

Dissertação de Mestrado Profissional

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DE UM
BIP DIGITAL ACOPLADO À CAIXA DO MEDICAMENTO
NA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO:
UM ESTUDO QUASI-EXPERIMENTAL

PAOLA CARRA FORTUNA

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DE UM
BIP DIGITAL ACOPLADO À CAIXA DO MEDICAMENTO
NA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO:
UM ESTUDO QUASI-EXPERIMENTAL**

Autor: Paola Carra Fortuna

Orientador: Profa. Dra. Ursula da Silveira Matte

*Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação Mestrado
Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.*

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Fortuna, Paola Carra

Avaliação da eficácia do uso de um bip digital acoplado à caixa do medicamento na adesão ao tratamento farmacológico: um estudo quasi-experimental / Paola Carra Fortuna. -- 2019.

75 f.

Orientadora: Ursula da Silveira Matte.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Adesão ao tratamento. 2. Pesquisa clínica. 3. Bip digital. I. Matte, Ursula da Silveira, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e ter abençoado meu caminho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por disponibilizar desta oportunidade grandiosa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, através da qual despertei o interesse em desenvolver este trabalho, tendo como motivação poder ver na prática a diferença sendo feita na vida das pessoas.

Agradeço a minha orientadora, Profa. Dra. Ursula da Silveira Matte, pela contribuição para a realização e aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos pacientes que voluntariamente participaram desta pesquisa, tornando esta jornada mais alegre e gratificante, sem os quais esse trabalho não poderia ser concluído.

A toda equipe da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital São Vicente de Paulo (Bioserv SMO), por disponibilizar da estrutura necessária para o recrutamento e recepção dos pacientes.

Ao meu namorado, amigos, familiares, e todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, que também compreenderam meus períodos de ausência e que muitas vezes seguraram minha mão, me dando apoio e incentivo para seguir em frente.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

(José de Alencar)

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ABRACO	Associação Brasileira das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CE	Ceará
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DAA	Dispositivos de Auxílio à Administração de Medicamentos
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DM2	Diabetes Mellito tipo 2
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EVIPNet	Rede para Políticas Informadas por Evidências
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HSVP	Hospital São Vicente de Paulo
IC	Intervalo de Confiança
OMS	Organização Mundial da Saúde
PR	Paraná
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica
RS	Rio Grande do Sul
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
CBP	<i>Calendar Blister Pack</i>
AIDS	<i>Acquired ImmunoDeficiency Syndrome</i>
SMS	<i>Short Message Service</i>
SMO	<i>Site Management Organization</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
MMAS-8	<i>8-item Morisky Medication Adherence Scale</i>
MVP	<i>Minimum Viable Product</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
IP	<i>Investigational Product</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da amostra na linha de base e as classificações de adesão através do MMAS-8 no período pré e pós-intervenção.....	34
Tabela 2	Mudança na classificação da adesão dos participantes de acordo com o MMAS-8 pré e pós-intervenção.....	35
Tabela 3	Avaliação dos pacientes ao final do estudo quanto ao uso do <i>bip</i> digital.....	37

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ilustração do dispositivo SUPERMED.....	20
Figura 2	Ilustração do dispositivo <i>IoT Medication Data Device</i> – Baswen.....	21
Diagrama 1	Fluxo de participantes do estudo.....	27
Figura 3	Ilustração do <i>bip</i> digital utilizado no estudo.....	29
Figura 4	Ilustração do processo de adaptação do <i>bip</i> digital para ser acoplado à caixa do medicamento.....	30
Figura 5	Ilustração do dispositivo finalizado acoplado à caixa do medicamento.....	31
Gráfico 1	Classificação dos participantes quanto à adesão de forma subjetiva através do questionário MMAS-8 nos períodos pré e pós-intervenção.....	36
Gráfico 2	Classificação dos participantes quanto à adesão de forma objetiva através da contagem de comprimidos retornados no período pós-intervenção.....	37

RESUMO

A adesão ao tratamento é fundamental para o correto manejo de doenças agudas e crônicas. Entretanto, muitos pacientes possuem dificuldade em seguir o tratamento recomendado. Com isso, torna-se necessária a busca por um método simples e econômico que auxilie na adesão ao uso de medicamentos, que possa ser utilizado na prática clínica e também no âmbito da pesquisa clínica, visando diminuir a não adesão dos pacientes. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do uso de um *bip* digital acoplado à caixa do medicamento na adesão ao tratamento farmacológico oral diário de 26 pacientes, por um período de 28 dias. Tratou-se de um estudo quasi-experimental, onde a adesão foi avaliada nos períodos pré e pós-intervenção através da Escala de Adesão Terapêutica de 8-Itens de Morisky e da contagem de comprimidos. O estudo foi realizado na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital São Vicente de Paulo, gerenciada pela Bioserv SMO, em Passo Fundo-RS. No período pré-intervenção do estudo, 76,9% dos participantes foram classificados como “baixa adesão”, com média da pontuação da escala de 4,96. No período pós-intervenção, a média da escala foi de 7,34, e apenas 11,5% dos participantes obtiveram classificação de “baixa adesão” ($p < 0,001$). Na contagem de comprimidos ao final do estudo, foi observada uma média de adesão ao tratamento de 96,8%. Não houve associação entre os fatores sociodemográficos analisados e a adesão ($p > 0,05$). Os resultados indicam que o dispositivo proposto neste trabalho mostrou-se como uma ferramenta útil e de baixo custo para aumentar a adesão ao tratamento, tendo sido bem avaliado e aceito pelos participantes. Além disso, também é um método aplicável aos estudos clínicos, sendo este seu principal diferencial. Entretanto, estudos mais robustos podem ser desenvolvidos visando aperfeiçoar o delineamento da pesquisa para que conclusões mais precisas sejam obtidas.

