

ADESÃO ÀS CONSULTAS E AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE PACIENTES EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DA INDÚSTRIA

Luana Claudia Jacoby SILVEIRA^a, Emiliane Nogueira de SOUZA^b,
Sílvia GOLDMEIER^c, Andressa Freitas da SILVA^d, Eneida Rejane RABELO^e

RESUMO

Estudo de coorte histórico que avaliou a taxa adesão dos pacientes de ensaios clínicos randomizados (ECR) da indústria farmacêutica na área de cardiologia às consultas de seguimento e ao tratamento medicamentoso. Estudo conduzido na unidade de pesquisa de cardiologia de um hospital público e universitário em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. A adesão foi considerada como $\geq 80\%$. Foram revisados os registros de sete ECR (120 prontuários). Verificou-se que 117 (97%) pacientes apresentaram adesão às visitas de seguimento $\geq 80\%$; 83,3% dos pacientes apresentaram taxa de adesão $\geq 80\%$ à medicação do estudo; a mediana do número de comprimidos ingeridos entre os pacientes com boa adesão foi de 175 (72-500) e entre os pacientes com menor adesão foi de 500 (500-962). Estes resultados indicam que pacientes em estudos com seguimento mais longo e maior número de comprimidos apresentam prejuízo na adesão.

Descritores: Ensaios clínicos como assunto. Indústria farmacêutica. Cooperação do paciente.

RESUMEN

Estudio de cohorte histórico para evaluar la tasa de adherencia de los pacientes de ensayos clínicos randomizados (ECR) de la industria farmacéutica en la consulta de cardiología y el seguimiento de tratamiento médico. Un estudio realizado en la investigación en cardiología en un hospital público y de la universidad de Porto Alegre, Rio Grande Sul, Brasil. Alta adhesión fue considerada como un $\geq 80\%$. Revisado siete ECR (120 prontuarios). Se constató que 117 (97%) de los pacientes tenían la adhesión a las visitas de seguimiento a $\geq 80\%$, 83,3% de los pacientes tenían tasas de $\geq 80\%$ la adherencia a la medicación en el estudio; el promedio del número de comprimidos ingeridos, entre pacientes con buena adherencia fue 175 (72-500) y entre los pacientes con menor adhesión fue 500 (500-962). Estos resultados indican que los estudios con seguimiento por más tiempo y mayor número de comprimidos perjudican la adhesión de pacientes.

Descriptorios: Ensayos clínicos como asunto. Industria farmacéutica. Cooperación del paciente.

Título: Adhesión a las consultas y al tratamiento medicamentoso de pacientes en ensayos clínicos randomizados de la industria.

ABSTRACT

Historical cohort study that assessed the adherence rate of patients of randomized clinical trials (RCT) of pharmaceutical industry in cardiology to appointments and follow-up medical treatment. This study was conducted at the cardiology research unit in a public university hospital in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. High adherence was regarded as $\geq 80\%$. Seven RCT (120 medical records) were revised. We discovered that 117 (97%) of patients had adherence to follow-up visits to $\geq 80\%$; 83.3% of patients had rates of $\geq 80\%$ adherence to medication in the study; the median number of tablets ingested, among patients with good adherence was 175 (72-500), and among patients with lower adherence was 500 (500-962). These results indicate that patients in studies with longer follow up and greater number of oral medication present loss in adherence.

Descriptors: Clinical trials as topic. Drug industry. Patient compliance.

Title: Adherence to appointments and medication treatment of patients from randomized clinical trials of the industry.

^a Especialista em Enfermagem em Cardiologia, Enfermeira Assistencial do Centro de Terapia e Cardiologia Intervencionista do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

^b Mestre em Ciências da Saúde: Cardiologia, Professora do Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Enfermagem em Cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC) e da Faculdade Fátima de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

^c Mestre em Ciências da Saúde: Cardiologia, Professora do Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Enfermagem em Cardiologia do IC/FUC, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

^d Acadêmica do Curso de Graduação em Enfermagem do Centro Universitário Metodista IPA, Gerente de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

^e Doutora em Ciências Biológicas: Fisiologia, Professora Adjunta da Escola da Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Professora do Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Enfermagem em Cardiologia do IC/FUC, Enfermeira Coordenadora da Clínica de Insuficiência Cardíaca do HCPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

INTRODUÇÃO

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, podendo ser avaliada pelo comparecimento às consultas marcadas, ao seguimento das prescrições ou pelas mudanças no estilo de vida^(1,2).

