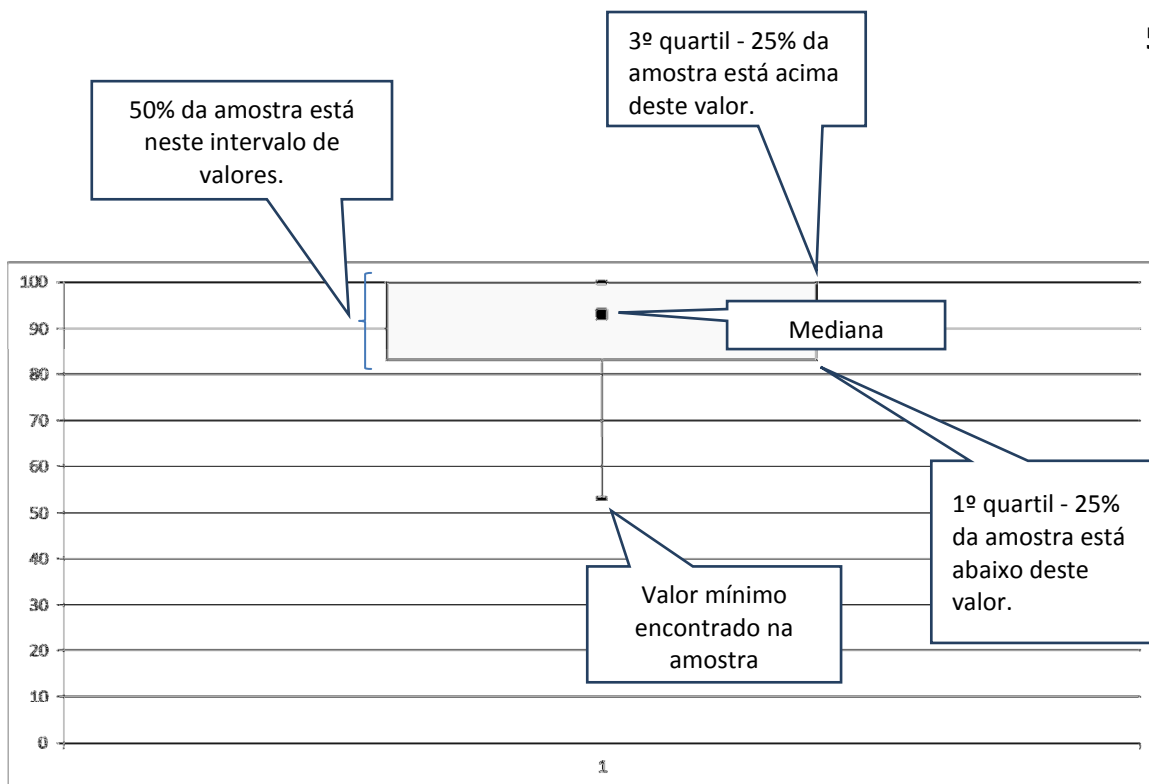


Gráfico 2 - Distribuição dos valores de adesão, no grupo intervenção – Brasília – DF – 2012

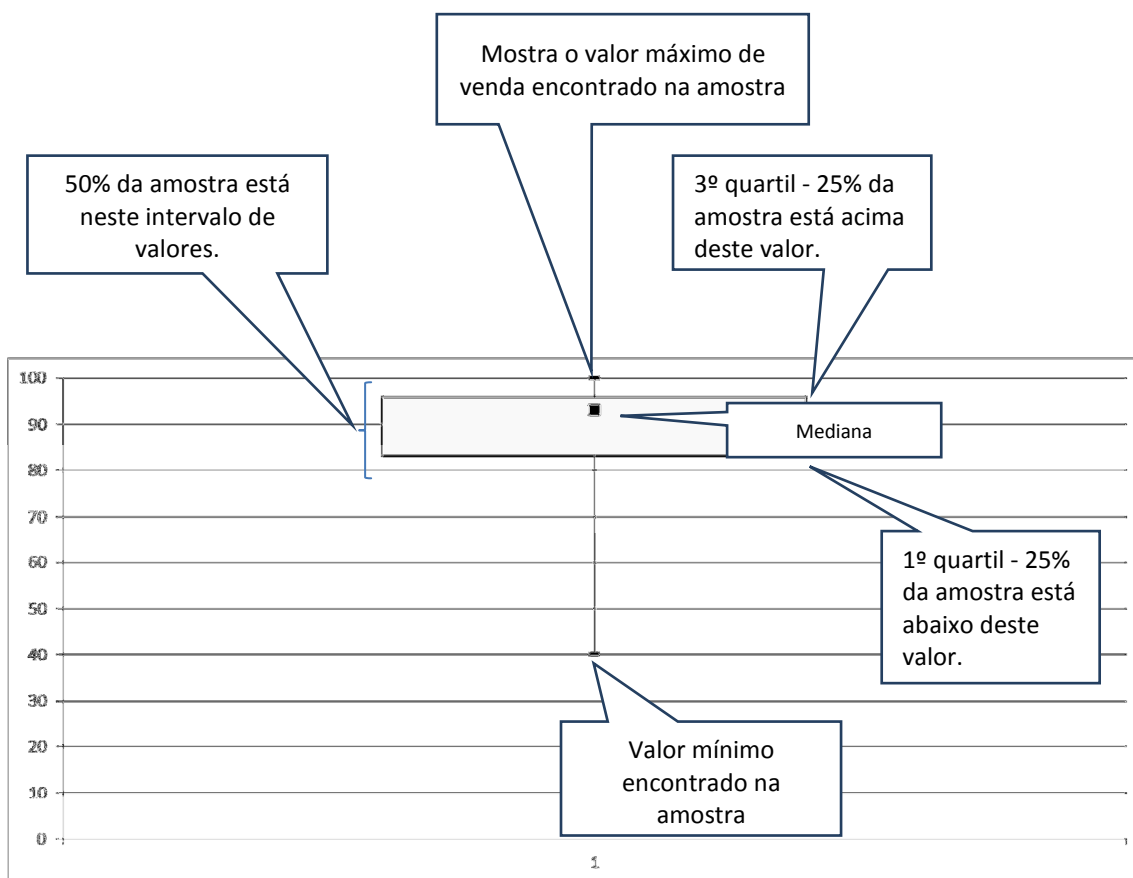


Gráfico 3- Distribuição dos valores de adesão, no grupo controle – Brasília – DF – 2012

Quando realizada a associação dos grupos estudados, entre adesão e as variáveis idade e escolaridade, não se observa diferença significativa, conforme valores “*p*” descritos, respectivamente na Tabela 10.

Tabela 10 - Associação dos grupos estudados entre adesão e as variáveis idade e escolaridade – Brasília – DF – 2012

Variável	Valor p
Idade	0,895
Escolaridade	0,461

Fonte: originada da pesquisa.
p = 0,005

Na tabela 11, evidencia-se o risco para aderir aos métodos de monitoramento em ambos os grupos. O GI apresentou um risco de 40%, quanto o GC foi de 24%. O GI teve um risco para não aderir de 60%, enquanto no GC foi de 76%.

O grupo de pacientes que foi submetido à intervenção de métodos indiretos de monitoramento contínuo na adesão ao produto investigacional apresentou um risco cuja magnitude equivale a 166% do risco encontrado para os pacientes do GC. Isto é, a magnitude do risco do GI foi de aproximadamente $\frac{1}{4}$ da magnitude do risco no GC.

A utilização de monitoramento contínuo reduziu em 66% o risco de não adesão dos pacientes no GI.

Previne-se um caso de não adesão em cada seis pacientes que são submetidos à intervenção de monitoramento contínuo de métodos indiretos ao produto investigacional.

Tabela 11 – Risco para aderir e não aderir aos métodos de monitoramento entre o Grupo Controle e Grupo Intervenção – Brasília – DF – 2012

	SIM	NÃO	TOTAL	Risco para aderir	Risco para não aderir
Grupo Intervenção	10	15	25	$10/25 = 0,4 \times 100 = 40\%$	$15/25 = 0,6 \times 100 = 60\%$
Grupo Controle	6	19	25	$6/25 = 0,24 \times 100 = 24\%$	$19/25 = 0,76 \times 100 = 76\%$
TOTAL	16	34	50		
	$RR = 0,4/0,24 = 1,6 \times 100 = 160\%$				
	$RRR = 1 - 1,66 = 0,66 \times 100 = 66\%$ $NNT = 1/0,16 = 6,25$				

RR = risco relativo, RRR ou Eficácia = redução relativa de risco, NNT = número necessário para tratar.

Fonte: originada da pesquisa.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

O presente capítulo apresenta a discussão acerca dos resultados obtidos no estudo. A discussão se desdobrou a partir da análise estatística dos resultados, considerando-se a sequência dos objetivos definidos para esta pesquisa.

A caracterização sociodemográfica do estudo permitiu descrever características dos pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínica e demonstrar a comparabilidade entre os grupos.

Os **dados sociodemográficos** indicam que foram encontradas semelhanças nas análises entre o grupo intervenção (GI) e grupo controle (GC), onde se observou predominância de participantes do **sexo** masculino nos dois grupos. Dados referentes a esta característica, entre participantes de protocolos de pesquisa clínica, são escassos na literatura, por isso, a coleta e publicação de dados, principalmente nacionais, são de extrema importância para conhecimento e comparabilidade entre estudos futuros. Os dados pertencentes ao Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF) corroboram a frequência de distribuição, justificada pela maior parcela da demanda da clientela atendida na instituição ser de pessoas do sexo masculino, acometidas por doenças cardiovasculares (ICDF, 2013).

Quanto à **procedência dos participantes**, houve predominância daqueles vindos das regiões administrativas do DF, que margeiam a capital nacional, Brasília, tanto no GI quanto no GC. Por ser uma instituição de referência na atenção à saúde em cardiologia, o ICDF não somente recebe pacientes procedentes da cidade e regiões administrativas do DF, como também de outras regiões brasileiras.

Com relação à **faixa etária** dos participantes, não ocorreu semelhança, visto que houve predominância daqueles que se encontravam na faixa de 60 a 69 anos no GI, e de 70 a 79 anos no GC, variando de 30 a 89 anos no GI e 50 a 89 anos no GC. Todavia, o perfil dos participantes da pesquisa caracteriza-se, predominantemente, por serem pessoas idosas, ou seja, acima de 60 anos de idade.

Conforme informa o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) “*nos últimos anos, o Brasil vem apresentando um novo padrão demográfico que se caracteriza por transformações profundas na composição de sua estrutura etária*”, há um significativo aumento do contingente de idosos. Estima-se, que 6,4% da população mundial sejam

compostas por pessoas idosas e que esse número cresça em 800.000 a cada mês, sendo o segmento da população que mais cresce em países desenvolvidos (IBGE, 2010).

Essa transição demográfica tem aumentado a prevalência de doenças crônicas, que necessitam de tratamentos complexos e de longa duração (WHO, 2003). Os idosos, frequentemente, têm doenças concomitantes e utilizam simultaneamente grande número de medicamentos, caracterizando perfil de polifarmácia, e conseqüentemente ocorrência de reações adversas, responsáveis por 10% a 20% das admissões hospitalares agudas (TEIXEIRA et al., 2001). Considerando-se que comorbidades múltiplas e regimes médicos complexos podem comprometer a adesão, supõe-se que seja grande a possibilidade da população idosa ter dificuldades em aderir a tratamentos (ALMEIDA et al., 2007), como em estudos clínicos com produtos em investigação.

Embora não existam dados consistentes que relacionem idade e adesão, é grande a repercussão da não adesão nesse grupo etário, tanto no controle de sintomas, quanto na manutenção da capacidade funcional, tendo implicações importantes em sua qualidade de vida (DIAZ, 2002).

Tem-se dado uma maior importância ao desenvolvimento de estratégias que promovam a adesão à farmacoterapia desses pacientes (ROMMERS et al., 2007; GIMENES et al., 2009; OBRELI-NETO et al., 2010). Igualmente, orientação e monitoramento contínuos devem ser realizados quando idosos participam de estudos clínicos que envolvam esquemas terapêuticos com o uso de produto investigacional, devido à maior vulnerabilidade, aumentando a probabilidade de ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento terapêutico investigacional, o que pode implicar na não adesão do idoso. Entretanto, são escassos os estudos desenvolvidos no Brasil que avaliam a taxa de adesão e identificam os fatores que interferem na aderência à farmacoterapia nos idosos (OBRELI-NETO et al., 2010).

Com relação à **escolaridade**, a maioria dos participantes de ambos os grupos informou ter o ensino fundamental incompleto, seguido do ensino fundamental completo. Apenas um participante do GI e dois do GC declararam ter realizado curso de pós-graduação completo. Isto se observa na população brasileira em geral, onde o nível de escolaridade ainda é baixo entre as populações, entre habitantes de zonas urbanas e rurais, entre os brancos e os negros e pardos, conforme relatório de observação do Conselho de Desenvolvimento Econômico e Social de 2011 (CDES, 2011).

