

ADESÃO A MEDICAMENTOS EM INVESTIGAÇÃO POR PARTICIPANTES DE ENSAIOS CLÍNICOS

Tiago Aparecido Maschio de Lima¹
Ana Paula Demore Martins²
Vanessa Ferrari Casquer²
Moacir Fernandes de Godoy¹

MEDICATION ADHERENCE IN CLINICAL TRIALS PARTICIPANTS

CUMPLIMIENTO DE LA MEDICACIÓN EN PARTICIPANTES DE ENSAYOS CLÍNICOS

RESUMO

Verificar a taxa de adesão à medicação em participantes de ensaios clínicos. Trata-se de estudo prospectivo, descritivo e exploratório que verificou a taxa de adesão à medicação em estudo de 584 participantes de ensaios clínicos multicêntricos em um centro integrado de pesquisa. A contagem de comprimidos foi o método utilizado para verificação da adesão. A média de idade foi de 64 ± 11 anos e 82% eram do sexo masculino. 96% dos participantes obtiveram taxas de adesão iguais ou superiores a 80%. O esquecimento foi o motivo de não adesão relatado por 39% dos participantes. Houve relação estatisticamente significativa entre participantes não alfabetizados e com baixa aderência. O farmacêutico de pesquisa clínica deve identificar as dificuldades que levam a não adesão à medicação em ensaios clínicos e propor estratégias que estimulem a adesão, principalmente em pacientes com baixo grau de escolaridade. Estudos sobre as intervenções farmacêuticas na adesão dos participantes à medicação de estudos clínicos devem ser incentivados.

Palavras-chave: Adesão à medicação; Sujeitos da Pesquisa; Ensaio Clínico.

ABSTRACT

To check the rate of medication adherence in participants of clinical trials. This is a prospective, descriptive and exploratory study that checked the rate of medication adherence in 584 participants of multicentre clinical trials in an integrated research center. The tablets count was the method used for assessing adherence. The average age was 64 ± 11 years and 82% were male. 96% of participants obtained equal membership fees or greater than 80%. Forgetfulness was the nonadherence reason reported by 39% of participants. There was a statistically significant relationship between participants illiterate and low grip. The clinical research pharmacist should identify the difficulties that lead to medication non-adherence in clinical studies and propose strategies that encourage adherence, particularly in patients with low level of education. Studies on pharmaceutical interventions on medication adherence of the participants in clinical trials should be encouraged.

Keywords: Medication Adherence; Research Subjects; Clinical Trial.

RESUMEN

Determinar el tasa de adherencia a la medicación en los participantes del ensayo clínico. Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo que encontró que la tasa de adherencia a la medicación en estudio 584 participantes de los ensayos clínicos multicéntricos en un centro de investigación integrado. El recuento de comprimidos fue el método utilizado para evaluar la adherencia. La edad media fue de 64 ± 11 años y el 82% eran hombres. 96% de los participantes obtuvo cuotas de afiliación igual o mayor que 80%. El olvido era razón no adherencia reportada por el 39% de los participantes. Hubo una relación estadísticamente significativa entre los participantes analfabetos y baja adherencia. El farmacéutico investigación clínica debe identificar las dificultades que conducen a la falta de adherencia a la medicación en los estudios clínicos y proponen estrategias para fomentar la adherencia, especialmente en pacientes con bajo nivel de educación. Los estudios sobre las intervenciones farmacéuticas sobre la adherencia de los participantes en los ensayos clínicos de medicamentos deben ser alentados.

Palabras clave: Cumplimiento de la Medicación; Sujetos de Investigación; Ensaio Clínico.

1 Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
2 Centro Integrado de Pesquisa do Hospital de Base de São José do Rio Preto

Recebido em: 29/07/16

Aceito em: 15/03/17

Autor para Correspondência:
Tiago Aparecido Maschio de Lima
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, União das Faculdades dos Grandes Lagos
E-mail:
tiagomaschio.farmacip@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos envolvem quatro fases de avaliação do novo fármaco em seres humanos com os objetivos de analisar aspectos relacionados à farmacocinética, avaliar e comprovar aspectos farmacodinâmicos, avaliar a segurança e eficácia, e estudar as reações adversas¹.