A baixa adesão é fato comum principalmente em doenças crônicas. Esse fato contribui para a piora da doença, a ocorrência de morte, e principalmente aumento dos custos com saúde. Somado a isso, a baixa adesão se torna um fator limitador para que se atinjam os benefícios das medicações prescritas ou seguimento das orientações em relação à manutenção da saúde.

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%⁽³⁻⁵⁾.

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⁽⁵⁾. 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. Essa avaliação tem sido realizada de diversas formas, como por exemplo pela contagem de comprimidos ou também por dispositivos eletrônicos que marcam quando os frascos são abertos^(6,7).

Em um estudo de revisão sobre métodos de avaliação da adesão, realizado no Brasil em 2006, os autores apontaram que as maiores barreiras para a adesão são problemas de comunicação equipe de saúde-paciente, custos e efeitos adversos das drogas. Além disso, esse estudo demonstrou que, embora simples, o método mais adequado para se identificar pacientes pouco aderentes é o questionamento da tomada da medicação, sem ênfase de um julgamento⁽¹⁾.

Todos os métodos de se mensurar adesão têm vantagens e desvantagens, mas nenhum método

é considerado padrão ouro⁽⁶⁾. 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. 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 relacionados em como os pacientes experimentam o impacto das medicações na habilidade funcional, sintomas e bem-estar. Este estudo apresentou taxa de adesão de 88,6%⁽³⁾.

Diante das evidências da literatura, em que é demonstrada a importância da adesão ao tratamento medicamentoso e a escassez de estudos publicados no Brasil que avaliem este aspecto, delineou-se este estudo, que teve como objetivo verificar a adesão às visitas de seguimento e ao tratamento medicamentoso de pacientes participantes de ensaios clínicos randomizados, patrocinados pela indústria farmacêutica, na área de cardiologia.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de coorte histórico nos meses de dezembro de 2007 a março de 2008 em um hospital universitário, público, situado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Incluiu-se 120 prontuários de pacientes que participaram de estudos multicêntricos com o delineamento ensaio clínico randomizado (ECR), da indústria farmacêutica, na área de cardiologia, todos provenientes da unidade de pesquisa clínica da instituição. Nessa unidade, duas enfermeiras de pesquisa clínica são responsáveis pela inclusão dos pacientes, seguimento, orientações, avaliação da adesão, contados telefônicos, coleta e envio de material biológico para laboratórios.

Os estudos foram realizados com pacientes portadores de cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca, em acompanhamento com a equipe de saúde da referida instituição. Utilizou-se um instrumento elaborado para este estudo com questões referentes ao estudo que o paciente havia participado. As questões referiam-se ao tempo de duração do estudo, número de visitas de seguimento, número de presenças às consultas, número de comprimidos prescritos, número de comprimidos in-

geridos, eventos adversos ocorridos durante o estudo e o motivo referido na descontinuidade do seguimento ou falta de adesão ao medicamento. Os dados foram obtidos dos *Case Records Formularies*. A adesão ao protocolo do estudo foi definida a partir do comparecimento dos pacientes nas visitas marcadas durante o seguimento e pela contabilidade da medicação do estudo descrita nos prontuários. Considerou-se como ponto de corte para a adesão o comparecimento do paciente às consultas de seguimento e a ingestão de quantidade $\geq 80\%$ do medicamento preconizado pelo protocolo do estudo^(1,3).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, sob número 4021/07, e o termo de utilização de dados de prontuários foi assinado por todos os pesquisadores.

A análise estatística foi realizada com o pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 14.0. As variáveis categóricas foram expressas com percentual ou valor absoluto, as contínuas como média \pm desvio padrão ou mediana e percentis. Foram considerados significativos um valor de $P \geq 0,05$. Foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney para avaliar a adesão com o tempo de seguimento com o número de comprimidos ingeridos, o teste qui-quadrado com correção de Yates para avaliar os eventos adversos e a adesão. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando um percentual de adesão aproximadamente de 80% ⁽³⁾, com uma margem de erro de 5% e nível de confiança de 95% foram necessários 120 pacientes para avaliar adesão às consultas de seguimento e à medicação do estudo.