Dados evidenciam que, 25% da população mundial estão sem assistência farmacêutica completa, isto é, não têm acesso – ou têm acesso limitado – aos

medicamentos (ROZENFELD, 2003). Estima-se que, no Brasil, 64,5 milhões de pessoas em condições de pobreza não têm como custear suas necessidades básicas e não têm acesso aos medicamentos, a não ser os da rede pública (TEIXEIRA E LEFEVRE, 2001; ROZENFELD, 2003). Essa situação pode ser um fator que motive à participação em protocolos de pesquisa clínica, devido ao acesso gratuito a um produto em investigação que poderá trazer benefícios ao problema de saúde.

Quanto à **ocupação/profissão**, a que apresentou maior predominância, em ambos os grupos, foi aposentado, seguida da ocupação “do lar”. A terceira ocupação mais predominante no GI foi a de comerciante e no GC foi a de profissional médico. Como exemplo de ocupação com menor predominância, no GI, foi de auxiliar administrativo, engenheiro civil, militar. No GC, ao contrário do GI, a menos predominante foi a ocupação de costureira, marceneiro, operador de máquina, dentre outras. A respeito dessa característica analisada, a literatura mostra que o panorama de inserção do mercado farmacêutico concentra-se nos países economicamente mais ricos e voltado às classes sociais mais abastadas. O alto custo do medicamento é o principal fator relacionado a não adesão. Pode-se perceber que um maior número de medicamentos prescritos custa mais, e se adere menos (LEITE et al., 2003). No entanto, em estudos clínicos este fator econômico poderá desaparecer, uma vez que o produto em investigação é fornecido ao participante da pesquisa, repercutindo positivamente à adesão.

Apesar do nível socioeconômico dos pacientes não ser relacionado à adesão a tratamentos de maneira consistente, como um preditor independente, nos países em desenvolvimento o baixo poder aquisitivo dos pacientes ganha relevância na adesão quando se pondera as prioridades de gastos entre os familiares, filhos, e a si próprias (WHO, 2003). Alguns fatores que têm um efeito significativo sobre a adesão são: baixo status socioeconômico, pobreza, analfabetismo, baixo nível de educação, desemprego e condição de vida instável (WHO, 2003).

O fator econômico adquire especial importância no acesso aos medicamentos por idosos. Muitos trabalhadores informais, ao envelhecer, deixam de possuir qualquer rendimento e a aposentadoria, na maior parte das vezes, reduz o poder econômico e rebaixa a condição social dos idosos que possuíam emprego formal (SILVA et al., 2009; DIAZ, 2002), o que reduz significativamente sua capacidade para comprar medicamentos. No entanto, em relação à pesquisa clínica, onde o produto investigacional é fornecido de forma gratuita, espera-se que a adesão seja alta, pois o alto custo do medicamento não se aplica

neste caso. A aceitação do tratamento está intimamente relacionada com a aceitação da própria doença e não tanto com outros fatores (LEITE E VASCONCELOS, 2003).

Referente à distribuição dos pacientes do GI e do GC quanto ao **“esquecimento de tomar o produto investigacional algum dia”**, constatou-se que três pacientes do GC registraram no diário ter se esquecido de tomar, enquanto que no GI não houve nenhum registro.

Na **associação entre os grupos estudados e “se o paciente esqueceu-se de tomar o produto investigacional algum dia”**, constatou-se que não há diferença significativa. Esses achados sugerem que diferentes motivos podem levar pacientes de pesquisa clínica a esquecerem de tomar o produto investigacional, como fatores relacionados à terapêutica, à doença ou à equipe, por exemplo, efetiva comunicação. Por outro lado, não se esquecer de tomar o medicamento sugere a adesão ao tratamento, motivada pela experiência positiva relacionada à doença e terapêutica instituída.

Quanto ao **autopreenchimento correto do diário**, cinco participantes do GI relataram não ter preenchido o diário corretamente conforme orientação inicial. A literatura acerca desse aspecto analisado mostra carência de informações. Todavia, acredita-se que a não compreensão da forma correta de preenchimento e a própria complexidade das informações a serem registradas no diário podem ser fatores contribuintes para os resultados encontrados.

Relativo à **distribuição da quantidade de comprimidos prescritos do produto investigacional**, dentro do GI e GC, observou-se que foi praticamente a mesma em ambos os grupos. Porém, no GI um paciente deveria ingerir seis comprimidos ao dia e no GC nenhum. A maior frequência em ambos os grupos foi a quantidade de um comprimido prescrito. São escassos os estudos que demonstrem alguma relação entre o número de comprimidos ingeridos e adesão, apontando à necessidade de que aspecto seja mais investigado.

Exemplo trata-se de um artigo de revisão sobre métodos de avaliação da adesão, que descreve que após os primeiros seis meses de tratamento a taxa de descontinuação da medicação aumenta consideravelmente, evidenciando que em torno de 50% dos pacientes após este prazo não fazem uso de qualquer medicação (OIGMAN et al., 2006). Em outro estudo de revisão, que buscou avaliar a adesão medicamentosa, foi evidenciado que as taxas de adesão são tipicamente mais altas em pacientes com condições agudas quando comparadas com aquelas de pacientes com problemas de saúde crônicos, principalmente quando a terapia ultrapassa os seis primeiros meses (OSTERBERG et al., 2005; SPINATO

et al., 2010). Em um terceiro estudo, demonstrou-se que a partir de 30 meses de seguimento no estudo houve um prejuízo na adesão, da mesma forma, à medida que o número total de comprimidos do estudo aumentava a adesão a estes diminuía (SILVEIRA et al., 2010).

Os resultados dessas pesquisas mostram que a cronicidade e complexidade do tratamento e ou seguimento prolongado levam a uma redução da adesão dos pacientes. Todavia, observa-se na prática diária, que parece ficar mais fácil aderir ao tratamento quando a prescrição é de um comprimido diário. Porém, pesquisadores identificaram a adesão à terapêutica prescrita como o resultado de um processo de avaliação de aceitação de seu estado enquanto doente (MILSTEIN-MOSCATI et al., 2000).

As características do regime terapêutico recomendado, principalmente seu nível de complexidade têm sido identificadas como alguns dos fatores mais claramente relacionados à adesão. Estudos têm evidenciado que o número de medicamentos, bem como o número de tratamentos tem alguma relação com a não adesão medicamentosa (ALMEIDA et al., 2007).

Para verificar a independência entre as **variáveis “idade” e “se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia”** verificou-se que, com base nos dados analisados, o esquecimento da ingestão do produto investigacional não é afetado pela idade do paciente. Porém, a literatura mostra dados que revelam que a idade pode ser um dos fatores que contribuem para a não adesão. Um aspecto a ser considerado diz respeito às perdas cognitivas e o comprometimento da memória no decorrer da senescência e na senilidade, notadamente a partir dos 60 anos de idade, fase da vida que se encontrava a maioria dos participantes desta pesquisa. No entanto, ressalta-se que há muitas variáveis que podem influenciar a adesão, e que não há consenso acerca de qual tem maior influência na adesão ao tratamento. (HAYNES et al., 2011; GIMENES et al., 2009).

A fim de se verificar a independência entre as variáveis **“escolaridade” e “se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia”**, verificou-se que, com base nos dados analisados, o esquecimento da ingestão do produto investigacional é afetado pela escolaridade. A baixa escolaridade pode dificultar a aprendizagem, pois, à medida que aumenta a complexidade do esquema terapêutico do produto em investigação, o paciente necessita de habilidades cognitivas mais complexas para compreendê-lo, evitando assim, a ocorrência de possíveis eventos adversos, morbidades e aumento dos custos com o tratamento.

A mediana da **adesão ao tratamento** entre os indivíduos do GI foi de 93,00 (intervalo interquartilico = 83,00 - 100,00) e no GC foi de 93,00 (intervalo interquartilico = 81,50 - 98,00). A mediana se manteve a mesma, porém houve variação do intervalo interquartilico em ambos os grupos. No entanto, não se observa diferença significativa entre os grupos ($p=0,440$). Segundo literatura consultada, ainda não há consenso acerca do padrão que constitui a taxa de adesão adequada para o tratamento de doenças crônicas, por exemplo (FOZ et al., 2011). Tanto quanto é do conhecimento, não existe, até ao momento, qualquer estudo que indique a adesão em mediana.

Existe escassez de dados de índices de adesão no Brasil e no mundo. É muito difícil identificar a não adesão, assim como quantificá-la. O valor encontrado pode variar de zero a 100% em pacientes que usam tanto produto investigacional prescrito, quanto outros por conta própria (FOZ et al., 2011). No que se refere à adesão ao uso do produto investigacional em ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas de adesão variam de 40% a 90%. Quanto à adesão ao tratamento regular prescrito, dados indicam que é de 50%, com valores variando de zero a 100% (HAYNES et al., 2011).

Atualmente, a avaliação da adesão dos participantes, que geralmente é uma atribuição do enfermeiro, torna-se fundamental nas pesquisas clínicas. Essa avaliação tem sido realizada de diversas formas, por exemplo, pela contagem de comprimidos ou também por dispositivos eletrônicos que marcam quando os frascos são abertos (GRANGER et al., 2005; OSTERBERG E BLASCHKE, 2005).

A adesão, como um dos critérios do uso de medicamentos e do cuidado de saúde como um todo, é afetada ou direcionada pelo meio social e cultural em que acontece. A influência social sobre o fenômeno é bastante citada, principalmente estratificando os dados por faixa salarial e escolaridade (KIDD E ALTMAN, 2000). As variáveis socioeconômicas e de hábitos tiveram maior força de associação com o nível de aderência do que as relacionadas com a doença ou com o tratamento (DALLA et al., 2009). Quando realizada a **associação dos grupos estudados entre adesão e idade**, não se observa diferença significativa. Uma revisão de literatura verificou que, de 36 estudos que relacionavam idade e adesão, em apenas seis esta era menor em idosos, enquanto 30 não demonstravam tal relação. Assim, idade não tem sido consistentemente correlacionada à adesão. Parece bem estabelecido que homens e mulheres não diferem sistematicamente em seguir recomendações médicas (COSTA et al., 1998; WHO, 2003).

Quando realizada a associação dos grupos estudados **entre adesão e escolaridade**, não se observa diferença significativa ($p=0,461$). A influência social sobre a adesão é

bastante citada, principalmente estratificando os dados por faixa salarial e escolaridade (DELGADO E LIMA, 2001). Desta forma, este aspecto analisado também é de fundamental importância para avaliação da adesão de participantes de estudos clínicos, apesar de não ter sido evidenciado significância neste estudo.

O fenômeno da adesão tem sido difícil de estudar, porque muitas são as variáveis envolvidas, além de não serem facilmente mensuráveis. Melhorá-la significa aumentar a segurança do paciente, pois quando este não adere adequadamente, o risco de consequências, como óbito e agravamento do seu estado de saúde, estão aumentados. A interpretação de estudos clínicos pode também ser prejudicada por falhas na adesão (VALLE et al., 2001). Essas falhas podem ameaçar a precisão de estudos destinados à mensuração da efetividade de um novo fármaco ou tratamento, que se baseia na suposição de que os pacientes têm seguido as condições de administração (ALMEIDA et al., 2007).

Cada método de aferição apresenta limites e vantagens. Em relação à acurácia, o monitoramento eletrônico é considerado o de melhor desempenho, seguido pela contagem manual e os questionários. Porém, este método é pouco utilizado em estudos brasileiros, visto que ainda são limitados os sistemas de informatização de dispensação de medicamentos em âmbito ambulatorial (BRITO et al., 2006).

Contudo, observa-se que métodos combinados, como orientação detalhada, uso do diário e contato telefônico, para avaliar o efeito na adesão de voluntários participantes de tratamento experimental em ensaios clínicos randomizados, podem ser utilizados para verificar e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento com produto investigacional. Poucos estudos, porém, tem trabalhado com medidas compostas. Em um estudo, investigou-se o desempenho de uma medida de adesão ao tratamento da AIDS composta por monitoramento eletrônico de comprimidos, contagem manual e questionário comparando a carga viral. Observou-se que a medida de adesão era subestimada pelo monitoramento eletrônico e sobrestimada pela contagem manual e pelo questionário, e que a medida composta foi a que apresentou a maior associação com a carga viral (LIU et al., 2001).

O método de orientação detalhada é um dos que apresenta melhores resultados, pois certas atitudes do profissional de saúde como, linguagem, tempo dispensado para a consulta, atendimento acolhedor, respeito com as verbalizações e questionamentos dos pacientes e motivação para o cumprimento da terapia são fatores que interferem em uma melhor adesão (MILSTEIN-MOSCATI et al., 2000), e essas ações têm uma aplicação mais acessível e de menor custo. Apesar da proximidade com as pessoas, frequentemente deixa-

se de abordar questões decisivas para adesão, como, expectativa da pessoa sobre aquele tratamento, efeitos e efeitos colaterais (“efeitos palpáveis”). Fatores como a própria expectativa de vida, e de que tipo de vida está se falando, não raro, não são mencionados. Os benefícios do tratamento proposto nem sempre ficam claros para as pessoas, bem como a corresponsabilidade destas sobre os resultados (DALLA et al., 2009).