Estudos de Fase I possuem cenários bem controlados para administração do fármaco teste, sendo supervisionados de perto por profissionais da saúde. Em contrapartida, os ensaios clínicos maiores (fases II, III e IV) são, geralmente, conduzidos em populações ambulatoriais, sem supervisão direta da administração do medicamento investigacional, portanto, a adesão torna-se responsabilidade de cada participante, levando a uma variabilidade não intencional na exposição real do fármaco².

A adesão à medicação é definida como o grau de obediência das orientações profissionais sobre o uso de medicamentos durante todo o tratamento³. A não adesão à medicação nos ensaios clínicos pode levar a alterações na interpretação da dose terapêutica estimada, e a uma subnotificação de reações adversas⁴. Além disso, constitui uma das principais fontes de variância da resposta aos fármacos, gerando viés na interpretação de estudos clínicos, influenciando nos resultados e comprometendo o registro de novos medicamentos^{5,6}.

Há uma variedade de métodos para verificação da adesão à medicação em ensaios clínicos, podendo ser diretos ou indiretos, todos eles, apresentando vantagens e desvantagens. Porém, o método indireto de contagem de comprimidos é o mais utilizado pelos centros de pesquisa no mundo todo, sendo preconizado e permitido pela maioria dos protocolos dos ensaios⁷.

Uma revisão sistemática realizada a partir de ensaios clínicos randomizados publicados até 2013 comparou grupos de participantes que receberam intervenção para melhorar a adesão à medicação ao grupo que não recebeu a intervenção, os pesquisadores verificaram efeitos positivos das intervenções sobre a adesão, sugerindo a pesquisa de melhores métodos de determinação e alternativas para otimizar a adesão⁸.

A participação de farmacêuticos em ensaios clínicos é fundamental para exercer influência favorável sobre a adesão à medicação. Esse profissional deve prover as informações necessárias sobre os problemas de saúde e assegurar o esclarecimento do participante para o uso racional do medicamento investigacional⁹.

Com base no exposto, objetivou-se verificar a taxa de adesão à medicação em participantes de ensaios clínicos, e correlacionar as variáveis de sexo, idade e escolaridade. Assim como, caracterizar o perfil sociodemográfico dos pacientes de pesquisa, realizar levantamento dos motivos que levam a não adesão, e discutir sobre os métodos de verificação da adesão e intervenções para melhorá-la.

MÉTODO

Trata-se de um estudo prospectivo e descritivo exploratório que verificou a taxa de adesão à medicação em participantes de ensaios clínicos fases II e III das especialidades médicas Cardiologia, Vascular, Oncologia e Neurologia em um centro integrado localizado na cidade de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil. Houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de coleta de dados contidos nas evoluções farmacêuticas do prontuário eletrônico dos pacientes ambulatoriais, e transcritos em planilha do *software Microsoft Excel*, 2010. Foram atribuídos códigos sequenciais numéricos aos pacientes para assegurar o sigilo dos dados.

As informações coletadas foram referentes aos dados sociodemográficos, a taxa de adesão à medicação investigacional e os motivos que levaram à falta de adesão a esses medicamentos dispensados pelos farmacêuticos aos participantes atendidos no centro de pesquisa durante o período entre julho de 2013 a dezembro de 2014.

Foram incluídos todos os participantes adultos em uso de terapia oral dos estudos clínicos de doenças crônicas e acompanhamento ambulatorial das áreas da Cardiologia, Vascular, Oncologia e Neurologia,

envolvendo todos os ensaios clínicos realizados no período estudado. Os menores de 18 anos e os participantes de ensaios clínicos agudos com terapia injetável foram excluídos do estudo. A adesão foi definida pela contabilidade dos medicamentos dos estudos clínicos descrita nos prontuários.

No centro de pesquisa deste estudo, a equipe de farmacêuticos é responsável por toda a logística dos medicamentos em investigação, assim como pela dispensação aos participantes e verificação da adesão ao tratamento. Todo processo é registrado em prontuários. Os participantes dos ensaios clínicos recebem instruções necessárias e são solicitados a devolver todas as embalagens usadas ou não usadas a cada visita ao centro. Os participantes são entrevistados sobre a adesão em cada visita clínica, e as embalagens devolvidas são contabilizadas.