Palavras-chave: Adesão ao tratamento. Pesquisa clínica. *Bip* digital.

ABSTRACT

Adherence to treatment is fundamental for the correct management of acute and chronic diseases. However, many patients have difficulty following their prescriptions. Therefore, it is necessary to search for a simple and economical method that assists medication adherence, which can be used in clinical practice and also in the scope of clinical research, aiming to reduce patient noncompliance. Thus, this study aimed to evaluate the efficiency of using a digital beep coupled to the medication box in adherence to the pharmacological treatment of 26 patients on daily oral medication, for a period of 28 days. It was a quasi-experimental study, where adherence was assessed in pre- and post-intervention periods through the Eight-item Morisky Medication Adherence Scale and the tablet count. The study was conducted at the Clinical Research Unit of Hospital São Vicente de Paulo, managed by Bioserv SMO, in Passo Fundo-RS. In the pre-intervention period of the study, 76,9% of the participants were classified as "low adherence", with a mean scale score of 4,96. In the post-intervention period, the mean scale score was 7,34, and only 11,5% of participants were classified as "low adherence" ($p < 0,001$). In the tablet count at the end of the study, a mean adherence to treatment of 96,8% was observed. There was no association between sociodemographic factors analyzed and adherence ($p > 0,05$). The results indicates that the device proposed in this study proved to be a useful and inexpensive tool to increase adherence to treatment, being well evaluated and accepted by the participants. In addition, it is also a method applicable to protocols in clinical trials, which is its main differential. However, robustest studies should be developed aiming to improve the research design, so that more precise conclusions can be obtained.

Keywords: Adherence to treatment. Clinical research. Digital beep.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL	14
2.2 NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO E OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	16
2.2.1 Adesão na Pesquisa Clínica	18
2.3 DISPOSITIVOS DE AUXÍLIO À ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	19
2.3.1 Metodologias voltadas para auxiliar na adesão em pesquisas clínicas	21
3 JUSTIFICATIVA	23
4 OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5 MÉTODO	26
5.1 DELINEAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS	26
5.2 EXECUÇÃO DO ESTUDO	26
5.2.1 Elegibilidade e inclusão de pacientes	26
5.2.2 Visita 1 (<i>Baseline</i>) – Início da intervenção	28
5.2.3 Visita 2 (<i>Follow-up</i>) – Encerramento do estudo	31
5.3 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES DAS VISITAS DO ESTUDO	32
5.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....	33
5.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	33
6 RESULTADOS	34
7 DISCUSSÃO	39
7.1 LIMITAÇÕES DO TESTE.....	41
8 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	43
8.1 DESCRIÇÃO	43
8.2 APLICABILIDADE DO PRODUTO	43
8.3 INSERÇÃO SOCIAL	44
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
10 REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	51
ARTIGO	Erro! Indicador não definido.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de estudos clínicos caracteriza a capacidade de um país em produzir novos medicamentos (DECIT, 2011). Em 2005, foi criada a Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) no Brasil, que objetivou institucionalizar a pesquisa clínica em hospitais de ensino de várias regiões do país, fazendo com que adquirissem competência para sua realização. Com esse avanço, foi possível dar ênfase às demandas da saúde pública, testando medicamentos, procedimentos e dispositivos para diagnóstico de doenças de interesse do Sistema Único de Saúde (SUS), proporcionando ao sistema a possibilidade de ter estudos clínicos que atendam a suas necessidades (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

A formação da estrutura de pesquisa clínica no país foi acompanhada por uma matriz regulatória, composta pelo sistema CEP/CONEP, responsável por proteger os participantes. A regulamentação de pesquisa estabelecida em 1996 (Res. 196/96 CNS) garantiu uma série de medidas protetivas aos sujeitos de pesquisa, minimizando os riscos de exploração e coerção e garantindo a participação voluntária nas pesquisas (BRASIL, 1966).

Por meio do acompanhamento fornecido pela pesquisa clínica, dispensam-se as filas de espera e a falta de vagas vistas no SUS, e todas as despesas do tratamento clínico são financiadas pelo patrocinador. O paciente é acompanhado rigorosamente para avaliações de possíveis eventos e/ou reações adversas, além de ter a chance de acesso a novos medicamentos e tecnologias que só estarão disponíveis no mercado ou na rede pública no futuro (SANTOS; WIENC, 2011). Mas, apesar das evidentes vantagens oferecidas, é importante ressaltar que os voluntários fornecem seu tempo e sua vida para participar dos estudos, cujo foco principal é a possibilidade de poder gerar conhecimento que ajudará outros pacientes no futuro, de forma a evoluir na tecnologia e na ciência (NOBRE; BERNARDO; JATENE, 2004).

Muitas vezes os pacientes que serão inseridos em protocolos de pesquisa clínica possuem o diagnóstico de uma doença crônica, na qual um efetivo controle depende do cumprimento de todas as orientações médicas, desde administrar o medicamento corretamente, seguir uma dieta e/ ou mudar seu estilo de vida. A adesão ao tratamento é fundamental para o manejo de doenças, tanto agudas quanto crônicas (ALMEIDA, [s.d.]). Porém, mesmo com todas as facilidades e

tratamentos oferecidos atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) refere que muitos pacientes têm dificuldade em seguir o tratamento recomendado (WHO, 2003).