Com relação ao uso de um diário, observa-se que há limitações neste método, pois o paciente pode anotar de forma errônea e não verdadeiras as informações ou até mesmo não anotá-las. O participante de pesquisa pode perder o diário e as informações que eram pertinentes serem descartadas.

O contato telefônico após 15 dias do início do tratamento também é forma efetiva de verificar a adesão, pois neste estudo o GI teve uma melhor adesão ao produto investigacional em relação ao GC. No entanto, falta determinar com qual frequência essas ligações devem ser realizadas para que se tenha um melhor efeito dessa estratégia empregada.

Na presente pesquisa, apontam-se **limitações** a seguir enumeradas, as quais devem ser consideradas no delineamento de estudos futuros.

1) A não verificação da faixa salarial dos participantes do estudo, pois somente com o dado da profissão/ocupação não é possível inferir o quanto a pessoa recebe de remuneração. Com este dado seria possível relacionar a adesão com o perfil econômico.

2) O não registro no "diário de medicação" do (s) motivo (s) pelo (s) qual (is) o paciente não tomou o produto em investigação.

3) Tamanho da amostra pequena, não podendo se fazer generalizações, apesar de ser um ensaio clínico randomizado, que é considerado um dos melhores métodos para se investigar estudos de intervenção e tratamento.

4) Por fim, a inclusão de participantes de pesquisa clínica exclusivamente da área da cardiologia não permite que este estudo seja generalizado para outras áreas.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

O estudo da eficácia do monitoramento contínuo na adesão de participantes de protocolos de pesquisa clínica permite inferir que os resultados foram positivos.

Inicialmente, descrever as características dos participantes de tratamento experimental quanto a variáveis sociodemográficas permitiu conhecer seu perfil, aspecto relevante, visto que são poucos os estudos que apresentam esses resultados. Tê-los, contribui para que sejam traçadas estratégias e ações para melhoria de adesão nesse grupo.

Referente à hipótese testada na investigação, de que a adesão de voluntários submetidos a tratamento com produto investigacional apresentariam melhores resultados quando monitorados continuamente por meio de contato telefônico quinzenal, autopreenchimento de um diário de informações para avaliação e contagem de unidades de medicamentos retornados, foi confirmada. Apesar do nível de adesão em ambos os grupos terem sido equivalentes, por apresentar a mesma mediana, quando se avalia os métodos separadamente, verifica-se que foi efetiva, pois os participantes do grupo intervenção apresentaram melhores resultados sobre o uso do produto investigacional em relação ao grupo controle. No entanto, como todos os métodos apresentaram alguma limitação, é imprescindível o aprimoramento dos métodos empregados de forma isolada, para que, em conjunto, apresentem maior eficácia.

Um dos maiores desafios dos profissionais de saúde é controlar a adesão, pois não fazê-la traz consequências muitas vezes sérias para o tratamento do paciente, o que poderá repercutir na fase pós-comercialização do medicamento. Métodos de verificação de adesão são essenciais e precisam ser colocados em prática. O paciente deve ser o foco desse processo, considerando-se aspectos multifatoriais que influenciam a adesão ao tratamento.

Nesse sentido, esse estudo permite apresentar **reflexões e recomendações** consideradas essenciais para o aperfeiçoamento de métodos investigados, que poderá repercutir na melhoria da adesão do paciente que participa de protocolos de pesquisa clínica.

- Individualizar as intervenções para melhorar a adesão, pois cada paciente tem suas necessidades. Uma intervenção pode trazer melhores resultados quando for aplicada em um determinado paciente.

- Avaliar regularmente a motivação do participante em pesquisa clínica, e o aparecimento de fatores que possam influenciar negativamente, visto que os protocolos têm um acompanhamento por longo período de tempo.
- Acompanhar o processo de adesão ao regime terapêutico, que deve ser dinâmico.
- Envolver a família, as organizações de doentes e a comunidade em geral, segmentos fundamentais na melhoria da adesão.
- Realizar uma abordagem multidisciplinar, pois cada profissional pode agir de acordo com sua competência para uma melhor adesão.
- Capacitar toda a equipe de saúde para reconhecimento de fatores que levam a não adesão.
- Ensinar o paciente sobre sua doença, tratamento e a importância de aderir ao regime terapêutico, possíveis efeitos secundários e estratégias para lidar com eles.
- Traçar e aplicar estratégias que ajudem o paciente a não se esquecer de ingerir o produto investigacional, como anotação do (s) horário (s) detalhado (s), ajuste do horário da ingestão do medicamento de acordo com a sua preferência, registro do motivo do esquecimento.
- Encorajar o paciente a participar de grupos e/ou reuniões periódicas para que possa verbalizar sobre suas dúvidas, anseios, medos, dentre outros sentimentos.
- Aplicar métodos de adesão voltados à população idosa, devido ao aumento de doenças crônicas e envelhecimento progressivo da população que têm influência na adesão nesse estrato populacional participante de pesquisa clínica.
- Integrar a temática de adesão e segurança do paciente nos currículos dos cursos de todos os profissionais de saúde.

Por fim, com essa pesquisa, pode-se atribuir a melhoria da adesão dos voluntários pelos métodos testados, como também indica que não existe uma única estratégia eficaz para todas as pessoas. Os profissionais de saúde necessitam de qualificação para aprimorar as intervenções ao nível da adesão.

Há grande necessidade de novas pesquisas na perspectiva da abordagem do tema em pauta, para se testar os efeitos de estratégias para melhoria da adesão sobre desfechos clínicos, visto que são limitados os dados que sejam exclusivos de adesão a protocolos de pesquisa clínica. Novos ensaios clínicos irão conferir mais consistência às evidências encontradas, sobre medidas para quantificar a adesão à terapêutica com produto investigacional de participantes voluntários em estudos randomizados. Esta pesquisa é apenas o início para a realização de outros estudos, visando à melhoria contínua da qualidade neste contexto de cuidados de saúde, na perspectiva da segurança de medicamentos e dos pacientes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H. O.; VERSIANI, E. R.; DIAS, A. R.; NOVAES, M. R. C. G.; TRINDADE, E. M. V. Adesão a tratamentos entre idosos. **Com. Ciências Saúde**, v. 18, n. 1, p. 57-67, 2007.

ALVES, E. M. O.; TUBINO, P. Conflito de interesses em pesquisa clínica. **Acta Cir Bras**, v. 22, n. 5, p. 412-5 set./out. 2007.

_____. Ética na pesquisa em seres humanos. **Rev Med Fameplac**, v. 1, p. 25-36, 2006.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bioequivalência: histórico**. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/historico.htm>>. Acesso em: 08 mai. 2013.

_____. **Considerações e definições para Pesquisa Clínica**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 23 mar. 2013.

BLOCK, K. V.; MELO, N. A.; NOGUEIRA, A. R. Prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em hipertensos resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão. **Cad Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2979-84, dez. 2008.

BORGES, C. C.; JAPUR, M. Sobre a (não) adesão ao tratamento: ampliando sentidos do autocuidado. **Texto Contexto Enferm**, v. 17, n. 1, p. 64-71, jan./mar. 2008.

BRITO, A. M.; SZWARCOWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS: Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 2, p. 86-92, 2006.

CASTRO, R. A.; ALITI, G. B.; LINHARES, J. C.; RABELO, E. R. Adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em um hospital universitário. **Rev Gaúcha Enferm**, v. 31, n. 2, p. 225-31, jun. 2010.

CDES – Conselho de Desenvolvimento Econômico e Social. As desigualdades da escolarização no Brasil. Brasília: Presidência da República, 2011. Disponível em: <<http://www.cdes.gov.br>>. Acesso em 20 fev. 2013.

CERETTA, L. B.; SCHWALM, M.T.; VIEIRA, I. B. B.; MACEDO, S.; CERERRA, R.A. Adesão do diabético ao tratamento farmacológico. **61º Congresso Brasileiro de Enfermagem**. Disponível em: <http://www.abeneventos.com.br/anais_61cben/files/indices.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2013.

COLOMBRINI, M. R. C.; LOPES, M. H. B. M.; FIGUEIREDO, R. M. Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 40, n. 4, p. 576-81, dez. 2006.
Cramer, J. Relationship between medication compliance and medical outcomes. *Am J Health Syst Pharm*, v. 52, supl. 3, p. 27-9, 1995.

IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf>. Acesso em 10 mar. 2013

CNS - CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Resolução 196/96**. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/resolucoes_reso196.doc>. Acesso em 08 mai. 2013.

CNS - CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Resolução 466/12**. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html>. Acesso em 09 de jul. 2013.

CONSORT. **Welcome to the CONSORT Statement Website**. Disponível em: <<http://www.consort-statement.org>>. Acesso em 23 mai. 2013.

COSTA, J. S. D., et al. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 409-1, abr./jun. 1998.

CRAMER, J. Relationship between medication compliance and medical outcomes. *Am J Health Syst Pharm*, v. 52, supl. 3, p. 27-9, 1995.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012.

DALLA, M. D. B.; STEIN, A. T.; CASTRO FILHO, E. D.; LOPES, A. C.; MELO, N. R.; VIRMOND, M. C. L. **Aderência a Tratamento Medicamentoso**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 24 jul. 2009.

DELGADO, A. B.; LIMA, M. L. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão ao tratamento. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 2, n. 2, p. 81-100, nov. 2001.

DIAZ, R.B. **Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão global**. São Paulo: Atheneu, 2002.

DOWELL, J.; HUDSON, H. A qualitative study of medication-taking behaviour in primary care. **Family Practice**, v. 14, n. 5, p. 369-75, may. 1997.

EKMAN, I., et al. Adherence and perception of medication in patients with chronic heart failure during a five-year randomised trial. **Patient Educ Couns**, v. 61, n. 3, p. 348-53, jun. 2006.

EMA – European Medicines Agency. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu>> Acesso em 02 mar. 2013.

ESCOSTEGUY, C. C. Tópicos metodológicos e estatístico em ensaios clínicos controlados randomizados. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, n. 2, p. 139-48, fev. 1999.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. *Epidemiologia Clínica*. 4. ed. Porto Alegre: Arned, 2006.

FOULON, V. P.; SCHOFFSKI, P.; WOLTER, P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*, v. 66, n. 2, p. 85-96, 2011.
FOZ, A. M.; FERREIRA JR, S. B.; PONCHIO, J.; GONÇALVES, R. P.; PANNUTI, C. M. Delineamento de ensaios clínicos em pesquisas odontológicas. *Braz J Periodontol*, v. 21, n. 4, p. 46-54, Dez. 2011.

FREITAS, C. B. D.; HOSSNE, W. S. **Investigação científica na área médica**. São Paulo: Manole; 2001.

GIMENES, H. T.; ZANETTI, M. L.; HAAS, V. J. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. *Rev Latino-am Enfermagem*, v. 17, n. 1, p. 46-51, jan./fev. 2009.

GIROTTO, E.; ANDRADE, S. M.; CABRERA, M. A. S.; MATSUO, T. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico da hipertensão arterial e fatores associados na atenção primária. *Ciênc Saúde Coletiva*, v. 15, n. 5, p. 1845-53, set./out. 2011.

GIVEN, B. A.; SPOELSTRA, S. L.; GRANT, M. The challeges of oral agents as antineoplastic treatments. *Seminars in Oncology Nursing*, v. 27, n. 2, p. 93-103, may. 2011.

GLICKMAN, S. W.; et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009;360:816-23.

GRANGER, B. B.; SWEDBERG, K.; EKMAN, I.; GRANGER, C. B.; OLOFSSON, B.; MCMURRAY, J. J. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*, v. 366, n. 9502, p. 2005-11, dec. 2005.

HANSHKOV, V. **Pesquisa clínica no Brasil e responsabilidade ética: Um estudo das normas à luz da Bioética**. Disponível em: <http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=2616>. Acesso em 08 mai. 2013.

HAYNES, R. B.; ACKLOO, E.; SAHOTA, N.; MCDONALD, H. P.; YAO, X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Syst Rev*, v. 9, n. 3, p. 1-43, apr. 2011.

HELENA, E. T. S.; NEMES, M. I. B.; NETO, J. E. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev. Saúde Pública*, v. 42, n. 4, p. 764-7, ago. 2008.

HLAVATY, L. E.; BROWN, M. M.; JASON, L. A. The effect of homework compliance on treatment outcomes for participants with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Rehabil Psychol*, v. 56, n. 3, p. 212-8, aug. 2011.

HO, P. M.; BRYSON, C. L.; RUMSFELD, J. S. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. **Circulation**, v. 119, n. 23, p. 3028-33, jun. 2009.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

ICDF – Instituto de Cardiologia do Distrito Federal. Disponível em: <www.icdf.org.br>. Acesso em 12 abr. 2013.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil**. 2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/default.shtm>. Acesso em: 10 mai. 2013.

INTERFARMA - Associação das Indústrias Farmacêuticas de Pesquisa. **Inovação e Pesquisa Clínica no Brasil**. Edições Especiais Saúde, v II. São Paulo, 2010.

JARDIM, P. C. B. V.; JARDIM, T. S. V. Modelos de estudos de adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens**, vol. 13, n. 1, p. 26-9. jan. 2006.