O método utilizado para verificação da adesão é a contagem de comprimidos. As discrepâncias entre o número de formas farmacêuticas dispensadas e o número esperado de formas farmacêuticas devolvidas são discutidas com o participante de pesquisa, e as razões para a não adesão são documentadas. Os participantes classificados como não aderentes são reorientados sobre a importância de tomar seu medicamento em estudo como prescrito e instruído. Se o participante for não aderente depois do aconselhamento o investigador poderá descontinuar-lo do tratamento em estudo de acordo com o estabelecido em cada protocolo de estudo.

Todos os aspectos de adesão são discutidos com a equipe do estudo. São mantidos registros precisos para o recebimento e a disposição dos medicamentos em estudo. Além da verificação da adesão pelos farmacêuticos do centro, todos os medicamentos em estudo, recebidos ou retornados de pacientes, também são contabilizados pelos monitores dos estudos, e após poderão ser destruídos localmente ou devolvidos a um representante ou local autorizado depois da aprovação.

Na análise estatística as variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média \pm desvio padrão. Já as variáveis contínuas sem distribuição Gaussiana foram comparadas pelo Coeficiente de Correlação de *Sperman* ou teste de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas são apresentadas como números e proporções (%), sendo avaliadas por teste *Qui-Quadrado*. Em todas as circunstâncias, um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente relevante. *SPSS Statistics* versão 22.0 foi utilizado para as análises.

O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), sob o parecer número 729.588/2014, atendendo aos aspectos preconizados pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde no que se refere ao sigilo dos dados e à divulgação dos resultados apenas para fins científicos.

RESULTADOS

No período entre julho de 2013 a dezembro de 2014 foram incluídos neste estudo 584 atendimentos farmacêuticos realizados para verificação da adesão dos medicamentos de ensaios clínicos, de acordo com o cronograma de visitas variável entre os ensaios clínicos. Os participantes que não apresentaram nenhum critério de exclusão foram incluídos neste estudo de forma consecutiva. As características sócio-demográficas dos 584 pacientes atendidos estão descritas na Tabela 1. A média de idade foi de 64 ± 11 anos, mediana 65, mínima de 24 e máxima de 87 anos.

Quanto ao perfil da adesão, baseada no método de contagem de comprimidos, 562 (96%) participantes obtiveram adesão igual ou superior a 80%, e 22 (4%) participantes atingiram níveis inferiores a 80%. Os pacientes com taxa de adesão inferior a 80% foram reorientados pelos farmacêuticos e não houve necessidade de descontinuação nos ensaios clínicos de acordo com os protocolos dos estudos em questão. Os pacientes que praticaram *overdose*, também foram reorientados e os desvios foram reportados ao CEP. As taxas de adesão encontram-se pormenorizadas na Tabela 2.

Para os participantes com adesão diferente de 100%, diversos foram os motivos que seguem descritos na Tabela 3.

Tabela 1. Perfil social e demográfico de 584 participantes de ensaios clínicos, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Variáveis	n	%
Idade (anos)		
20 – 30	06	1
31 – 40	08	1
41 – 50	49	8
51 – 60	132	23
61 – 70	209	36
71 – 80	180	31
Sexo		
Masculino	480	82
Feminino	104	18
Escolaridade		
Não alfabetizado	44	8
Somente alfabetizado	07	1
Fundamental incompleto	383	66
Fundamental completo	14	2
Médio incompleto	09	2
Médio completo	96	16
Superior incompleto	16	3
Superior completo	15	3

Tabela 2. Perfil de adesão aos medicamentos em estudo de 584 participantes de ensaios clínicos, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Adesão	n	%
Adesão de 100,1% a 120% (overdose)*	35	6
Adesão igual a 100%	336	58
Adesão de 80 a 99,9%	191	33
Adesão de 0 a 79,9%	22	4
Total	584	100,00

(*) Administração de medicamento acima da quantidade descrita no protocolo do estudo.

Tabela 3. Motivos para a não adesão aos medicamentos em estudo de 248 participantes de ensaios clínicos com adesão diferente de 100%, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Motivo para não adesão	n	%
Descarte de comprimidos por engano	1	0,4
Esquecimento	97	39
Evento adverso*	16	6
Evento social	1	0,4
Hospitalização	8	3
Não souberam informar o motivo	101	41
Perdeu comprimidos	8	3
Procedimento cirúrgico	4	2
Fora do cronograma do estudo	3	1
Suspenso pelo médico	1	0,4
Viagem	8	3
Total	248	100

(*) Qualquer ocorrência médica indesejável que ocorra com um paciente que tenha recebido um produto farmacêutico e que não necessariamente tenha relação causal estabelecida com o tratamento.