Um estudo realizado em Fortaleza-CE mostra que cerca de dois terços dos pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) não mantêm seus níveis pressóricos dentro dos padrões esperados, devido ao tratamento medicamentoso indiscriminado, ou seja, não seguido corretamente (BRITO *et al.*, 2008). Também no contexto de pesquisa clínica, a baixa adesão ao tratamento pode ser um problema. Um estudo realizado na África em 2013, cujo objetivo foi analisar a eficácia de antirretrovirais para prevenção da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em mulheres, não conseguiu obter nenhum resultado significativo uma vez que as participantes não aderiram ao tratamento, apesar de comparecerem às consultas (MARRAZZO *et al.*, 2015).

Podem ser observados fatores sociodemográficos e comportamentais que influenciam a adesão ao tratamento, como a idade, ocupação, uso de drogas e baixa escolaridade. Além disso, fatores associados aos problemas clínicos, que incluem os receios aos possíveis efeitos adversos do medicamento (ou produto investigacional, no caso de pesquisas clínicas), numerosos tratamentos concomitantes, tempo de duração do tratamento e a própria forma da doença, também contribuem para baixa adesão (NEVES; ROLLA; SOUZA, 2010).

Uma maneira de organizar os medicamentos, denominado Dispositivos de Auxílio à Administração de Medicamentos (DAA), tem sido utilizado como forma de aprimorar a adesão ao tratamento, diminuindo erros de administração. Na forma principal de apresentação deste método, o medicamento do paciente é transferido para uma caixa organizadora que contém vários compartimentos, e será distribuído de acordo com a posologia prescrita. Esta metodologia tem efeitos significativos na melhoria da adesão terapêutica mostrados na literatura, porém esse efeito é praticamente inexistente em idosos com déficit cognitivo (CONN *et al.*, 2015; MENDES, 2017). Além disso, esse sistema não é adequado para utilização em ensaios clínicos, devido à necessidade de retirada dos medicamentos da sua embalagem original. Assim, torna-se necessária a busca por um método simples e econômico que facilite a adesão ao uso de medicamentos que possa ser utilizado na prática clínica e também seja aplicável no âmbito da pesquisa clínica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

As buscas pelas melhorias da qualidade de vida da população brasileira e pelo fortalecimento da indústria biotecnológica e farmacêutica do Brasil são fatores que motivam a transição importante no cenário da medicina que vem ocorrendo nos últimos tempos, contando com uma gama de temas e ações que visam almejar tais objetivos. A implantação do SUS possibilitou o acesso ao ambiente hospitalar e a chance de tratamento para milhares de pessoas no país, sendo considerado um grande passo rumo à melhoria da qualidade de vida da população brasileira. O SUS busca garantir, através do acesso universal e igualitário, uma rede de ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde (VIEIRA, 2009).

Segundo Zago (2004), o desenvolvimento de pesquisas em saúde (incluindo pesquisa clínica, pesquisa dos sistemas de saúde e as ciências básicas e biotecnologia) surgem como um meio de auxiliar na resolução de atuais problemas de saúde pública que o país enfrenta, como a demanda crescente por novos serviços, as desigualdades sociais e a necessidade de aperfeiçoar os recursos disponíveis no sistema de saúde. Além disso, estas pesquisas podem auxiliar na obtenção de uma independência tecnológica na indústria farmacêutica, para assim atender as necessidades atuais e alavancar a economia do país.

De acordo com a definição da *Association of American Medical Colleges Task Force on Clinical Research*, Pesquisa Clínica é uma investigação na área da saúde, classificada em fases (I à IV), que visa a promoção da saúde por meio da produção de conhecimentos essenciais para a compreensão dos mecanismos, prevenção e tratamento de doenças (DECIT, 2011). Os estudos de fase I são conduzidos em indivíduos saudáveis, em pequena escala, ou seja, poucos participantes, e são estritamente controlados para administração do fármaco, tendo supervisão próxima dos profissionais da saúde. Já os ensaios de fases II à IV são maiores, os participantes possuem a doença alvo em investigação para a droga, e são de larga escala, de inclusão multicêntrica (PINTO; BARREIRO, 2010).

O processo de inovação de fármacos é extenso e custoso. Estima-se que de cada 10.000 moléculas analisadas, somente uma transforma-se de fato em medicamento para ser disponibilizado à população, e este processo pode levar até

10 anos de pesquisa (PINTO; BARREIRO, 2010). É importante ressaltar que somente após estudos de fase III que o medicamento pode ser comercializado (ICH, 2016).

No Brasil, todos os ensaios clínicos são avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a pesquisa é conduzida, além de haver uma segunda avaliação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando necessário. A aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também é exigida para pesquisas com medicamentos e produtos para a saúde que precisam de autorização para importação (NISHIOKA; SA, 2006). É possível observar avanços importantes na área de pesquisa e de desenvolvimento de medicamentos no Brasil, porém o país lida com um entrave que o deixa em desvantagem com relação a outros países, que é a demora no processo regulatório para aprovação de um estudo, o que interfere diretamente no tempo para recrutamento de pacientes (BRASIL, 2017).