KIDD, K. E.; ALTMAN, D. G. Adherence in social context. **Control Clin Trials**, v. 21, n. 5, p. 184-7, oct. 2000.

KRIPALANI, S.; YAO, X.; HAYNES, B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 6, p. 540-9, mar. 2007.

LARANJEIRA, L. N.; MARCILIO, C. S.; GUIMARÃES, H. P.; AVEZUM, A. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 2, p. 121-3, 2007.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775-82, jul. 2003.

LIU, H.; GOLIN, C. E.; MILLER, L. G.; HAYS, R. D.; BECK, C. K.; Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to HIV Protease Inhibitors. **Ann Intern Med**, v. 134, p. 968-77, 2001.

LOUSANA, G.; ACCETURI, C. **Pesquisa Clínica no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.

LUSTOSA, M. A.; ALCAIRES, J.; COSTA, J. C. Adesão do paciente ao tratamento no Hospital Geral. **Rev. SBPH**, vol. 14, n. 2, p. 27-49, jul./dez. 2005.

MACHADO, C. A. Adesão ao tratamento – Tema cada vez mais atual. **Rev. Bras Hipertens**, vol. 15, n. 4, p. 220-1, ago. 2008.

MACHADO, M. M. P. **Adesão ao regime terapêutico: representação das pessoas com IRC sobre o contributo dos enfermeiros**. Dissertação (Mestrado em Educação) - Universidade do Minho, Braga, 2009.

MAJUMDAR, S. R.; et al. Better outcomes for patients treated at hospitals that participate in clinical trials. **Arch Intern Med**, v. 168, n. 6, p. 657-62, mar. 2008.

MALDANER, C. R.; BEUTER, M.; BRONDANI, C. M.; BUDÓ, M. L. D.; PAULETTO, M. R. Fatores que influenciam na adesão ao tratamento na doença crônica: o doente em terapia hemodialítica. **Rev Gaúcha Enferm**, v. 29, n. 4, p. 647-53, set. 2008.

MARANDOLA, W.; PEREIRA, M. F. T.; CASTALDELI, F. F.; FALCI, M. A pesquisa clínica como caminho para o desenvolvimento do medicamento inovador: experiência de uma empresa nacional. **Anais do XXIII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica**, 2004.

MARCUS, C. L., et al. Randomized, double-blind clinical trial of two different modes of positive airway pressure therapy on adherence and efficacy in children. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 8, n. 1, p. 37-42, feb. 2012.

MARZOCHI, K. B. F. **Pesquisa clínica ampliada: conceito e prática**. Disponível em: <<http://fiocruz.br/pesquisaclinica/media/Pesquisa%20clinica%20Ampliada%20-%20Keyla.pdf>>. Acesso em: 06 jan. 2013.

MELLO FILHO, J. **Grupo e corpo: psicoterapia de grupo com pacientes somáticos**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

MILSTEIN-MOSCATI, I.; PERSANO, S.; CASTRO, L. L. C. **Fundamentos de farmacoe epidemiologia**. 1. ed. Salvador: AG Editora, 2000.

MINAYO, M. C. S. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. São Paulo: HUCITEC, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução nº 196 de 10 de dezembro de 1996: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília: MS, 1996.

_____. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos. Informes Técnicos Institucionais. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p. 436-9, 2001.

_____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Rede Nacional de Pesquisa Clínica**. Brasília: MS, 2010.

MIYAOKA, T. M.; CESAR, M. B.; LARANJEIRA, L. N.; GUIMARÃES, H. P.; AVEZUM, A. Hospitais envolvidos em pesquisa clínica oferecem melhores resultados aos seus pacientes? **Rev Bras Hipertens**, v. 15, n. 4, p. 225-7, out./dez. 2008.

MV – Sistema de Gestão em Saúde. Relatório de Origens de Atendimento no ano de 2012. Acesso em: 22 mai. 2013.

MYERS, L.B.; MIDENCE, K. **Adherence to treatment in medical conditions**. Harwood Academic Publishes: 1998.

NISHIOKA, S. Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil: Passado, Presente e Futuro. **Prática Hospitalar**, ano VIII, n. 48, nov./dez. 2006.

NISHIOKA, A. S.; SÁ, P. F. G. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 1, p. 60-2, jan./fev. 2006.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande – SP, Brasil. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 31, n. 3, p. 229-33, ago. 2010.

OIGMAN, W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 30-4, 2006.

OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Entendendo ensaios clínicos randomizados. **Bras. J. Video-Sur**, v. 3, n. 4, p. 176-80, oct./dec. 2010.

OLIVEIRA, B. M.; VIANA, M. B.; ARRUDA, M. B.; YBARRA, M. I.; ROMANHA, A. J. Avaliação da adesão ao tratamento através de questionários: estudo prospectivo de 73 crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda. **J Pediatr**, v. 81, n. 3, p. 245-50, mai./jun. 2005.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais: Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**. Brasília: OPS, 2005.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **N Engl Med**, v. 353, n. 5, p. 487-97, aug. 2005.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

_____. **Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

QUENTAL, C.; SALLES, F. S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Rev Bras Epidemiol**, v. 9, n. 4, p. 408-24, dez. 2006.

ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. **Ensaios Clínicos**. Disponível em: <<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>>. Acesso em: 16 mai. 2013.

REINERS, A. A. O.; AZEVEDO, R. C. S.; VIEIRA, M. A.; ARRUDA, A. L. G. Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, suppl. 2, p. 2299-2306, mai. 2008.

ROMMERS, M. K.; TEEPE-TWISS, I. M.; GUCHELAAR, H. J. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 16, n. 10, p. 1129-35, oct. 2007.

RPS - ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **From compliance to concordance: towards shared goals in medicine taking**. London: RPS, 2006.

ROZENFELD, S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. **Cad Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 717-24, mai./jun. 2003.

SANTA HELENA, E. T. **Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes com hipertensão arterial em unidades de saúde da família em Blumenau, SC**. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2007.

SANTOS, Z. M. S.; FROTA, M. A.; CRUZ, D. M.; HOLANDA, S. D. O. Adesão do cliente hipertenso ao tratamento: análise com abordagem interdisciplinar. **Texto e contexto – enferm**, v. 14, n. 3, p. 332-40, jul./set. 2005.

SCHOREDER, K.; FAHEY, T.; EBRAHIM, S. Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? **Arch Intern Med**, v. 164, n. 7, p. 722-32, Apr. 2004.

SCIANNI, A.; SALMELA, L. F. T.; ADA, L. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. **Rev Bras Fisioter**, v. 16, n. 1, p. 40-5, jan./feb. 2012.

SEGRE, M.; COHEN, C. **Bioética**. 2. ed. São Paulo: EDUSP, 1999.

SILVA, M. C. F., et al. Risk-factors for non-adherence to antirretroviral therapy. **Rev. Inst. Med. trop**, v. 51, n. 3, p. 135-9, may./jun. 2009.

SILVEIRA, L. C .J.; SOUZA, E. N.; GOLDMEIER, S.; SILVA, A. F.; RABELO, E. R. Adesão às consultas e ao tratamento medicamentoso de pacientes em ensaios clínicos randomizados da indústria. **Rev. Gaúcha Enferm**, vol. 31, n. 3, p. 423-27, set. 2010.

SILVEIRA, L. M. C.; RIBEIRO, V. M. B. Grupo de adesão ao tratamento: espaço de “ensinagem” para profissionais de saúde e paciente. **Interface**, v. 9, n. 16, p. 91-104, fev. 2005.

SILVESTRE-BUSTO, C., et al. Multi-centre study of childrens's adherence to antibiotic treatment in primary care. **Aten Primaria**, v. 27, n. 8; p. 554-8, may. 2001.

SPIPKER, B. A. The drug discovery, development and approval process. New Drug Approvals. Washington, **PhARMA**. 2001.

SPINATO, I. L.; MONTEIRO, L. Z.; SANTOS, Z. M. S. A. Adesão da pessoa hipertensa ao exercício físico – uma proposta educativa em saúde. **Texto e contexto – enferm**, v. 19, n. 2, p. 256-64, abri./jun. 2010.

TEIXEIRA, J. J. V.; LEFÉVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Rev Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 207-13, abr. 2001.

TELLES-CORREIA, D.; BARBOSA, A. MEGA, I.; BARROSO, E.; MONTEIRO, E. Adesão nos doentes transplantados. *Acta Med. Port*, v. 20, p. 73-85, 2007.

THIERS, F.; SINSKEY, A. J.; BERNDT, E. R. Trends in the globalization of clinical trials. **Nat Rev Drug Discov**, vol. 7, p. 13-4, jan. 2008.

Third General Report on the Activities of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016809.pdf> Acesso em 02 mai. 2013.

VALLE, E. A.; VIEGAS, E. C.; CASTRO, C. A. C.; TOLEDO JR., A. C. A adesão ao tratamento. **Rev Bras Clín Ter**, v. 26, n. 3, p. 83-6, 2001.

VERMEIRE, E.; HEARNshaw, H.; VAN ROYEN, P.; DENEKENS, J. Patient adherence to treatment: three decades of research. a comprehensive review. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 26, n. 5, p. 331-45, out. 2001.

VIANNA, C. O.; OPITZ, S. P.; MIASSO, A. I.; LINHARES, J. C.; CASSIANI, S. H. B. Segurança do paciente hospitalizado: avaliação do grau de conhecimento sobre a terapêutica medicamentosa. **Esc Anna Nery R Enferm**, v. 8, n. 2, p. 235-42, ago. 2004.

VIEIRA, S.; HOSSNE, W. S. **Experimentação com seres humanos**. São Paulo: Moderna, 1987.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 9, n. 2, p. 363-74, abr./jun. 2004.

WHO - World Health Organization. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>>. Acesso em 23 abr. 2013

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

AVEZUM, A.; CAVALCANTI, A. B.; FARSKY, O. S.; KNOBEL, M. Transferindo as evidências da pesquisa clínica para a prática cardiológica. **Rev Ass Med Brasil**, v. 47, n. 2, p. 165-8, abr./jun. 2001.

BUSNELLO, F. M.; BODANESE, L. C.; PELLANDA, L. C.; SANTOS, Z. E. A. Intervenção nutricional e o impacto na adesão ao tratamento em pacientes com síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 3, p. 217-224, set. 2011.

BRAND, F. N.; SMITH, R. T.; BRAND, P. A. Effect of economic barriers to medical care on patient's noncompliance. **Public Health Reports**, v. 92, n. 1, p. 72-8, jan./feb. 1977.

CARVALHO, C. V.; DUARTE, D. B.; MERCHÁN-HAMMAN, E.; BICUDO, E.; LAGUARDIA, J. Determinantes da aderência à terapia antirretroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. **Cad Saúde Pública**, v. 19, n. 2, p. 593-604, mar./abr. 2003.

DAINESI, S. M. Como fazer valer a máxima da ética médica: *Primum non nocere* ao oferecer continuidade de tratamento com drogas experimentais a pacientes de pesquisa clínica? **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 55, n. 3, p. 237-8, 2009.

MARI, J. J.; ZAGO, M. A. **O Brasil no cenário científico**. Tendência/Debates. Folha de S. Paulo: 31 mai. 2002.

NACKERS, F.; et al. Adherence to self-administered tuberculosis treatment in a high HIV-prevalence setting: a cross-sectional survey in homa bay, Kenya. **PLoS ONE**, v. 7, issue, 3, p. 1, mar. 2012.

PESSOA, J. H. L.; BALIKJAN, P.; FRITTELLA, S.; NASCIMENTO, R. RIBEIRO, L. Não-adesão à prescrição após atendimento em pronto-socorro pediátrico. **Rev. Paul. Pediatr**, v. 14, n. 2, p. 73-7, jun. 1996.

PITTA, G. B. B.; ROQUE, F. P.; PITTA, M. R. O sexteto mágico da pesquisa clínica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 113-5, abr./jun. 2009.

SCHEDLBAUER, A.; DAVIES, P.; FAHEY, T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 17, n. 3, p. mar. 2010.

SCHROEDER, D. Obrigações pós-pesquisa. RECIIS - **Rev Eletr Comum Inform Inov Saúde**, v. 2, sup. 1, p. 66-77, dez. 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eficácia do Monitoramento Contínuo na Adesão de Voluntários a Produto Investigacional em Ensaios Clínicos Randomizados

Você está sendo convidado a participar da pesquisa identificada acima, considerando sua participação em um protocolo de pesquisa clínica conduzido no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal e faz uso de medicamento em investigação.

Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é avaliar se o contato telefônico semanal e o preenchimento de um diário pelo paciente melhora a adesão ao medicamento em investigação do estudo o qual você está participando. Este estudo ocorrerá no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal. Os dados a serem coletados são muito importantes, pois permitirá desenvolver formas para se ter uma melhor aderência ao produto em investigação.

Durante a coleta de dados não haverá nenhuma modificação em relação ao tratamento que estará recebendo. Se você concordar em participar deste estudo, estará autorizando tão somente que informações sobre sua adesão durante sua participação no protocolo de pesquisa sejam registradas e analisadas por pesquisadores. Todas as informações obtidas serão mantidas de forma absolutamente confidencial, o que significa que seu nome não estará presente, seja por ocasião das análises, ou por ocasião de eventuais publicações dos resultados.