Esses participantes foram reorientados quanto à importância da adesão ao tratamento. Para pacientes com problemas de adesão os farmacêuticos do centro de pesquisa utilizam estratégias diversas de acordo com o perfil do participante, entre elas: relógio, despertador no celular, melhorar o alcance e visualização, facilitar a identificação dos frascos, diário de medicamentos, solicitar auxílio ao acompanhante, ligação telefônica, entre outras.

Na análise estatística, a variável sexo foi não significativa ($p = 0,898$) através do teste *Qui-Quadrado*, utilizando nível de confiança 95%. Não houve correlação entre a variável idade sobre as taxas de adesão, utilizando o Coeficiente de Correlação de *Spearman* (r). O teste *Mann-Whitney* demonstrou significância entre os níveis de escolaridade e as taxas de adesão para os participantes não alfabetizados e com superior completo ($p = 0,0344$).

DISCUSSÃO

A boa adesão à terapia medicamentosa em investigação nos ensaios clínicos é de fundamental importância para garantir a confiabilidade dos resultados, imprescindíveis para o registro de novos medicamentos⁴. Além disso, altos índices de adesão estão positivamente relacionados ao sucesso do tratamento farmacoterapêutico, melhor prognóstico e menor índice de mortalidade, tanto para aqueles participantes que recebem o princípio ativo, assim como para os que recebem o placebo ou tratamento comparador nos casos dos estudos duplo-cegos. Por outro lado, a baixa adesão pode levar a subnotificação de eventos adversos, afetando a segurança dos pacientes⁵.

Neste estudo, 96% dos participantes obtiveram taxa de adesão à medicação em estudo igual ou superior a 80%, taxa superior aos resultados demonstrados por outros dois estudos brasileiros de adesão em participantes de ensaios clínicos. O primeiro verificou que 90% dos participantes relataram nunca ter deixado de fazer uso do medicamento em estudo¹⁰. O segundo estudo constatou que 83,3% dos participantes apresentaram taxa de adesão aos medicamentos em estudo maior ou igual a 80%¹¹. Estes achados permitem verificar que a infraestrutura ideal exigida na condução de ensaios clínicos para o cumprimento das Boas Práticas Clínicas possibilita a atuação efetiva de farmacêuticos na adesão à medicação, cenário dispar da maioria dos serviços públicos de saúde brasileiros.

A análise de adesão através de monitoramento eletrônico com aproximadamente 17.000 participantes de ensaios clínicos aponta que durante um ano de tratamento quase 40% dos participantes havia interrompido o tratamento prescrito, e 15% ocasionalmente omitiam algumas doses⁷.

Uma revisão sistemática que avaliou a adesão à medicação de ensaios clínicos randomizados envolvendo farmacoterapia oral, publicados em 2010, demonstrou que apenas 46% desses ensaios descreveram a taxa de adesão dos participantes aos medicamentos em estudo com média de 88%; e outros 11% dos ensaios clínicos relataram que a adesão foi monitorada, mas não divulgaram os resultados⁴.

Outra revisão sistemática sobre medicamentos de uso crônico em adultos analisou 25 ensaios clínicos randomizados publicados em 2012, onde 48% reportaram a adesão dos participantes e apenas 8% utilizaram mais de um método para mensurar a adesão⁶.

Pesquisadores classificam os fatores que podem influenciar na adesão de pacientes em cinco dimensões: (1) Social e econômica - relaciona-se à situação econômica e social do participante; (2) Sistema de saúde - estrutura dos serviços e características dos profissionais de saúde; (3) Condição de saúde - características da doença que afeta o paciente, como gravidade, sintomas, prognóstico, e disponibilidade de tratamentos eficazes; (4) Terapia - complexidade do regime ou eventos adversos; (5) Paciente - atitudes, conhecimento, crenças, percepções e expectativas¹².