Esta problemática foi abordada no Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil, que prevê ações de curto, médio e longo prazo, estruturadas em seis eixos: regulação ética, regulação sanitária, formação em pesquisa clínica, fomento científico e tecnológico, Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) e gestão do conhecimento. Dentre elas, destaca-se a modernização da Plataforma Brasil (sistema eletrônico criado pelo Governo Federal para sistematizar o recebimento dos projetos de pesquisa que envolvem seres humanos) e a qualificação do sistema CEP/CONEP, impactando na diminuição dos prazos de análises éticas das pesquisas (BRASIL, 2017).

O Brasil vivencia um crescimento significativo no número de pesquisas clínicas, constatado por meio do número de registros de ensaios clínicos em base de dados estrangeira (DAINESI; GOLDBAUM, 2012): de 414 registros em 2010, passou a 6.950 registros em 2019, lançados no *Clinical Trials* (NIH, 2019). O maior número de estudos de pesquisa clínica brasileira é de fase III, e dos estudos baseados no desenvolvimento de novos medicamentos, 80% são conduzidos por empresas multinacionais (ANVISA, 2011). Segundo uma publicação da Associação Brasileira das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica - ABRACRO (2018), cerca de 1.600 estudos clínicos são realizados no Brasil atualmente, contando com centros de excelência em especialidades como oncologia, cardiologia, neurologia,

endocrinologia, reumatologia, oftalmologia e outras, com condições ideais para a realização de projetos de pesquisas complexas.

De acordo com as normas brasileiras, os sujeitos participam das pesquisas voluntariamente, recebem o tratamento completo do estudo (incluindo o produto investigacional, exames clínicos e laboratoriais, consultas com especialistas, dentre outros) gratuitamente, não podem ser remunerados pela sua participação e têm garantido o sigilo de sua identidade (BRASIL, 2012). Desde sua regulamentação em 1996 com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde, as pesquisas clínicas ganharam destaque no Brasil e colocaram o país no caminho do desenvolvimento de medicamentos de qualidade (ABRACRO, 2018).

2.2 NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO E OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Para o manejo de doenças crônicas na prática clínica, o tempo de tratamento geralmente é bastante extenso, causando oscilações nos índices de adesão, pois o paciente muitas vezes apresenta melhora temporária nos sintomas e não vê mais necessidade em seguir administrando o medicamento (ALMEIDA, [s.d.]

Os níveis de adesão ao tratamento podem ser classificados em pacientes aderentes, que seguem totalmente o tratamento; os desistentes, que os abandonam; e por fim os persistentes, que não aderem ao tratamento mas seguem comparecendo às consultas (GUSMÃO; MION, 2006). A adesão ao tratamento farmacológico é entendida como a utilização de pelo menos 80% dos medicamentos prescritos, considerando horário, dose e tempo de tratamento (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Dentre as causas da não adesão ao tratamento, encontram-se a falta de entendimento das instruções dos profissionais da saúde, por esquecimento ou desorganização, e estes são classificados como “não aderentes involuntários”. Por outro lado, há os “não aderentes voluntários”, caracterizados por indivíduos que escolhem não administrar o medicamento, que pode estar ligado a estilo de vida, como crenças, medos e culturas (WHO, 2003).

Um estudo realizado em Cambé-PR investigou os fatores associados a não adesão à terapia medicamentosa contínua em 639 indivíduos de 40 anos ou mais de idade. A prevalência de não adesão foi de 63,5%, ou seja, os resultados indicaram uma alta prevalência da não adesão. Paciente não ser acompanhado pelo agente comunitário de saúde, ter tido descontinuidade no acesso aos medicamentos e a

elevada frequência de utilização dos medicamentos ao longo do dia, foram os fatores associados a não adesão neste estudo (REMONDI; CABRERA; SOUZA, 2014).

Uma Unidade Básica de Saúde geralmente é frequentada por pacientes portadores de doenças crônicas, para a renovação de receitas, consulta de acompanhamento, verificação da pressão e/ou glicemia, entre outras. Porém, muitas dessas visitas podem ser ocasionadas devido a não adesão ao tratamento medicamentoso prescrito, situação essa que pode ocorrer por vários motivos, conforme já citados anteriormente (BRASIL, 2016).

A não adesão à terapia de doenças crônicas pode resultar em falha terapêutica, interferência na avaliação da resposta clínica, diminuição da eficácia dos medicamentos, mudanças desnecessárias no tratamento e aumento do número de exames, de prescrições e de internações hospitalares. Isso pode elevar os custos do tratamento e onerar o sistema de saúde, bem como levar à incapacidade e à morte prematura do paciente. Um estudo realizado por SOKOL et al. (2005), mostrou que pacientes com diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia e insuficiência cardíaca possuíam maior risco de hospitalização quando apresentavam baixa adesão medicamentosa. Entre os diabéticos, o risco foi de 13% quando havia alta adesão e de 30% com baixa adesão, e entre os hipertensos, o risco foi de 19% e 28%, respectivamente.

Visando abordar o problema da não adesão, foi realizado um levantamento pela Rede para Políticas Informadas por Evidências (EVIPNet) do Ministério da Saúde que incluiu a revisão de intervenções voltadas à resolução dos fatores relacionados ao paciente, seus tratamentos e suas condições de saúde, assim como voltadas ao sistema e aos profissionais de saúde, para aprimorar a adesão. São eles:

- 1 – Técnicas educacionais, motivacionais e cognitivas e sistemas de lembretes, como lembretes eletrônicos (SMS) enviados aos pacientes;
- 2 – Oferta de incentivos ao paciente, como reforços financeiros (como reembolsos de deslocamento e refeições, em casos de pesquisa patrocinada);
- 3 – Intervenções para auxílio na gestão dos medicamentos pelo paciente, como dispositivos organizadores de medicação;
- 4 – Combinação de intervenções voltadas ao paciente, ou seja, a combinação das intervenções educativas, com as intervenções cognitivas, motivacionais e

comportamentais, e ainda com as intervenções para auxílio na gestão de medicamentos pelo paciente (BRASIL, 2016).