Quais as minhas responsabilidades e direitos?

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais ou finais desta pesquisa. Você não será submetido a nenhum exame ou medicamentos adicionais que não sejam os que o seu médico assistente indicou ou pretende indicar para o seu tratamento. Somente será solicitada a autorização para contatá-lo (a) por telefone por quatro semanas para saber detalhes sobre sua saúde.

As minhas informações serão confidenciais?

Todas as suas informações obtidas serão mantidas confidencialmente. Os dados serão armazenados e analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; seu nome não aparecerá em nenhuma publicação, preservando sua privacidade.

Riscos ao participante do estudo

Neste estudo não haverá risco para o paciente, uma vez que somente serão coletados dados referentes à adesão de um produto em investigação que já está sendo ingerido por você.

Custos e pagamento ao participante do estudo

Não haverá nenhum custo por sua participação neste estudo, e também não haverá nenhuma forma de pagamento por sua participação, que é totalmente voluntária.

Caso você se recuse a participar do estudo, nada irá alterar o seu tratamento e seu médico continuará cuidando de você do mesmo modo.

Se você aceitar o convite para participar deste estudo, é importante que você tenha lido e entendido este termo de consentimento, e que todas as suas dúvidas tenham sido esclarecidas.

Se você mudar de ideia e quiser retirar sua autorização a qualquer momento, sem que haja necessidade de qualquer justificativa para tal, sua decisão não afetará o seu tratamento.

Caso você necessite de qualquer informação adicional a respeito do estudo você pode contatar a En^{fa}. Márcia Ferrer Machado Laureano, Endereço: Estrada Parque Contorno do Bosque, S/N. Cruzeiro Novo. Brasília/DF. **Telefone** (61) 3403-5442 ou 9217-6662. Este estudo está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IC/DF e caso você tenha alguma dúvida a respeito de seus direitos como participante entre em contato com este Comitê através do telefone (61) 3403-5552.

Consentimento:

Ao dar meu consentimento através da minha assinatura neste documento, eu afirmo que compreendi e me foi esclarecido satisfatoriamente todas as minhas dúvidas. Assim sendo, concordo voluntariamente em participar do estudo.

Compreendo que este termo de consentimento será assinado em duas vias de igual teor, sendo que uma será arquivada junto aos meus registros médicos e que outra me será entregue.

Nome do participante

Assinatura do participante

/ /

Data

Nome da testemunha (se necessário)

Assinatura da testemunha

/ /

Data

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

/ /

Data

APÊNDICE B – *Check-list* dos Critérios de Inclusão/Exclusão**CHECK-LIST DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO**

Data Nascimento: _____

Sexo: _____

Critérios de inclusão

- Participante de algum protocolo de pesquisa clínica da Instituição
- Faz uso de produto investigacional
- 18 anos de idade ou mais
- Alfabetizado
- Aceita participar da pesquisa
- Assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Critérios de exclusão

- Não atendeu algum critério de inclusão
- Não aceitou participar da pesquisa

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE C – Ficha Cadastral

FICHA CADASTRAL

Data Nascimento: _____ Idade: _____

Data randomização no estudo: _____

Número da randomização: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Telefone (s) para contato: _____

Horário de preferência para contato telefônico: _____

Endereço: _____

Escolaridade: _____

 ensino fundamental incompleto ensino fundamental completo ensino médio incompleto ensino médio completo ensino superior incompleto ensino superior completo pós-graduação incompleta pós-graduação completa

Profissão: _____

 desempregado

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE D – Formulário Ligação Quinzenal Grupo Intervenção

FORMULÁRIO LIGAÇÃO QUINZENAL GRUPO INTERVENÇÃO

Número de randomização: _____ Estudo: _____

Data contato: _____ Horário: _____

ORIENTAÇÃO DADA AO PACIENTE NO 1º DIA DO ESTUDO:

- Você tomará comprimidos do produto investigacional.....vez por dia;
- Preferencialmente tome o produto investigacional no mesmo horário e todos os dias;
- Mantenha o produto investigacional num lugar de fácil acesso, onde você possa ver o frasco e não se esqueça de tomar;
- Não esquecer de preencher o diário todos os dias.

DIA LIGAÇÃO:

- Bom dia Sr(a).....
- Aqui é odo Instituto de Cardiologia
- Como tem passado?
- O senhor tem alguns minutos para conversarmos sobre o produto investigacional?

a) Se a resposta for NÃO:

- Me informe qual o horário e dia que posso retornar a ligação.

b) Se a resposta for SIM:

- Siga para a próxima pergunta
- Posso lhe fazer algumas perguntas sobre o produto investigacional?
- () sim () não
- Nessa semana, o senhor esqueceu-se de tomar algum dia o produto investigacional?
- () sim () não

a) se a resposta for SIM:

- Quantos dias o senhor esqueceu-se de tomar o produto investigacional?

b) se a resposta for NÃO:

- Siga para a próxima pergunta
- Quantos comprimidos você está tomando por dia?
- Quantas vezes por dia você está tomando o produto investigacional?

- O senhor está preenchendo o diário todos os dias?

() sim () não

INÍCIO DAS ORIENTAÇÕES E FINALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO:

- Agradeço pelas respostas e agora vou lhe dar algumas orientações sobre o produto investigacional, ok?

() sim () não

- Você tomará comprimidosvez por dia;
- Preferencialmente tome o produto investigacional no mesmo horário e todos os dias;
- Mantenha o produto investigacional num lugar de fácil acesso, onde você possa ver o frasco de medicação e não se esqueça de tomar;
- Lembre-se de trazer o frasco do produto investigacional na visita do estudo, agendada para o dia
- Não esquecer de preencher e trazer o diário na próxima consulta.

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE E – Formulário Ligação Quinzenal Grupo Controle

FORMULÁRIO LIGAÇÃO QUINZENAL GRUPO CONTROLE

Número de randomização: _____ Estudo: _____

Data contato: _____ Horário: _____

ORIENTAÇÃO DADA AO PACIENTE NO 1º DIA DO ESTUDO:

- Você tomará comprimidos do produto investigacionalvez por dia no mesmo horário;

DIA LIGAÇÃO:

- Bom dia Sr.....

- Aqui é odo Instituto de Cardiologia

- Como tem passado?

- O senhor tem alguns minutos para conversarmos sobre o produto investigacional?

a) Se a resposta for NÃO:

- Me informe qual o horário e dia que posso retornar a ligação.

b) Se a resposta for SIM:

- Siga para a próxima pergunta

- Posso lhe fazer algumas perguntas sobre o produto investigacional?

() sim () não

- Nessa semana, o senhor esqueceu de tomar algum dia o produto investigacional?

() sim () não

a) se a resposta for SIM:

- Quantos dias o senhor esqueceu de tomar o produto investigacional?

FINALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO:

- Agradeço pelas respostas e lembre-se de trazer o frasco do produto investigacional na visita do estudo, agendada para o dia

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE F – Contabilização do Produto Investigacional Retornado

CONTABILIZAÇÃO DO PRODUTO INVESTIGACIONAL RETORNADO

Número de randomização: _____

Mês/ano: _____

Estudo: _____

D0

Data entrega do produto investigacional: ___ / ___ / ____

Quantidade dispensada de comprimidos: _____

Posologia: _____

D30

Data retorno do produto investigacional: ___ / ___ / ____

Quantidade retornada de comprimidos: _____

Adesão (%): _____

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE G – Diário de Medicação

DIÁRIO DA MEDICAÇÃO Nº RANDOMIZAÇÃO: _____ INICIAIS: ____-____-____ DATA DA ENTREGA: ____/____/____

DIA 1 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 2 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 3 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 4 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE
DIA 5 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 6 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 7 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 8 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE
DIA 9 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 10 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 11 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 12 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE
DIA 13 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 14 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 15 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 16 2F <input type="checkbox"/> 3F <input type="checkbox"/> 4F <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE

DIA 17 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 18 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 19 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 20 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE
DIA 21 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 22 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 23 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 24 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE
DIA 25 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 26 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 27 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 28 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE
DIA 29 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE	DIA 30 <input type="checkbox"/> 2HF <input type="checkbox"/> 3HF <input type="checkbox"/> 4HF <input type="checkbox"/> 5HF <input type="checkbox"/> 6HF <input type="checkbox"/> SÁB <input type="checkbox"/> DOM <input type="checkbox"/> TOMEI <input type="checkbox"/> NÃO TOMEI <input type="checkbox"/> MANHÃ <input type="checkbox"/> TARDE <input type="checkbox"/> NOITE		

Laureano, MFM. Diário do Paciente. Versão 1.0 de 12/03/2012

VERSO

COMO PREENCHER SEU DIÁRIO

Lembre-se! Preencha seu diário todos os dias, logo após tomar sua medicação!

- 1) Assinale em que dia da semana que você está;
- 2) O **Dia 1** é o dia em que você recebeu o diário pela primeira vez!
- 3) Assinale com um X no quadrado "TOMEI" se você tomou a medicação;
- 4) Caso tenha esquecido, assinale um X no quadrado "NÃO TOMEI"
- 5) Marque um X no horário que você tomou sua Medicação;
- 6) **IMPORTANTÉ!!!** Não esqueça de trazer seu diário na sua próxima consulta!

APÊNDICE H – Guia *CONSORT*

Seção/Tópico	Item No	check-list
Título e Resumo		
	1a	Identificação no título de que se trata de um ensaio clínico
	1b	Sumário estruturado do delineamento do ensaio, métodos, resultados, e conclusões (para orientação específica veja CONSORT para resumos)
Introdução		
Fundamentação e Objetivos	2a	Fundamentação científica (marco lógico) e explicitação da justificativa
	2b	Objetivos específicos e hipóteses
Métodos		
Desenho do ensaio	3a	Descrição do desenho do ensaio (tais como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação
	3b	Mudanças metodológicas importantes após o início do ensaio (tais como critério de elegibilidade), com respectivas razões para tal
Participantes	4a	Critérios de elegibilidade para os participantes
	4b	Contexto e localização onde os dados foram coletados
Intervenções	5	As intervenções para cada grupo com detalhes suficientes para permitir replicação, incluindo como e quando tais intervenções foram realmente administradas
Resultados	6a	Medidas de resultados primários e secundários completamente pre-especificadas e definidas, incluindo como e quando elas foram estimadas
	6b	Mudanças nos resultados do ensaio depois do início do mesmo, com respectivas razões
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra
	7b	Quando aplicável, explicações sobre qualquer análise provisória e interrupção de protocolos
Aleatorização:		
Sequência geração	8a	Método utilizado para gerar a sequência aleatória de alocação de sujeitos
	8b	Tipo de aleatorização; detalhes sobre qualquer restrição (tais como estratificação e tamanho dos estratos)
Alocação mascaramento mecanismo	9	Mecanismo utilizado para implementar a sequência aleatória de alocação (tais como recipientes sequencialmente numerados), descrevendo todos os passos tomados para mascarar a sequência até que as intervenções tenham sido designadas
Implementação	10	Quem gerou a sequência aleatória de alocação, quem arrolou os participantes, e quem designou os participantes para as intervenções
“Cegamento”	11a	Se realizado, quem foi cegado depois da designação das intervenções (por exemplo, participantes, provedores de cuidados, avaliadores de resultados) e como
	11b	Se relevante, descrição sobre a similaridade das intervenções
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos usados para comparar grupos para os resultados primários e secundários
	12b	Métodos para análises adicionais, tais como análises de subgrupos e análises ajustadas
Resultados		
Fluxo de participantes (um diagrama é altamente recomendável)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram designados aleatoriamente, receberam o tratamento proposto, e foram analisados para os resultados primários
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões depois da aleatorização, juntamente com as razões para tal
Recrutamento	14a	Datas definindo os períodos de recrutamento e seguimento
	14b	Por que o ensaio terminou ou foi interrompido
Dados de linha base	15	Uma tabela mostrando características demográficas e clínicas de linha base para cada grupo
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi por grupos designados originalmente
Resultados e estimativas	17a	Para cada resultado primário ou secundário, resultados para cada grupo, e o tamanho do efeito estimado e sua precisão (tais como intervalo de confiança de 95%)
	17b	Para resultados binários, apresentação do tamanho do efeito absoluto e relativo é recomendável
Análises acessórias	18	Resultados de qualquer outra análises realizada, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo análises pre-especificadas de análises exploratórias
Danos	19	Todos os danos importantes ou efeitos não intencionais em cada grupo (para orientação específica ver CONSORT para danos)
Discussão		
Limitações	20	Limitações do ensaio, fontes potenciais de vieses, imprecisão, e, se relevante, multiplicidade de análises
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do ensaio
Interpretação	22	Interpretação consistente com os resultados, balanceando benefícios e danos, e considerando outras evidências relevantes
Outras informações		
Registro	23	Número e nome do registro do ensaio
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do ensaio pode ser acessado, se disponível
Financiamento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (tais como suprimento de medicamentos), papel dos financiadores

Quadro 4: Lista de informações *CONSORT*Fonte: Guia *CONSORT*, 2010.