Neste estudo o esquecimento foi o motivo comumente relatado para justificar a falta de adesão. As mudanças de horários da medicação e estilo de vida agitado são fatores que contribuem para o esquecimento. Especificamente, no esquecimento o paciente não se lembra de tomar seus medicamentos nos horários designados, e as mudanças de horários interferem nas estratégias de memória baseadas em rotinas, assim como o estilo de vida agitado contribui para a não adesão por acrescentar distrações cognitivas que desafiam a capacidade de memória¹³.

A Organização Mundial da Saúde afirma que em países desenvolvidos, a média de adesão entre os pacientes que sofrem doenças crônicas é de apenas 50%, e este índice diminui quando se trata de países em desenvolvimento. Porém, pesquisadores aos revisarem essa estimativa constataram que a mesma não pode ser generalizada por diferentes razões. Para gerar estimativas de adesão de forma convincente, válidas e interpretáveis, as características do paciente, do tratamento, a definição matemática, e o método para mensurar a adesão devem ser descritos^{3,14}.

A avaliação da adesão para estudar medicamentos é um desafio comum em estudos clínicos. A contagem de comprimidos devolvidos pelo participante, método preconizado pelos protocolos dos estudos clínicos desenvolvidos no centro de pesquisa deste estudo, é considerado o mais utilizado para verificar a adesão à medicação em estudo, mas possui limitações relacionadas à sua validação e influência dos profissionais responsáveis pela contagem dos comprimidos⁷.

Alguns autores sugerem medidas a serem consideradas para o uso desse método como: controlar rigorosamente a quantidade de medicamentos dispensados para garantir a precisão na contabilidade; limitar o período de tempo entre a contagem para minimizar o erro, mantendo o número total de comprimidos disponíveis relativamente constantes; considerar a contagem de comprimidos sem aviso prévio para limitar a oportunidade dos participantes em interferir na adesão real; avaliar a adesão na residência dos participantes, permitindo inspecionar visualmente a forma que os medicamentos são armazenados¹⁵.

Um ensaio clínico realizado com 2056 participantes comparou os métodos de contagem de comprimidos e autorrelato em questionários com a dosagem plasmática do fármaco nos participantes, os pesquisadores concluíram que o autorrelato dos participantes é potencialmente comparável à contagem de comprimidos como um método de avaliação da adesão de um ensaio clínico, se um limiar de adesão relativamente baixo é aceitável, caso contrário, a adesão deve ser confirmada por outro método¹⁶.

Segundo a revisão sistemática que agrupou ensaios clínicos randomizados publicados em 2010, além da contagem de comprimidos após o retorno dos frascos método utilizado por 57% desses ensaios, outros métodos também são empregados como o autorrelato dos participantes (24%), o monitoramento eletrônico (11%), a dosagem plasmática (5%), e a observação direta (3%)⁴.

As dosagens de fármacos ou seus metabólitos no sangue ou urina oferecem apenas um registro recente, e não fornecem padrões em longo prazo. Para manter um controle mais rígido da adesão, alguns estudos clínicos utilizam um sistema de monitoramento eletrônico através de um microchip acoplado na tampa dos frascos de comprimidos para registrar abertura e fechamento. A avaliação de 95 ensaios clínicos que utilizaram esse sistema constatou que 20% dos participantes haviam interrompido completamente o uso da medicação, e 12% omitiram a administração em algum dia. Neste estudo, a omissão de dose foi identificada em 37% dos participantes¹⁷.

A avaliação da adesão à medicação em ensaios clínicos de terapia oral anticâncer verificou o uso das seguintes métodos: (1) entrevistas com os profissionais da saúde; (2) adesão autorrelatada através de agendas ou calendários; (3) escalas de adesão preenchidas pelo participante; (4) monitoramento eventos adversos; (5) resposta de voz automática; (6) dosagem de fármacos e seus metabólitos; e (7) os bancos de dados de prescrição, sendo que somente o dispositivo de resposta de voz automática foi capaz de detectar *overdose* em tempo real. Na presente pesquisa, a *overdose* foi identificada em 6% dos participantes¹⁸.

Para alinhar o viés provocado pela falta de adesão nos ensaios clínicos, os estudos utilizam uma variedade de métodos estatísticos, porém há necessidade do cálculo cauteloso sobre o número apropriado da população a tratar para não prejudicar os resultados devido a não adesão, bem como a conscientização sobre os fatores causais para ajustar esses desvios, e, sobretudo estabelecer estratégias de intervenções¹⁹.