Para avaliação da adesão, não existe um método considerado “padrão ouro”, tornando-se um grande desafio para as equipes de saúde. Entretanto, várias são as técnicas disponíveis, como recursos tecnológicos para contagem de pílulas (por exemplo, sensor localizado na tampa do frasco do medicamento que contabiliza os comprimidos que são retirados da embalagem), avaliação da melhora clínica, questionários, ou ainda, dosagem do fármaco ou metabólitos no plasma, saliva ou urina, embora nenhum possa garantir a acurácia perfeita para definir a situação real de uso dos medicamentos.

Além dos fatores já citados, com o avançar da idade, a taxa de adesão tende a piorar, pois além do indivíduo estar passando por declínios fisiológicos e cognitivos que acompanham o envelhecimento, estes possuem maior probabilidade de sofrerem de diversas doenças crônicas que geralmente requerem o uso de múltiplas medicações, que causam confusão, insegurança e, conseqüentemente, aumentam o risco de não adesão (GOULD; TODD; IRVINE-MEEK, 2009)

2.2.1 Adesão na Pesquisa Clínica

Na pesquisa clínica, é comum o desenvolvimento de protocolos com duração de três a quatro anos, e este tempo pode prejudicar o comprometimento na adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Um estudo realizado por Silveira et al. (2010), buscou avaliar a taxa de adesão dos pacientes de ensaios clínicos randomizados (ECR) da indústria farmacêutica nas consultas de seguimento do estudo e ao tratamento medicamentoso, e concluiu indicando que pacientes em estudos com seguimento mais longo (36 meses) e com maior número de comprimidos apresentam prejuízos na adesão.

Quando um paciente vivencia uma experiência desagradável com o uso de algum medicamento, como por exemplo, uma reação adversa, este pode abandonar o tratamento pois se sente inseguro quando a continuidade do seu uso, tornando-se um “não aderente voluntário” (WHO, 2003). Esta é uma preocupação frequente dentre os ensaios clínicos, pois por tratar-se de um medicamento “experimental”, pode causar mais insegurança aos pacientes para aderirem corretamente ao tratamento. Com isso, surge a importância de manter uma relação de confiança

entre a equipe de pesquisa e o paciente, para transmitir segurança e total assistência a ele durante a sua participação no estudo, para que assim sinta-se confortável com o uso do produto investigacional (*IP*).

Para avaliar a adesão nas pesquisas clínicas, a dosagem laboratorial (do fármaco ou metabólitos) e a contagem de comprimidos remanescentes são considerados métodos padronizados, muitas vezes acompanhados da dispensação de diários de autopreenchimento que auxiliam o paciente no controle da ingestão (CORRER; OTUKI, 2013). Em estudos de fase III ou superior, ao contrário das fases anteriores, geralmente não ocorre supervisão direta da administração do produto investigacional, desta forma, a adesão torna-se responsabilidade de cada participante, e isto ocasiona uma variabilidade na administração do fármaco (ICH, 2016).

2.3 DISPOSITIVOS DE AUXÍLIO À ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS (DAA)

Os Dispositivos de Auxílio à Administração de Medicamentos (DAA) foram criados na tentativa de auxiliar o paciente na ingestão dos medicamentos, evitando esquecimento e erros, principalmente na polifarmácia, pois sabe-se que é comum os pacientes utilizarem mais que um medicamento por dia. Em um estudo com 144 idosos realizado em São Paulo, por exemplo, a média de medicamentos prescritos foi de 4,98 por indivíduo (STEFANO *et al.*, 2017).

A utilização mais comum dos DAA é em formato de caixa organizadora de plástico, contendo diversos compartimentos internos onde os medicamentos podem ser organizados, podendo conter adesivos para orientação da posologia e/ou um sistema de alarme. Geralmente os compartimentos são proporcionais para 7 dias, com 4 subcompartimentos para cada dia. Para sua utilização, os medicamentos precisam ser transferidos de sua embalagem original para serem alocados dentro do dispositivo e assim serem organizados de acordo com a dose, período do dia para uso, entre outros. O objetivo do uso deste recurso é diminuir os erros de administração e, assim, permitir que um idoso mantenha um estilo de vida mais independente (MENDES, 2017).

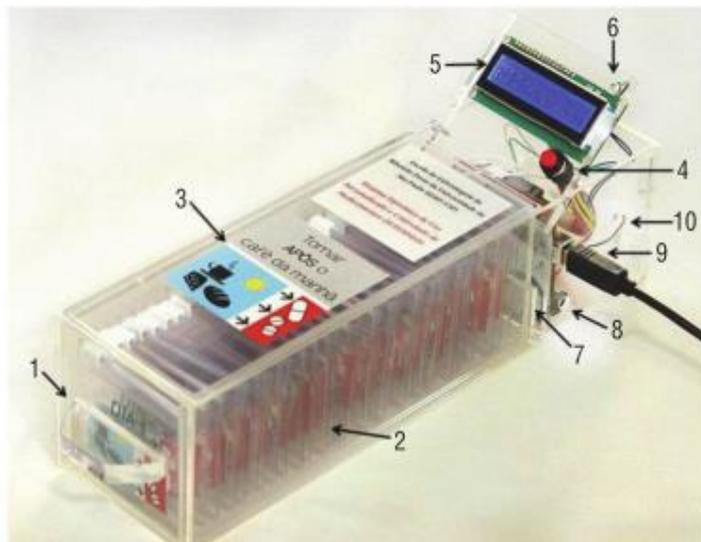
Entretanto, este método requer um alto nível de conhecimento do indivíduo sobre seus medicamentos para que faça a organização correta, ou então alguém disponível semanalmente, como por exemplo, um familiar ou cuidador, para fazer a

separação e reposição dos comprimidos. Caso contrário, o método perde sua função, uma vez que os medicamentos serão administrados de acordo com os comprimidos disponíveis na caixa (GOULD; TODD; IRVINE-MEEK, 2009).