RESULTADOS

Características da amostra

Incluíram-se neste estudo 120 prontuários de pacientes participantes de sete ECR da indústria

farmacêutica. A idade média dos pacientes foi de $60 \pm 11,1$ anos, 50% do sexo masculino. A mediana do tempo de duração das pesquisas foi de 36 (5-36) meses; do número total de visitas dos protocolos avaliados foi de 13 (6-14) meses e do número de visitas prescritas por paciente ficou em 10 (2-13,7) meses. Os protocolos dos estudos definiam quantidades diferentes de comprimidos a serem ingeridos diariamente. Estes e demais dados estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características da amostra. Porto Alegre, RS, 2008.

Características	n=120
Idade (anos)*	60 \pm 11,1
Sexo (masculino)†	60 (50%)
Número de Ensaios Clínicos Randomizados	7
Tempo duração da pesquisa (meses)‡	36 (5-36)
Número de visitas preconizadas pelo protocolo‡	13 (6-14)
Número de visitas prescritas‡	10 (2-13,7)
Número de comprimidos por estudo‡	382 (72-500)

* Média \pm desvio-padrão; † Variáveis categóricas expressas como n (%); ‡ Mediana e percentis 25-75.

A Tabela 2 refere-se à associação entre adesão medicamentosa e as características dos ensaios clínicos. Identificou-se que 100 (83,3%) pacientes apresentaram uma taxa de adesão à medicação do estudo $\geq 80\%$. Pacientes não aderentes foram aqueles que tiveram um tempo de participação maior no estudo, 36 (31-50) meses, enquanto os pacientes aderentes participaram até 4 (1-30) meses. O número de comprimidos ingeridos pelos pacientes aderentes foi de 175 (72-500), enquanto que, o grupo com menor adesão, ingeriu 500 (500-962) comprimidos. Em 46 pacientes ocorreram eventos adversos. Os pacientes do grupo com adesão inferior

Tabela 2 – Características relacionadas à adesão medicamentosa. Porto Alegre, RS, 2008.

Características	Adesão $\geq 80\%$ (n=100)	Adesão $< 80\%$ (n=20)	P
Tempo de participação no estudo (meses)*	4 (1-30)	36 (31-50)	<0,001
Número de comprimidos*	175 (72-500)	500 (500-962)	<0,001
Ocorrência de evento adverso†	30 (30%)	16 (80%)	<0,001
Eventos adversos sérios com hospitalização†	17 (17%)	12 (60%)	>0,05

* Mediana e percentis 25-75; † Variáveis categóricas expressas como n (%).

a 80% tiveram significativamente mais eventos, e principalmente mais eventos adversos com hospitalização quando comparados ao grupo com adesão maior ou igual a 80%. Os eventos adversos que incluíam hospitalização ocorreram em 17% dos pacientes aderentes e 60% nos pacientes menos aderentes, esta diferença não teve significância estatística. Não foi possível analisar correlações entre adesão às visitas de seguimento e eventos adversos, uma vez que somente três pacientes não foram aderentes ao seguimento dos estudos.

DISCUSSÃO

Esse estudo descreveu a adesão dos pacientes de ECR da indústria farmacêutica, na área de cardiologia, em relação ao comparecimento nas consultas de seguimento e ao tratamento medicamentoso. Os resultados encontrados evidenciaram que os pacientes apresentam uma adesão considerada alta ($\geq 80\%$) tanto nas visitas de seguimento do estudo quanto na adesão medicamentosa. Estudos da literatura indicam que uma taxa de adesão é considerada alta quando ela é $\geq 80\%$ ^(1,3,6,7).

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⁽¹⁾. 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⁽⁶⁾. No presente 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. Esses resultados são similares aos da literatura mostrando que a cronicidade e complexidade do tratamento e ou seguimento prolongado levam a uma redução da adesão dos pacientes. A literatura mostra que 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⁽⁸⁾.

Os eventos adversos, entre outros motivos, são citados como razões para uma baixa adesão dos pacientes ao tratamento⁽²⁾. Um estudo de revisão que avaliou métodos de avaliação da adesão apontou que os pacientes decidem pela suspensão dos medicamentos em virtude dos efeitos colaterais⁽¹⁾. Um estudo sueco, que incluiu 409 pacientes com insuficiência cardíaca, avaliou a educação e o aconselhamento de pacientes e o reflexo da crença na medicação prescrita com a adesão. Esse estudo encontrou 88,6% de adesão ao medicamento do estudo durante um período de 58 meses, verificou que a adesão diminuía para 50% em tratamento de doenças crônicas e percebeu que mais da metade dos pacientes que abandonaram a medicação não acreditavam que melhorariam se mantivessem o tratamento⁽³⁾. No presente estudo, verificou-se que os pacientes menos aderentes foram os que apresentaram mais eventos adversos e maior taxa de hospitalização. Dados semelhantes foram descritos em estudos publicados no Brasil e exterior^(1,2). A ocorrência da redução da adesão pode ser atribuída ao receio de novos eventos durante a continuidade do medicamento que está sendo testado.