Intervenções para melhorar a adesão foram analisadas em uma revisão sistemática que reuniu 86 ensaios clínicos randomizados multicêntricos, porém pouco mais de 20 estudos testaram a eficácia dos métodos para melhorar a adesão isolada ou em combinação, dentre eles, intervenções cognitiva e comportamental, educação, suporte ao tratamento, terapia de observação direta, e dispositivos lembretes tais como mensagens de texto

de telefone celular. Os pesquisadores concluíram que essas intervenções devem ser acompanhadas por uma avaliação rigorosa dos seus impactos devido as grandes lacunas de evidências associadas ao custo-efetividade, tempo e população²⁰.

A análise de estudos sobre adesão à medicação sugere a introdução de novos conceitos e abordagens para melhorar adesão em ensaios clínicos através de novas propostas de intervenções para obter melhores resultados em relação às abordagens tradicionais, porém novos desenhos de ensaios clínicos devem ser adotados para avaliar essas abordagens²¹.

Algumas estratégias são recomendadas para melhorar a adesão à medicação de estudos clínicos, entre elas: (1) avaliar as potenciais barreiras à adesão ideal na fase pré-estudo; (2) incorporar estratégias para promover a adesão dos participantes de acordo com as características dos pacientes, ou seja, considerando sexo, idade, nível de instrução, entre outros fatores; (3) incluir nos procedimentos métodos precisos para monitorar a adesão, se possível, associar mais de um método para reduzir o risco de viés de informações sobre a adesão; (4) identificar de forma sistemática as barreiras, monitorar e promover a adesão²².

Outros autores descrevem recomendam o mapeamento da intervenção utilizando os seguintes passos: (1) avaliação precisa da situação; (2) formulação de objetivos de intervenção específicos; (3) levantamento dos métodos e técnicas necessárias para a intervenção e (4) implantação da intervenção²³.

Estudos publicados entre 1994 e 2010, que testaram diferentes intervenções para melhorar a adesão em pacientes com doenças crônicas cardiovasculares, os pesquisadores demonstraram que as intervenções com base nas estratégias de mudanças de comportamento melhoraram a adesão à medicação, e conseqüentemente, os resultados clínicos através de intervenções comportamentais realizadas por uma equipe multiprofissional²⁴.

Uma meta-análise realizada para avaliar a influência das intervenções financeiras na adesão à medicação de ensaios clínicos, através de 15 estudos randomizados e seis não randomizados, demonstrou que intervenções de reforços financeiros têm potencial para melhorar a adesão à medicação e pode levar a benefícios para os pacientes²⁵.

Estudo utilizando cenário em doenças crônicas empregou intervenções recorrentes, personalizadas, mensagens educativas e lembretes em papel enviados por correio ao paciente pelo médico ou farmacêutico, reforçando em longo prazo a adesão à medicação. Os resultados demonstraram-se favoráveis e os pesquisadores sugerem que a intervenção projetada pode ser facilmente generalizável e amplamente utilizada também em curto prazo nos ensaios clínicos²⁶.

Este estudo apresenta limitações pela inclusão de participantes de ensaios clínicos delineados para diferentes morbidades crônicas e por não ter realizado levantamento de eventos adversos ocorridos com os participantes, assim como a relação desses eventos com a falta de adesão ou *overdose*, além da influência da complexidade da frequência de administração e forma de armazenamento dos medicamentos em estudo. A equipe do estudo planeja abordar estes itens em estudos paralelos.

CONCLUSÃO

Embora a adesão à medicação deva ser totalmente garantida nos ensaios clínicos, na prática ocorrem barreiras principalmente relacionadas ao grau de instrução do paciente, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Esse tema é complexo e apresenta muitas variáveis. É preciso garantir, além de resultados clínicos confiáveis, a segurança do paciente através do tratamento utilizado de forma racional.

Apesar da boa adesão apresentada pela maioria dos pacientes deste estudo, é fundamental a ampliação de estratégias de Cuidado Farmacêutico que contribuam para o estímulo da adesão à medicação de estudos clínicos, através do incremento da atuação efetiva de farmacêuticos clínicos.

Vale ressaltar a escassez de trabalhos realizados em centros de pesquisas nacionais, e publicados, sobre as atividades do farmacêutico na pesquisa clínica, demonstrando a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas sobre as intervenções farmacêuticas na adesão dos participantes brasileiros à medicação de ensaios clínicos, e elencando as suas particularidades.