**APÊNDICE I – Artigo submetido em revista com Qualis Capes da área de
Enfermagem Estrato A2**

**ADESÃO DE PARTICIPANTES DE PESQUISA CLÍNICA A TRATAMENTO
COM PRODUTO INVESTIGACIONAL: AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS EM
UM ESTUDO RANDOMIZADO¹**

**ADHERENCE OF PARTICIPANTS OF CLINICAL RESEARCH TO
TREATMENT WITH INVESTIGATIONAL PRODUCT: EVALUATION OF
STRATEGIES IN A RANDOMIZED STUDY**

**ADHERENCIA DE PARTICIPANTES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA AL
TRATAMIENTO CON EL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN: EVALUACIÓN
DE LAS ESTRATEGIAS EN UN ESTUDIO ALEATORIZADO**

Márcia Ferrér Machado Laureano², Maria Cristina Soares Rodrigues³

¹Artigo produzido a partir do projeto de pesquisa desenvolvido no curso de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília, 2012-2013, “Avaliação do Monitoramento Contínuo na Adesão de Voluntários a Produto Investigacional em Ensaios Clínicos Randomizados”.

²Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília (UnB). Enfermeira Coordenadora da Comissão Científica do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília, Brasil. E-mail: marcia.ferrer@ig.com.br

³Doutora em Ciências da Saúde. Docente Associado do Departamento de Enfermagem, na Graduação e Pós-Graduação em Enfermagem da UnB, Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: mcsoares@unb.br

RESUMO: A adesão é determinante para o sucesso de terapêuticas instituídas. Este estudo objetivou avaliar o efeito de métodos indiretos na adesão de voluntários a protocolos de tratamento com produto investigacional. Estudo experimental, de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego, desenvolvido com 50 indivíduos selecionados, envolvidos em pesquisas clínicas do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal. Os participantes foram randomizados e alocados em um mesmo momento no grupo intervenção (GI) e controle (GC), e acompanhados por 30 dias. Realizou-se um contato telefônico, o uso de diário e a contagem de unidades remanescentes de comprimidos. A mediana de adesão ao tratamento entre os indivíduos do GI e GC foi de 93,00. O efeito dos métodos testados foi positivo, porém, novos estudos são necessários a fim de demonstrar mais evidências sobre medidas para quantificar a adesão em ensaios clínicos.

DESCRITORES: Adesão à Medicação. Cooperação do Paciente. Ensaio Clínico. Eficácia.

ABSTRACT: The membership is determinant to therapeutic institute. That study aimed to evaluated indirect method effect to get voluntaries a protocols of treatment with product investigational. Experimental studies, intervention type clinic trial randomized, double-blind, developed with 50 selected people, they're involved research clinical Heart Instituted of Distrito Federal. Participants were randomized and allocated a same intervention group (IG) and control (CG), and monitored for 30 days. There was a contact phone, the diary use and control of the remaining pills. The treatment between people of IG and CG was 93.00. The effect method tested was positive, but, new studies are necessaries to demonstrate more evidence about on measures to quantify the adhesion in clinical trial.

DESCRIPTORS: Medication Adherence. Patient Compliance. Clinical Trial. Efficacy.

RESUMEN: La adherencia es crucial para el éxito de los enfoques terapéuticos. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de los métodos indirectos de la adhesión voluntaria a los protocolos de tratamiento con el producto en investigación. Estudio experimental, el tipo de intervención aleatorizado, doble ciego, desarrollado con 50 personas seleccionadas que participan en la investigación clínica en el Instituto de Cardiología del Distrito Federal. Los participantes fueron asignados al azar a un solo punto en el grupo de intervención (GI) y control (GC), y seguidos por 30 días. Hemos llevado a cabo un contacto telefónico, el uso de conteo diario y la unidad de pastillas restantes. La mediana de la adherencia al tratamiento entre los individuos del GI y del GC fue del 93,00. El efecto de los métodos de la prueba fue positivo, sin embargo, se necesitan más estudios para demostrar aún más pruebas de medidas para cuantificar la adherencia en los ensayos clínicos.

DESCRIPTORES: Cumplimiento de la Medicación. Cooperación del Paciente. Ensayo Clínico. Eficacia.

Número de identificação em Registros de Ensaio Clínicos: REQ:1325

Correspondência: Márcia Ferrer Machado Laureano
SHCES Quadra 905, Bloco E, Ap. 304
CEP: 70.655-050. Cruzeiro Novo, Brasília, DF, Brasil
E-mail: marcia.ferrer@ig.com.br

INTRODUÇÃO

Entende-se por pesquisa a atividade básica da ciência na sua indagação e construção da realidade. É a pesquisa que alimenta a atividade de ensino e a atualiza frente à realidade do mundo. Portanto, embora seja uma prática teórica, a pesquisa vincula pensamento à ação. Ou seja, nada pode ser intelectualmente um problema se não tiver sido, em primeiro lugar, um problema da vida prática. As questões da investigação estão, portanto, relacionadas a interesses e circunstâncias socialmente condicionadas. São frutos de determinada inserção no real, nele encontramos suas razões e seus objetivos.¹

A pesquisa clínica é uma classe de atividades que utiliza seres humanos e animais de experimentação como unidades de análises, cujos objetivos são desenvolver e contribuir para o conhecimento que possa ser aplicado em doentes ou indivíduos saudáveis em condições clínicas semelhantes. É importante na geração do conhecimento, na publicação dos resultados, na contribuição para a saúde pública do nosso país e, para os já acostumados com esta metodologia, à atualização e o despertar para novos temas, condutas e ensino de novos profissionais.²

As pesquisas clínicas são classificadas em fases, de pré-clínica a IV. As pesquisas de fase pré-clínica se caracterizam por aplicação de nova molécula em animais. Nas de fase I, ocorrem os primeiros estudos em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo ou nova formulação. Os primeiros estudos controlados em pacientes, para demonstrar efetividade potencial da medicação, ocorrem na fase II. Os estudos de fase III ocorrem em múltiplos centros, em larga escala, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança. Nos de fase IV, realizados após aprovação para comercialização do produto, busca-se detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperados, estudo de suporte ao *marketing*, estudos adicionais comparativos com produtos competidores e novas formulações. Ressalta-se que, em ambas as fases devem seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas.³

A indústria farmacêutica multinacional, que anteriormente concentrava seus esforços de inclusão de pacientes em protocolos nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa, vem expandindo seus horizontes em busca de centros de pesquisa capacitados no Leste Europeu, na América Latina e na Ásia, ampliando sua capacidade de recrutamento de pacientes.⁴

Até recentemente, os medicamentos eram avaliados por ensaios clínicos apenas em países do hemisfério norte, sendo aprovados para uso com base em dossiês resultantes apenas de estudos feitos naqueles países. Dessa forma, a população brasileira fazia (e faz) uso de medicamentos cuja eficácia e segurança não foram obrigatoriamente avaliadas em nosso país. Não é por acaso que o estudo publicado no *New England Journal of Medicine*, em 2009, ressalta a preocupação dos autores com a crescente inclusão de pacientes de outros países nos estudos clínicos e, portanto, com menor representatividade da população norte-americana nas pesquisas.⁵

Mudanças no estilo de vida e adesão ao tratamento são essenciais para melhorar o prognóstico nas doenças crônicas, por exemplo. Adesão, do latim *adhaesione*, significa, do ponto de vista etimológico, junção, união, aprovação, acordo, manifestação de solidariedade, apoio; pressupõe relação e vínculo. Adesão ao tratamento é um processo multifatorial que se estrutura em uma parceria entre quem cuida e quem é cuidado; diz respeito à frequência, à constância e à perseverança na relação com o cuidado em busca de saúde. Portanto, o vínculo entre profissional e paciente é fator estruturante e de consolidação do processo, razão pela qual deve ser considerado para que se efetive.⁶

No que se refere à adesão ao uso de medicamento e ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas variam de 40% a 90%. Mais recentemente, um estudo baseando-se em três revisões de literatura, considerou que a adesão aos tratamentos de longa duração se situa a maior parte das vezes abaixo dos 50%. A entrada e a permanência em programas de tratamento, o seguimento das consultas previamente estabelecidas, a aquisição dos medicamentos prescritos e a ingestão dos mesmos de forma adequada, o seguimento de regimes alimentares ou a prática de exercício físico, ou ainda, o abandono de comportamentos de risco, são exemplos de diversidade dessas manifestações.⁷

Portanto, pode-se entender que a adesão ao tratamento diz respeito a um processo multifatorial que se estrutura em uma parceria entre quem cuida e quem é cuidado em busca de saúde. Sendo assim, o vínculo entre profissional e paciente é fator estruturante e de consolidação do processo.⁷

Um dos principais problemas que o sistema de saúde enfrenta é o abandono ou o incorreto cumprimento dos tratamentos prescritos pelos profissionais de saúde. A não adesão aos tratamentos constitui, provavelmente, a mais importante causa de insucesso das terapêuticas, introduzindo disfunções no sistema de saúde através do aumento da

mobilidade e mortalidade. As repetidas situações de recaída e o alargamento do período de tratamento conduzem a um sofrimento evitável e a custos substanciais acrescidos.⁷

A não adesão ao tratamento medicamentoso está relacionada não somente a tomar ou não tomar remédios, mas como o paciente “administra” seu tratamento, ou seja, seu comportamento em relação à dose, horário, frequência e duração do tratamento instituído.⁸ A não-adesão do cliente ao tratamento tem constituído um grande desafio para os profissionais que o acompanha, e possivelmente tem sido responsável pelo aumento dos custos sociais com absenteísmo ao trabalho, licenças para tratamento de saúde e aposentadorias por invalidez.⁹

A adesão pode ser avaliada através de métodos diretos ou indiretos. Os métodos diretos, como medições dos níveis sanguíneos, são capazes de produzir dados quantitativos, mas não são sempre aplicáveis sob as condições da prática de rotina, e para muitas drogas os exames de sangue não estão disponíveis. Os métodos indiretos incluem aplicação de questionários ao paciente, contagem de comprimidos, estatísticas sobre prescrições repetidas, sistemas eletrônicos de monitoramento e o uso de diário. Nenhum destes métodos irá fornecer 100% de dados consistentes,¹⁰ contudo, examinar a eficácia de estratégias combinadas pode facilitar a avaliação da adesão e permitir um *feedback* direto para a equipe e o participante de pesquisa clínica.

No cotidiano do trabalho como enfermeira em um Centro de Pesquisa Clínica, observou-se empiricamente, que muitos participantes de protocolos de pesquisas patrocinadas não mantêm adesão à orientação prestada, o que repercute no tratamento de sua doença. Quando não se faz o uso correto do produto investigacional prescrito, o paciente pode ter consequências muitas vezes sérias e até mesmo irreversíveis. Isso ocorre quando este deixa de fazer uso deste produto essencial para sua condição de saúde ou a faz de maneira inadequada. Com isso, pode ocorrer piora do quadro de saúde, aumento do número de medicamentos ingeridos, novas internações e até o óbito.

Existe escassez de dados de índices nacionais sobre a adesão de participantes de pesquisas clínicas a produto investigacional. Estudos realizados em diversos países do mundo foram obtidos de diferentes tipos de população e com critérios variados. Os resultados obtidos de pesquisas realizadas no Japão, Noruega, EUA, China, Alemanha, Gâmbia, Seychelles, Grécia e Eslováquia apresentaram respectivos índices de adesão à medicação de 65%, 58%, 51%, 43%, 32,3%, 27%, 26%, 15% e 7%, mas a meta seria de ao

menos 80%. Ainda não há consenso acerca do padrão que constitui a taxa de adesão adequada para o tratamento de doenças crônicas.¹¹

Considerando-se a relevância do tema apresentado e, por outro lado, a lacuna identificada no conhecimento acerca de assunto, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora: o contato telefônico quinzenal, o autopreenchimento de um diário de informações e a contagem de unidades remanescentes de produto investigacional são eficazes na adesão de participantes em pesquisas clínicas?

Assim, objetivando avaliar o efeito de métodos indiretos na adesão de voluntários a protocolos de tratamento com produto investigacional, realizou-se esta pesquisa.

MÉTODOS

Estudo experimental, de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego e com delineamento do tipo paralelo, onde os indivíduos foram alocados em diferentes grupos em um mesmo momento. Este ensaio contou com a participação de indivíduos selecionados por meio de um cadastro de sujeitos vinculados e participantes de protocolos de pesquisa no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF), onde os grupos estudo e controle foram randomizados e acompanhados.

O ICDF é um hospital terciário e de referência nacional em alta complexidade, localizado na cidade de Brasília, Distrito Federal (DF), inaugurado em abril de 2009. A instituição acumula funções na pesquisa e no ensino, além de atendimento médico a toda a comunidade, abrangendo o Sistema Único de Saúde (SUS) e convênios. É o único hospital do DF credenciado para realizar transplantes de coração. Dispõe de um quadro de 520 funcionários, prestando todos os tipos de serviços relacionados à cardiologia.