Vieira (2013) desenvolveu um dispositivo denominado SUPERMED (Figura 1) para gerenciamento da administração de medicamentos e melhoria da adesão medicamentosa, que consiste em uma caixa organizadora de acrílico, contendo sachês de medicamentos (com a possibilidade de descrição em *braille*, visando a auxiliar pessoas com deficiência visual), etiquetas identificadoras e sistema eletrônico para controlar o alarme e o registro de dados de abertura da caixa.

Os benefícios e vantagens do uso dos DAA andam em conjunto com o aconselhamento, educação e motivação do paciente. Sendo assim, terão melhores resultados os pacientes realmente comprometidos em seguirem o tratamento adequado. Porém, considerando a limitação deste método por necessitar que o medicamento seja retirado de sua embalagem original, países como Reino Unido e Austrália possuem normas acerca do uso dos DAA, onde sua utilização deve ser considerada apenas em necessidades específicas, caso contrário, o medicamento deve ser dispensado e administrado em sua embalagem original (MENDES, 2017).

Figura 1 – Ilustração do dispositivo SUPERMED.



ª 1 - Gaveta; 2 - sachês de medicamentos; 3 - etiquetas com informações para o uso correto; 4 - botão para desligar o alarme; 5 - relógio/visor LCD; 6 - LED; 7 - sensores; 8 - entrada para fonte de energia; 9 - interface de comunicação USB; 10 - pilhas.

Fonte: Vieira *et al.* (2013).

2.3.1 Metodologias voltadas para auxiliar na adesão em pesquisas clínicas

Para auxiliar na adesão ao tratamento do estudo em pacientes participantes de pesquisas clínicas, levando em consideração as restrições quanto ao acondicionamento do *IP*, a alternativa consiste em gerar dispositivos que venham da indústria para o centro de pesquisa acoplado às caixas do *IP*. Ou então, que possam ser ajustados ao frasco após sua fabricação e disponibilização ao centro de pesquisa, para que não seja necessária nenhuma transferência do medicamento.

Pensando nisso, a empresa coreana Baswen® criou um dispositivo chamado *IoT Medication Data Device* (Figura 2), o qual a partir de um sensor localizado junto à tampa do frasco de medicamento, realiza a liberação de um comprimido por vez e a contagem de cada comprimido que é retirado da embalagem. Ele ainda possui um sistema de aplicativo ligado à rede que pode ser instalado no celular do pesquisador, e assim gerar um relatório informando dia, horário e quantidade de comprimidos que foram retirados pelo usuário (no caso, o participante da pesquisa). Porém, este dispositivo não possui sistema de alarme para lembrar o paciente do horário da administração da dose.

Considerando que as doses são liberadas isoladamente, diminui-se o risco de contaminação dos outros comprimidos por não haver contato com as mãos do paciente e em seguida ser devolvido para a embalagem, situação que é bastante comum na prática. Apesar de todas as vantagens, este dispositivo ainda não chegou ao Brasil, possui custo elevado e envolve o acordo com o patrocinador para adotar esta tecnologia ainda na fabricação da embalagem do medicamento para ser enviada ao centro de pesquisa.

Figura 2 – Ilustração do dispositivo *IoT Medication Data Device* – Baswen.



Fonte: *IoT Medication Data Device* | BASWEN, 2018.

O uso de monitoramento eletrônico está em rápido desenvolvimento, são diversas as formas de apresentação de dispositivos que contam com o auxílio da tecnologia para auxiliar os pacientes no uso dos medicamentos. Isso promove um fortalecimento na interação entre o paciente, clínico e/ou pesquisador, uma vez que a adesão correta ao tratamento é um objetivo de interesse de todos (PARK; HOWIE-ESQUIVEL; DRACUP, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

Segundo Dosse *et al.* (2009), o SUS gasta em média R\$ 11 bilhões por ano com tratamentos diretos e indiretos de pacientes com doenças crônicas não transmissíveis. Com o tratamento sendo mantido corretamente, a redução de gastos poderia chegar a R\$ 840 milhões anuais. O fenômeno da não adesão ao tratamento pelos pacientes causa muitos prejuízos e gera questionamento para as equipes multiprofissionais, que se sentem impotentes diante do fato (BORGES; PORTO, 2014).

Essa problemática tem sido considerada um dos maiores empecilhos da prática médica atual, havendo autores que a consideram o mais sério. Nos países desenvolvidos, a média de adesão entre os pacientes que sofrem de doenças crônicas é apenas 50% e a magnitude da baixa adesão em países em desenvolvimento é ainda maior, considerando a escassez de recursos e as desigualdades no acesso aos cuidados de saúde (WHO, 2003). Tratando-se de ensaios clínicos da indústria farmacêutica, as taxas de adesão giram em torno de 40 a 90% (EKMAN *et al.*, 2006).