Fontes de financiamento

Não houve financiamento/fomento.

Conflito de interesses

Não há conflitos de interesses.

Colaboradores

TAML participou em todos os aspectos do trabalho; APDM participou da concepção do projeto, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada; VFC participou da coleta, análise e interpretação dos dados, e aprovação final da versão a ser publicada; MFG participou da revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Agradecimentos

À diretoria da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto e à diretoria do Centro Integrado de Pesquisa FUNFARME/FAMERP, pelo incentivo à pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, 13 jun 2013.
2. International Conference on Harmonization. Guideline for Good Clinical Practice. 4 version, 9 Nov 2016. Available: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf>.
3. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva; 2003.
4. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, et al. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trials*, 2014;11(2):195-204.
5. Yue Z, Cai C, Ai-Fang Y, et al. The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*, 2014;103(3):229-35.
6. King MA, Pryce RL. Evidence for compliance with long-term medication: a systematic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm*, 2014;36(1):128-35.
7. Vrijens B, Urquhart J. Methods for Measuring, Enhancing, and Accounting for Medication Adherence in Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*, 2014;95(6):617-26.
8. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD000011.
9. Senger AL, Nardin JM. Atuação do farmacêutico em pesquisa clínica. *R Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 2010;1(1):12-24.
10. Beccaria LM, Ribeiro RCHM, Cesarino CB, et al. Adesão de pacientes à medicação em ensaios clínicos. *Rev enferm UFPE on line*, 2014;8(4):987-93.
11. Silveira LCJ, Souza EN, Goldmeier S, et al. Adesão às consultas e ao tratamento medicamentoso de pacientes em ensaios clínicos randomizados da indústria. *Rev. Gaúcha Enferm.* (Online), 2010;31(3):423-427.
12. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, et al. 50% adherence of patients suffering chronic conditions – where is the evidence? *Ger Med Sci*, 2012;10: Doc16.
13. Insel KC, Einstein GO, Morrow DG, et al. A Multifaceted Prospective Memory Intervention to Improve Medication Adherence: Design of a Randomized Control Trial. *Contemporary clinical trials*, 2013;34(1):45-52.
14. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, et al. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2014;40(1):102-8.
15. Williams AB, Amico KR, Bova C, et al. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. *AIDS Behav*, 2013;17(1):284-97.
16. Warren SR, Raisch DW, Campbell HM, et al. Veterans Affairs Site Investigators. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. *Clin Trials*, 2013;10(3):441-8.
17. Servick K. 'Nonadherence': A bitter pill for drug trials. *Science*, 2014;346(6207):288-289.
18. Patel K, Foster NR, Farrell A, et al. Oral cancer chemotherapy adherence and adherence assessment tools: a report from North Central Cancer Group Trial N0747 and a systematic review of the literature. *J Cancer Educ*, 2013;28(4):770-6.
19. Mansoor SM, Krass I, Aslani P. Multiprofessional interventions to improve patient adherence to cardiovascular medications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013;18(1):19-30.
20. Chaiyachati KH, Ogbuaji O, Price M, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS*, 2014;28Suppl2:S187-204.
21. Dodd S, White IR, Williamson P. Nonadherence to treatment protocol in published randomised controlled trials: a review. *Trials*, 2012 Jun 18;13:84.
22. Muchomba FM, Gearing RE, Simoni JM, et al. State of the science of adherence in pre-exposure prophylaxis and microbicide trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012; 61(4): 490–498.
23. Kimmel SE, Troxel AB. Novel incentive-based approaches to adherence. *Clin Trials*. 2012;9(6):689-95.
24. Petry NM, Rash CJ, Byrne S, et al. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med*, 2012;125(9):888-96.
25. Zwikker H, van den Bemt B, van den Ende C, et al. Development and content of a group-based intervention to improve medication adherence in non-adherent patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns*, 2012;89(1):143-51.
26. Ivers NM, Schwalm JD, Grimshaw JM, et al. Delayed educational reminders for long-term medication adherence in ST-elevation myocardial infarction (DERLA-STEMI): protocol for a pragmatic, cluster-randomized controlled trial. *Implement Sci*, 2012;9;7:54.