O Centro de Pesquisa Clínica do ICDF foi criado em outubro de 2007, e até o ano de 2012 foram incluídos mais de 450 voluntários em protocolos de pesquisa nas áreas de cardiologia, neurologia clínica e vascular. Presentemente, é composto por equipe multiprofissional de saúde.

A seleção dos voluntários para participar da pesquisa se fez considerando-se critérios de inclusão previamente definidos, quais sejam: a) pacientes de ambos os sexos; b) com idade igual ou superior a 18 anos; c) alfabetizados; d) participantes de protocolos de pesquisa clínica, com metodologia semelhante e que estivessem em curso no ICDF; e)

que fizessem uso de comprimido(s) investigacional diariamente; f) e que aceitassem participar da pesquisa perante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos aqueles que não atenderam algum critério de inclusão ou que se recusassem a participar da pesquisa a qualquer momento.

O tamanho da amostra ficou calculado em pelo menos 21 observações em cada grupo. Para o cálculo do tamanho amostral foi considerado: 1) Teste *Mann Whitney* para amostras independentes; 2) Dois grupos; 3) Erro do tipo I = 5%; 4) Erro do tipo II = 20%; 5) Poder do teste estatístico = 80% (1 - erro do tipo II); 6) Tamanho do efeito = 90%. Este cálculo foi realizado com auxílio do software G*Power 3 versão para Mac OS X. Como margem de segurança, devido a possível perda de contato ao longo do estudo, foram incluídos 50 pacientes, 25 para o Grupo Controle (GC) e 25 para Grupo Intervenção (GI), sendo a razão de alocação de 1:1. O tratamento estatístico foi realizado por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 17 para Mac OS X.

A alocação aleatória para tratamento foi colocada *a priori* em envelopes lacrados por um colaborador, que procedeu à abertura dos envelopes. Estes eram opacos e invioláveis, e foram numerados de forma que todos pudessem ser contabilizados ao final do estudo. Após atender os critérios de inclusão, o voluntário era randomizado para um dos dois grupos (GC ou GI). Com isso, os participantes tiveram a mesma oportunidade de serem alocados em qualquer dos dois grupos. A preparação dos envelopes para alocação, bem como a geração da sequência de números randômicos, o recrutamento dos participantes, a alocação em cada grupo, todas as visitas do estudo, excluindo a apresentação do estudo e a obtenção do TCLE, foram realizadas por um colaborador não envolvido no estudo.

O período de recrutamento foi de outubro a dezembro de 2012. O acompanhamento dos pacientes durou trinta dias. O primeiro dia de randomização foi denominado “D0”, onde foram comuns aos dois grupos os seguintes procedimentos: apresentação do estudo, verificação dos critérios de inclusão e exclusão, onde foi utilizado um formulário denominado “*Check-list dos critérios de inclusão e exclusão*”, assinatura do TCLE, contabilização do produto investigacional entregue ao participante e o preenchimento do formulário denominado “*Ficha cadastral*” com registro das seguintes variáveis: idade, sexo, escolaridade e profissão/ocupação. O GC recebeu uma orientação a respeito de como fazer o uso correto do produto investigacional (guiado por um texto pré-formulado) e a

devolução ao paciente do produto investigacional contabilizado. O GI recebeu uma orientação detalhada sobre como fazer o uso correto do produto investigacional, conforme estabelecido no protocolo do estudo que participava, utilizando, para anotação, um texto pré-formulado, além da devolução do produto investigacional contabilizado ao paciente e a entrega de um diário de autopreenchimento. No diário, cada participante do GI foi orientado a assinalar no quadrado “*tomei*”, com um “X”, o dia da semana em que ele estava ingerindo o produto investigacional, sendo que o dia 1 (D1) representava o dia em que ele estava recebendo-o. O paciente também foi orientado a marcar com um “X” o turno (manhã, tarde ou noite) que estava ingerindo o produto investigacional. Caso o paciente estivesse esquecido de ingerir o produto investigacional algum dia, este deveria marcar no quadrado “*não tomei*”.

O décimo quinto dia após a inclusão foi denominado “D15”, sendo realizada ligação telefônica aos participantes do GC, em que se utilizou um formulário denominado “*Ligação quinzenal para o grupo controle*” e, no GI foi utilizado o formulário “*Ligação quinzenal para o grupo intervenção*”. O objetivo desses formulários era acompanhar o participante a fim de verificar se, através da estratégia de ligação telefônica realizada após quinze dias do início do estudo os pacientes estariam seguindo ao tratamento. Para o GI foi utilizado um roteiro de perguntas mais elaboradas. Ao final da ligação, para ambos os grupos, foi agendado o retorno para a visita final e solicitado aos participantes do GI a devolução do diário.

Na visita final, que ocorreu no trigésimo dia de inclusão (“D30”), em ambos os grupos foi realizada a contabilização da droga retornada, sendo a quantidade registrada no formulário “*Contabilização da droga retornada*”, momento que se registrou a finalização do estudo. Além disso, houve a devolução do diário de autopreenchimento pelos participantes do GI.

Com relação ao tratamento estatístico dos dados, as variáveis nominais e ordinais foram expressas em tabelas de frequências absoluta e relativa. As variáveis contínuas que obedeceram a uma distribuição normal estão expressas em média mais e menos desvio padrão. A distribuição de frequências das variáveis contínuas foi aferida pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para o estudo das variáveis nominais dicotômicas foi utilizado o teste do Qui-Quadrado quando os valores esperados foram maiores do que 5. Já para o estudo das

variáveis contínuas foi utilizado o teste *Mann Whitney* para amostras independentes quando a distribuição de frequências não obedecesse à normalidade.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ICDF, sob o número 91/2012. O trabalho não envolveu nenhum risco aos pacientes e os procedimentos respeitaram o constante na declaração de Helsinki e na Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.196, de 10/10/96 e n. 251 de 07/08/97.

Para o relato desta investigação utilizou-se as diretrizes do guia *Consolidated Standarts of Reporting Trials* (CONSORT), que é utilizado para a publicação de um ensaio clínico, cuja transparência é fundamental para assegurar que decisões terapêuticas sejam baseadas na melhor evidência possível, visando à melhor qualidade de publicação de ensaios clínicos randomizados.¹¹

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram selecionados 50 voluntários de protocolos de pesquisas clínicas do ICDF, segundo critérios de inclusão estabelecidos, sendo randomizados e alocados 25 participantes no Grupo Intervenção (GI) e 25 no Grupo Controle (GC). Não houve perdas de participantes durante o seguimento e na etapa de análise do efeito esperado, ou seja, adesão às estratégias instituídas. O diagrama de randomização é apresentado na Figura 1.

Na análise comparativa das características sociodemográficas dos participantes da pesquisa, procurou-se avaliar as semelhanças entre os grupos, pois, para elaboração de ações efetivas é imprescindível o conhecimento de fatores que apresentam correlação com o perfil da adesão na população.¹² Os dados obtidos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição dos participantes entre os grupos, segundo sexo, faixa etária e procedência. Brasília – DF – 2012

Características	GI		GC	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	14	56	15	60
Feminino	11	44	10	40
Faixa etária (anos)				
30 – 39	1	4	-	-
40 – 49	1	4	-	-
50 – 59	1	4	8	32
60 – 69	11	44	7	28
70 – 79	8	32	9	36
80 – 89	3	12	1	4
Procedência				
Goiás/GO	3	12	1	4
Minas Gerais/MG	-	-	1	4
Brasília/DF	5	20	4	16
Regiões administrativas do DF	17	68	19	76

Fonte: originada da pesquisa.

Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Assim, foram encontradas semelhanças nas análises entre os grupos GI e GC, onde se observou predominância de participantes do sexo masculino nos dois grupos (nGI = 14, 56%; nGC = 15, 60%). Dados referentes a esta característica, entre participantes de protocolos de pesquisa clínica, são escassos na literatura. Os dados pertencentes ao ICDF corroboram a frequência de distribuição, justificada pela maior parcela da demanda da clientela atendida na instituição ser de pessoas do sexo masculino, acometidas por doenças cardiovasculares. Quanto à procedência dos participantes, houve predominância daqueles vindos das regiões administrativas do DF, que margeiam a capital nacional, Brasília, tanto no GI (n=17, 68%) quanto no GC (n=19, 76%).

Com relação à faixa etária dos participantes, não ocorreu semelhança, visto que houve predominância daqueles que se encontravam na faixa de 60 a 69 anos no GI (n=11, 44%) e de 70 a 79 anos no GC (n=7, 36%), variando de 30 a 89 anos no GI e 50 a 89 anos no GC. Todavia, o perfil dos participantes da pesquisa caracteriza-se, predominantemente, por serem pessoas idosas, ou seja, acima de 60 anos de idade. Devido ao acentuado aumento da população idosa brasileira nas últimas décadas, tem-se dado uma maior importância ao desenvolvimento de estratégias que promovam a adesão à farmacoterapia desses pacientes.¹³ Igualmente, orientação e monitoramento contínuo devem ser realizados quando idosos participam de estudos clínicos que envolvam esquemas terapêuticos com o uso de produto investigacional, devido à maior vulnerabilidade, aumentando a probabilidade de ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento terapêutico investigacional, o que pode implicar na não adesão do idoso.

Para verificar a independência entre as variáveis “idade” e “se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia”, verificou-se que, com base nos dados analisados, o esquecimento da ingestão do produto investigacional não é afetado pela idade do paciente (p=0,188). Porém, a literatura mostra dados que revelam que a idade pode ser um dos fatores que contribuem para a não adesão. Um aspecto a ser considerado diz respeito às perdas cognitivas e o comprometimento da memória no decorrer do processo de envelhecimento das pessoas, notadamente a partir dos 60 anos de idade, fase da vida que se encontrava a maioria dos participantes desta pesquisa. No entanto, ressalta-se que há muitas variáveis que podem influenciar a adesão, e que não há consenso acerca de qual tem maior influência na adesão ao tratamento.^{14,15}

Com relação à escolaridade, a maioria dos participantes de ambos os grupos informou ter o ensino fundamental incompleto (nGI = 11, 44%; nGC = 10, 40%), seguido do ensino fundamental completo (nGI = 6, 24%; nGC = 5, 20%). Apenas um participante do GI e dois do GC declararam ter realizado curso de pós-graduação completo. Isto se observa na população brasileira em geral, onde o nível de escolaridade ainda é baixo entre as populações, entre habitantes de zonas urbanas e rurais, entre os brancos e os negros e pardos, conforme relatório de observação do Conselho de Desenvolvimento Econômico e Social de 2011.¹⁶ A influência social sobre a adesão é bastante citada, principalmente estratificando os dados por faixa salarial e escolaridade.⁷ Desta forma, este aspecto analisado também é de fundamental importância para avaliação da adesão de participantes de estudos clínicos.

A fim de se verificar a independência entre as variáveis “escolaridade” e “se esqueceu de tomar o produto investigacional algum dia”, verificou-se que, com base nos dados analisados, o esquecimento da ingestão do produto investigacional é afetado pela escolaridade ($p=0,041$). A baixa escolaridade pode dificultar a aprendizagem, pois, à medida que aumenta a complexidade do esquema terapêutico do produto em investigação, o paciente necessita de habilidades cognitivas mais complexas para compreendê-lo, evitando, assim, a ocorrência de possíveis eventos adversos, morbidades e aumento dos custos com o tratamento.

Quanto à ocupação/profissão, a que apresentou maior predominância, em ambos os grupos, foi aposentado (nGI e nGC = 8, 32%, respectivamente), seguida da ocupação “do lar” (nGI = 6, 24%; nGC = 5, 20%). A terceira ocupação mais predominante no GI foi a de comerciante (n=3, 12%) e no GC foi a de médico (n=2, 8%). Como exemplo de ocupação com menor predominância, no GI, foi de auxiliar administrativo, engenheiro civil, militar, sendo todas com frequência de 4% (n = 1). No GC, ao contrário do GI, a menos predominante foi a ocupação de costureira, marceneiro, operador de máquina, dentre outras, com 4% (n = 1). A respeito dessa característica analisada, a literatura mostra que o panorama de inserção do mercado farmacêutico concentra-se nos países economicamente mais ricos e voltado às classes sociais mais abastadas. O alto custo do medicamento é o principal fator relacionado a não adesão. Pode-se perceber que um maior número de medicamentos prescritos custa mais, e se adere menos.¹⁷ Com relação à pesquisa clínica, onde o produto investigacional é fornecido de forma gratuita, espera-se que a adesão seja alta, pois o alto custo do medicamento não se aplica neste caso. A aceitação do tratamento

está intimamente relacionada com a aceitação da própria doença e não tanto com outros fatores.¹⁷

Com relação à distribuição dos pacientes do GI e do GC referente ao “esquecimento de tomar o produto investigacional algum dia”, no GC, três (12%) pacientes registraram no diário ter se esquecido de tomar o comprimido. Nenhum dos pacientes do GI registrou no diário ter se esquecido de tomar o comprimido investigacional, portanto, seguiram corretamente a orientação prescrita prestada. Esses dados indicam que a intervenção de orientação relativa à autoadministração via oral do produto investigacional diariamente pode ser efetiva, o que implica, conseqüentemente, em adesão ao tratamento.