A relação entre o profissional de saúde e o paciente, o plano terapêutico e as características da doença em questão são algumas das variáveis determinantes para aprimorar o grau de adesão ao tratamento. Na pesquisa clínica, o desenvolvimento de uma “aliança” entre a equipe do estudo com paciente também é muito válida, na qual serão reforçadas as responsabilidades específicas de cada um no processo do tratamento (VITÓRIA, 2003).

O desenvolvimento dos DAA, na forma de caixa organizadora, contribuiu para a melhora na adesão, mas o fato é que a remoção do medicamento de sua embalagem original para ser acondicionada em outro recipiente pode trazer alguns prejuízos, como perda da bula, dificuldade na identificação dos diversos medicamentos que estão na caixa, perda de estabilidade, entre outros (MENDES, 2017). Além disso, em determinadas situações, como é o caso do uso de produto investigacional em pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínica da indústria farmacêutica, a retirada do medicamento da embalagem original não é permitida pelos patrocinadores, impossibilitando o uso destes DAA.

Nesse contexto, o método proposto neste trabalho, ainda não descrito na

literatura, mostra-se como uma opção nova e viável para ser adotado futuramente no âmbito da pesquisa clínica, uma vez que o medicamento permanece em sua embalagem original e o dispositivo de alarme é acoplado nela, descartando assim problemas relativos à transferência do medicamento.

A implementação de métodos que visam diminuir a não adesão ao tratamento nas pesquisas clínicas é muito importante, bem como na prática clínica, para assim reduzir o impacto negativo que esta conduta pode acarretar na saúde do paciente, de forma a auxiliá-lo na correta administração do tratamento (ALMEIDA, [s.d.]). Tendo em vista a relevância do tema abordado, esta pesquisa avaliou a eficácia do uso de um *bip* digital acoplado à caixa do medicamento na adesão ao tratamento farmacológico oral diário dos pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a eficácia do uso de um *bip* digital acoplado à caixa do medicamento na adesão ao tratamento farmacológico oral diário dos pacientes.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os participantes quanto aos fatores sociodemográficos e avaliar a associação com o nível de adesão ao tratamento;

- Comparar a adesão ao tratamento antes e após a intervenção do estudo, através da pontuação do questionário MMAS-8 e através da contagem de comprimidos administrados e não administrados;

- Qualificar a intervenção proposta no estudo, através da avaliação dos participantes.

5 MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS

Realizou-se de um estudo quasi-experimental, para avaliação da adesão ao tratamento pré e pós-intervenção de forma subjetiva (aplicação de questionário) e objetiva (contagem de comprimidos). A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), gerenciada pela Bioserv SMO - Consultoria Médica e Assessoria em Pesquisa Clínica Ltda, na cidade de Passo Fundo-RS.

Este estudo está vinculado à linha de pesquisa “Tópicos Específicos em Pesquisa Clínica” do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foi submetido, via Plataforma Brasil, aos CEPs do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - instituição de origem, vinculada ao Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, e da Universidade de Passo Fundo - instituição executora, sendo aprovado com os pareceres N° 2.729.991 e N° 2.851.753, respectivamente.

Por tratar-se de uma pesquisa que envolve seres humanos, este projeto obedeceu aos critérios da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, foram pedidas autorizações aos participantes desta pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para utilização dos dados obtidos, bem como a divulgação dos resultados. O participante esteve ciente que poderia desistir a qualquer tempo, sem que houvesse qualquer constrangimento.

5.2 EXECUÇÃO DO ESTUDO

5.2.1 Elegibilidade e inclusão de pacientes

A coleta de dados foi realizada de Outubro de 2018 à Abril de 2019, com a inclusão de 27 pacientes recrutados a partir do banco de dados da Bioserv SMO, sendo estes pacientes participantes prévios ou potenciais participantes de algum estudo clínico da instituição, e que possuíam histórico de baixa ou moderada adesão. Os pacientes foram contatados por telefone e convidados para se dirigirem ao hospital para a explicação detalhada do estudo, assinatura do TCLE (Anexo 1), e

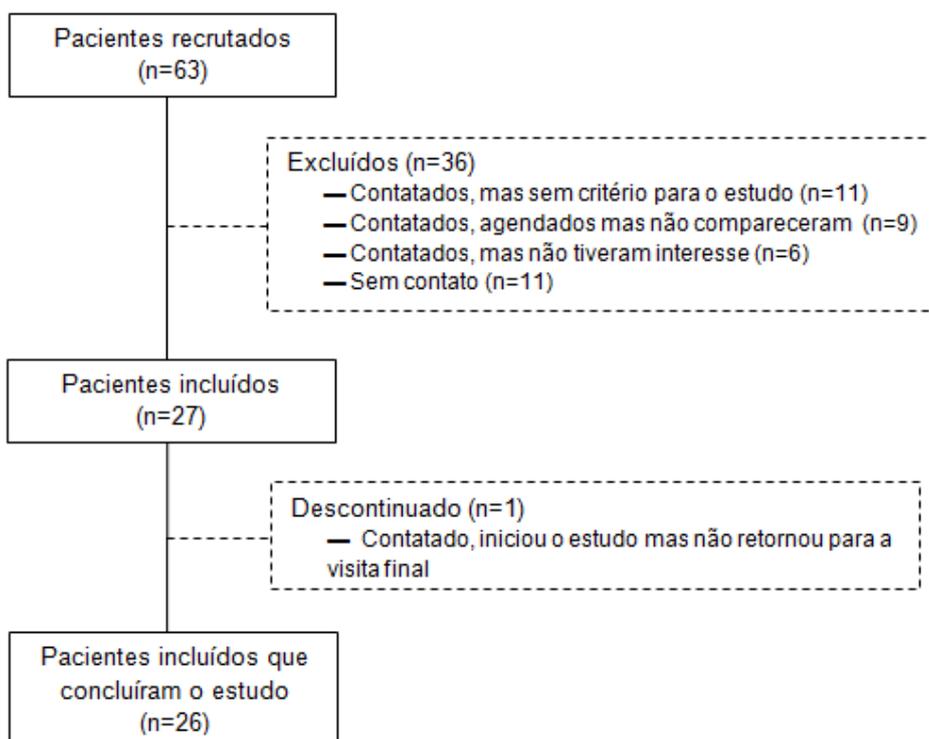
iniciar a intervenção. Na triagem, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão: 1) assinatura do TCLE; 2) ter idade entre 50 a 75 anos; 3) estar fazendo uso diário de tratamento oral para uma das condições: Diabetes Melito tipo 2, hipertensão ou terapia anticoagulante.