Neste estudo 83% dos pacientes foram aderentes ao tratamento medicamentoso, no entanto, houve um prejuízo da adesão quando o número total de comprimidos que deveria ser ingerido durante o seguimento do estudo excedia a 500. Um artigo recente apontou que em torno de metade das medicações prescritas para tratar doenças crônicas não são ingeridas segundo orientação dos profissionais da saúde⁽³⁾. Em pacientes com doenças crônicas, entre esses, os cardiopatas, o uso concomitante de vários medicamentos contribuem para ampliar os efeitos benéficos da terapêutica, no entanto, favorece os efeitos adversos, resultando na descontinuidade do tratamento medicamentoso^(9,10).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O fato deste estudo ser retrospectivo impediu a obtenção de alguns dados de forma presencial que pudessem justificar a não adesão. A inclusão de estudos incluindo somente a área de cardiologia não permite que este estudo seja generalizado para outras áreas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estes resultados indicam que pacientes em estudos com seguimento mais longo e maior nú-

mero de comprimidos apresentam prejuízo na adesão.

A inclusão de enfermeiros nas equipes de investigadores de ECR viabilizados pela indústria farmacêutica, em diversos centros no Brasil, tornou-se uma realidade. Dentre suas atribuições, está o controle da adesão dos pacientes ao tratamento proposto. Dessa forma, estratégias como encontros periódicos dos pacientes com a equipe do estudo para reforço dos benefícios da adesão ao estudo e ou contatos telefônicos pelos enfermeiros envolvidos na equipe reforçando estes aspectos devem ser discutidas e avaliadas, visando melhorar a adesão dos pacientes em estudos mais longos. O conhecimento devidamente compartilhado entre a equipe multiprofissional, sobre os benefícios dos medicamentos no tratamento, sobre efeitos adversos das drogas, melhores estratégias para aumentar a adesão pode ser uma abordagem eficiente para minimizar a descontinuidade no tratamento e melhorar a adesão medicamentosa. Estudos prospectivos devem ser incentivados com o objetivo de reforçar estes achados.

REFERÊNCIAS

- 1 Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Rev Bras Hipertens. 2006; 13:30-4.
- 2 Lerman I. Adherence to treatment: the key for avoiding Long-Term Complications of Diabetes. Arch Med Res. 2005;36:300-6.
- 3 Ekman I, Andersson G, Boman K, Charlesworth A, Cleland JG, Poole-Wilson P, et al. Adherence and perception of medication in patients with chronic heart failure during a five-year randomised trial. Patient Educ Coun. 2006;61:348-53.
- 4 Clark LT. Improving compliance and increasing control of hypertension: needs of special hypertensive populations. Am Heart J. 1991;121:664-9.
- 5 Sackett DL, Snow JC. The magnitude of adherence and nonadherence. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p. 11-22.
- 6 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl Med. 2005;353:487-97.
- 7 Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet. 2005;366:2005-11.
- 8 Colombrini MRC, Lopes MHB, Figueiredo RM. Adesão à terapia antiretroviral HIV/AIDS. Rev Esc Enferm USP. 2006;40(4):576-81.
- 9 Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da Enfermagem. Rev Esc Enferm USP. 2001;35(1):28-34.
- 10 Maldaner CR, Beuter M, Brondani CM, Budó MLD, Pauletto MR. Fatores que influenciam na adesão ao tratamento na doença crônica: o doente em terapia hemodialítica. Rev Gaúcha Enferm. 2008;29(4):647-53.

**Endereço da autora / Dirección del autor /
Author's address:**

Eneida Rejane Rabelo
Unidade de Pesquisa do IC/FUC
Av. Princesa Isabel, 370, Santana
90620-000, Porto Alegre, RS
E-mail: rabelo@portoweb.com.br

Recebido em: 31/05/2010
Aprovado em: 11/08/2010