Quanto ao autopreenchimento correto do diário, cinco participantes (20%) do GI relataram não ter preenchido o diário corretamente conforme orientação inicial. A literatura acerca desse aspecto analisado aponta à carência de informações. Todavia, acredita-se que a não compreensão da forma correta de preenchimento e a própria complexidade das informações a serem registradas no diário podem ser fatores contribuintes para os resultados encontrados.

Quanto à distribuição da quantidade de comprimidos prescritos do produto investigacional, dentro do GI e GC, observou-se que foi praticamente a mesma em ambos os grupos. Porém, no GI um paciente (n=1, 4%) deveria ingerir seis comprimidos ao dia e no GC nenhum. A maior prevalência em ambos os grupos foi a quantidade de um comprimido prescrito (nGI = 11, 44%; nGC = 12, 48%). Os dados são demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição da quantidade de comprimidos prescritos do produto investigacional, no grupo intervenção e controle. Brasília – DF – 2012

Quantidade	GI		GC	
	n	%	n	%
1 comprimido	11	44	12	48
2 comprimidos	4	16	4	16
3 comprimidos	9	36	9	36
6 comprimidos	1	4	-	-

Fonte: originada da pesquisa.

Sinal convencional utilizado: - dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

São escassos os estudos que demonstrem alguma relação entre o número de comprimidos ingeridos e adesão. Todavia, observa-se na prática diária, que parece ficar mais fácil aderir ao tratamento quando a prescrição é de um comprimido diário. Porém, pesquisadores identificaram a adesão à terapêutica prescrita como o resultado de um processo de avaliação de aceitação de seu estado enquanto doente.¹⁸

A mediana da adesão ao tratamento entre os indivíduos do GI resultou em 93,00 (intervalo interquartilico = 83,00 – 100,00), enquanto no GC foi de 93,00 (intervalo interquartilico = 81,50 – 98,00). No entanto, não se observa diferença significativa entre os grupos ($p=0,4402$). Segundo literatura consultada, ainda não há consenso acerca do padrão que constitui a taxa de adesão adequada para o tratamento de doenças crônicas, por exemplo.¹² Existe escassez de dados de índices de adesão no Brasil e no mundo. É muito difícil identificar a não adesão, assim como quantificá-la. O valor encontrado pode variar de zero a 100% em pacientes que usam tanto produto investigacional prescrito, quanto outros por conta própria.¹² No que se refere à adesão ao uso do produto investigacional em ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas de adesão variam de 40% a 90%. Quanto à adesão ao tratamento regular prescrito, dados indicam que é de 50%, com valores variando de zero a 100%.¹⁴

O fenômeno da adesão tem sido difícil de estudar, porque muitas são as variáveis envolvidas, além de não serem facilmente mensuráveis. Melhorá-la significa aumentar a

segurança do paciente, pois quando este não adere adequadamente, o risco de consequências, como óbito e agravamento do seu estado de saúde, estão aumentados. Contudo, observa-se que métodos combinados, como orientação detalhada, uso do diário e contato telefônico, para avaliar o efeito na adesão de voluntários participantes de tratamento experimental em ensaios clínicos randomizados, podem ser utilizados para verificar e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento com produto investigacional.

No método de orientação detalhada, é um dos que apresentam melhores resultados, pois certas atitudes do profissional de saúde como, linguagem, tempo dispensado para a consulta, atendimento acolhedor, respeito com as verbalizações e questionamentos dos pacientes e motivação para o cumprimento da terapia são fatores que interferem em uma melhor adesão¹⁸, e essas ações têm uma aplicação mais acessível e de menor custo. Com relação ao uso de um diário, observa-se que há limitações neste método, pois o paciente pode anotar de forma errônea e não verdadeiras as informações. O contato telefônico após 15 dias do início do tratamento também é forma efetiva de verificar a adesão, pois neste estudo o GI teve uma melhor adesão ao produto investigacional em relação ao GC. No entanto, falta determinar com qual frequência essas ligações devem ser realizadas para que se tenha um melhor efeito dessa estratégia empregada.

Pode-se atribuir a melhoria da adesão pelos métodos testados neste estudo, ademais indica que não existe uma única estratégia eficaz para todas as pessoas, e os profissionais de saúde necessitam de qualificação para aprimorar as intervenções ao nível da adesão.

São limitados os dados que sejam exclusivos de adesão em protocolos de pesquisa clínica. Portanto, novos ensaios clínicos são urgentes e necessários para se testar os efeitos de estratégias para melhoria da adesão sobre desfechos clínicos, o que irá conferir mais consistência às evidências encontradas sobre medidas para quantificar a adesão à terapêutica com produto investigacional de participantes voluntários em estudos randomizados.

REFERÊNCIAS

1. Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 9ª ed. São Paulo: Hucitec; 2006.
2. Pitta GBB, Roque FP, Pitta MR. O sexteto mágico da pesquisa clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24(2):113-5.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.
4. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009; 360:816-23.
5. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58(1):2-6.
6. Silveira LMC, Ribeiro VMB. Grupo de adesão ao tratamento: espaço de “ensinagem” para profissionais de saúde e pacientes. *Interface (Botucatu).* 2004 Set-2005 Fev; 9(16):91-104.
7. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão ao tratamentos. *Psicologia, Saúde & Doenças.* 2001 Nov; 2(2):81-100.
8. Santa Helena ET, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev. Saúde Públ.* 2008 Ago; 42(4):764-7.
9. Santos ZMSA, Frota MA, Cruz DM, Holanda SDO. Adesão ao cliente hipertenso ao tratamento: análise com abordagem interdisciplinar. *Texto Contexto Enferm.* 2005 Jul-Set; 14(3):332-40.
10. Laufs U, Retting-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J.* 2010; 32:264-8.
11. Lustosa MA, Alcaires J, Costa JC. Adesão do paciente ao tratamento no Hospital Geral. *Rev. SBPH.* 2011 Dez; 14(2):27-49.

12. Foz AM, Ferreira Jr SB, Ponchio J, Gonçalves RP, Pannuti CM, Lima LAPA. Delineamento de ensaios clínicos em pesquisas odontológicas. *Braz J Periodontol*. 2011 Dec; 21(4):46-54 .
13. Obreli-Neto PR, Prado MF, Vieira JC, Fachini FC, Pelloso SM, Marcon SS, et al. Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande – SP, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2010; 31(3):229-33.
14. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2008; 9(3):1-43.
15. Gimenes HT, Zanetti ML, Haas VJ. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2009 Jan-Fev; 17(1):46-5.
16. Conselho de Desenvolvimento Econômico e Social (CDES). As desigualdades na escolarização no Brasil: relatório de observação nº 4. Brasília (DF): Presidência da República; 2011. [acesso 2013 Abr]. Disponível em: <http://www.cdes.gov.br>.
17. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc. saúde colet*. 2003; 8(3):775-82.
18. Milstein-Moscatti I, Persano S, Castro LLC. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: Castro LLC, organizador. *Fundamentos de farmacoepidemiologia*. 1ª ed. Salvador (BA): AG Editora; 2000. p. 171-9.
19. Dowell J, Hudson H. A qualitative study of medication-taking behaviour in primary care. *Family Practice*. 1997; 14(5):369-75.

ANEXOS

ANEXO A – Carta de Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Instituto de Cardiologia – Distrito Federal

Brasília, 23 de fevereiro de 2012.

PARECER CONSUBSTANCIADO

Projeto de Pesquisa: “Eficácia do Monitoramento Contínuo na Aderência de Voluntário a Produto Investigacional em Ensaio Clínico Randomizado”

Pesquisador Responsável: Enf. Márcia Ferrer Machado Laureano

Instituição onde se realizará a pesquisa: Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF)

Protocolo CEP IC-DF nº 91/2012

Data da Apresentação ao CEP: 07 de fevereiro de 2011

Patrocinador do Projeto: Recursos Próprios do Pesquisador

Sumário geral do estudo:

A baixa aderência medicamentosa repercute negativamente de forma importante no tratamento e na evolução de várias doenças. Este fato ocorre em vários participantes de protocolos pesquisas patrocinadas apesar da orientação prestada e das consultas de seguimento mais frequentes. Logo, o objetivo desse estudo é avaliar a eficácia de diferentes métodos para acompanhamento da aderência medicamentosa: o contato telefônico semanal, o autopreenchimento de um diário de informações e a contagem de unidade de medicamentos remanescentes.

Justificativa do estudo:

Mudanças no estilo de vida e adesão ao tratamento são essenciais para melhorar o prognóstico nas doenças crônicas. A adesão refere-se à situação no qual o comportamento do paciente corresponde às orientações fornecidas pela equipe de saúde. No que se refere à adesão ao uso de medicamento e ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas variam de 40% a 90%.

A não aderência aos tratamentos provavelmente constitui a mais importante causa de insucesso nas terapêuticas, introduzindo disfunções no sistema de saúde através do aumento da morbidade e mortalidade.

Uma revisão sistemática mostrou que há falta de um método “padrão ouro” para realizar a medida da aderência. Vários motivos levam esses pacientes a não aderência, como fatores socioeconômicos, grau de conhecimento sobre a doença e o medicamento, número de medicamentos prescritos, efeitos colaterais, falta de interesse e vínculo com a equipe. Apesar dos esforços metodológicos de vários autores, não há uma padronização clara dos procedimentos de medida para avaliar a aderência a tratamentos medicamentosos na maioria das doenças.

IC/FUC Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

End.: Estrada Parque Contorno do Bosque s/nº - Cruzeiro Novo - Brasília/DF - CEP 70658-700

Tel.: PABX 61 3403-5400 – 61 3403 5431



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Instituto de Cardiologia – Distrito Federal

Cont. Parecer CEP IC-DF

Objetivos do estudo:

- Avaliar a eficácia de determinados métodos de monitoramento contínuo na aderência de voluntários participantes de tratamento experimental em ensaios clínicos randomizados de um Centro de Pesquisa Clínica do Distrito Federal.
- Caracterizar os participantes de tratamento experimental quanto ao perfil sócio demográfico e o estudo que participa na Instituição.
- Verificar a aderência de voluntários submetidos a tratamento com produto investigacional, quando monitorados continuamente por meio de contato telefônico semanal, autopreenchimento de um diário de informações para avaliação e a contagem de unidades de medicamentos retornados.

Seleção da população do estudo:

Critérios de inclusão:

Serão incluídos no estudo participantes de protocolo de pesquisa clínica da Instituição em andamento, que façam uso de produto investigacional, com idade de 18 anos ou mais, ambos os sexos, alfabetizado e que aceitem convite para participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Critérios de exclusão:

Serão excluídos os participantes que não atenderem aos critérios de inclusão, analfabetos e que não aceitem em participar do estudo. Os pacientes que participam de outro estudo (mesmo que não haja intervenção) podem participar do estudo, caso queiram.

Desenho do estudo:

Estudo experimental, de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado, de abordagem quantitativa. Nessa modalidade de investigação os participantes são distribuídos aleatoriamente em grupo experimental (ou grupo teste) ou grupo controle

Desfechos de interesse

Desfecho Primário:

Avaliar se o monitoramento contínuo por meio de contato telefônico semanal, autopreenchimento de diário de informações e contagem de unidades de medicamentos remanescentes resultam na melhoria da aderência de voluntários participantes alocados em tratamento com produto experimental em ensaios clínicos randomizados.

Desfechos secundários:

Avaliar o perfil sócio demográfico dos participantes de tratamento experimental da Instituição.

IC/FUC Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

End.: Estrada Parque Contorno do Bosque s/nº - Cruzeiro Novo - Brasília/DF - CEP 70658-700

Tel.: PABX 61 3403-5400 – 61 3403 5431



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Instituto de Cardiologia – Distrito Federal

Cont. Parecer CEP IC-DF

Comentários do Relator:

Trata-se de um estudo experimental, de intervenção do tipo ensaio clínico randomizado, de abordagem quantitativa, com o objetivo de avaliar a eficácia de diferentes métodos para acompanhamento da aderência medicamentosa: o contato telefônico semanal, o auto-preenchimento de um diário de informações e a contagem de unidade de medicamentos remanescentes.

A justificativa do estudo, seu desenho, metodologia estão plenamente estabelecidos no Protocolo do Estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está elaborado em forma de convite à participação no estudo, contém linguagem clara e acessível e inclui as informações necessárias para a compreensão dos sujeitos da pesquisa. Ele descreve os objetivos, os procedimentos e nele estão explicitamente garantidos os direitos fundamentais dos sujeitos da pesquisa.

Parecer do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF) manifesta-se pela classificação **APROVADO** do projeto de pesquisa.

Dra. Núbia Viverson Vieira
Diretora Médica CRM 13.127-DF
IC-DF/FUC
Instituto de Cardiologia


Dra. Núbia Vieira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do IC-DF

IC/FUC Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

End.: Estrada Parque Contorno do Bosque s/nº - Cruzeiro Novo - Brasília/DF - CEP 70658-700

Tel.: PABX 61 3403-5400 – 61 3403 5431