Exclusão: 1) estar participando de algum protocolo de pesquisa clínica que utilize produto investigacional atualmente; 2) internação no período de triagem; 3) paciente com alguma limitação psicológica/cognitiva que o impossibilite de entender e seguir os procedimentos do estudo; 4) classificação de “alta adesão” pelo MMAS-8, aplicado na Visita 1.

Para compor a amostra do estudo, 63 pacientes foram inicialmente selecionados do banco de dados da Unidade de Pesquisa Clínica HSVP (Bioserv SMO). Destes, 27 pacientes foram triados e receberam o *bip* do estudo, porém 1 paciente foi descontinuado pois não retornou para a visita de encerramento do estudo, sendo este então considerado perda de *follow-up* (dado incompleto), e não foi considerado para as análises estatísticas do estudo. O *bip* dispensado para este paciente também foi perdido.

Diagrama 1 - Fluxo de participantes do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

A justificativa para a amostra deste estudo ter sido composta por pacientes que não estavam utilizando *IP*, é devido a possibilidade da intervenção proposta neste estudo influenciar nos resultados ou conduta dos pacientes com relação ao uso do *IP* do estudo no qual já estavam participando. Além disso, uma prévia autorização dos patrocinadores precisaria ser obtida para que essa intervenção fosse realizada durante o curso do estudo, o que levaria muito tempo e inviabilizaria a conclusão deste trabalho no prazo determinado.

5.2.2 Visita 1 (*Baseline*) – Início da intervenção

Os participantes foram orientados a trazerem consigo, para a Visita 1, uma caixa de medicamento nova, ou seja, ainda não iniciada, de seu uso habitual para Diabetes Melito tipo 2, hipertensão ou anticoagulante, e sua receita médica para confirmação da posologia. Os participantes foram avaliados de forma individual e sigilosa, cada um tendo sua identidade preservada por meio da atribuição de códigos para sua identificação, que foram determinados de forma numérica sequencial, incluindo as iniciais do nome (Anexo 2). Para análise dos fatores sociodemográficos e caracterização da amostra, foi aplicado um questionário (Anexo 3) que abordou os seguintes aspectos: gênero, idade, escolaridade, renda familiar e hábitos de vida (tabagismo e consumo de bebida alcoólica).

Em seguida, foi aplicada a Escala de Adesão Terapêutica de Oito Itens de Morisky, do inglês *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) (Anexo 4), que é uma medida psicométrica indireta conhecida na prática clínica, para a análise subjetiva do paciente quanto à adesão, cuja pontuação varia de 0 a 8 pontos (MORISKY *et al.*, 2008). O paciente foi orientado a responder o questionário considerando sua conduta com relação ao uso do medicamento que será utilizado para testar a intervenção do estudo. Neste questionário, cada resposta negativa valeu 1 ponto (perguntas de 1 a 4; 6 a 7). A pergunta 5 é invertida, portanto, se a resposta foi afirmativa, valeu 1 ponto. A última questão variou de 1,0 a zero ponto, sendo a contagem a cada 0,25 (RIBEIRO *et al.*, 2016). No presente estudo, os participantes que obtiverem 8 pontos, entre 6 e 7 pontos e <6 pontos na escala foram classificados como alta, média e baixa adesão, respectivamente.

Os pacientes elegíveis após a aplicação dos questionários estavam aptos a iniciar a intervenção do estudo. A posologia foi definida conforme relato do paciente,

e sempre que possível, foi confirmada com a apresentação da receita médica. Na caixa do medicamento trazido pelo paciente, foi acoplado o dispositivo do estudo: um *bip* digital (modelo PS-305) (Figura 3) que foi fixado a uma fita velcro com auxílio de cola de artesanato, e colocado em volta da caixa do medicamento. A fita velcro foi utilizada para que o dispositivo fosse melhor ajustado a caixas de tamanhos diferentes, e para que possa ser reaproveitado em diferentes estudos.

Além disso, foram tomadas precauções para não haver dano à caixa do medicamento trazida pelo paciente nem a possibilidade de obstrução de alguma informação importante da embalagem, pois o dispositivo não ficou fixo em um único ponto, podendo ser movimentado ao longo da caixa.

Figura 3 – Ilustração do *bip* digital utilizado no estudo.



Fonte: AliExpress, 2019.

O aparelho foi programado para despertar uma, duas ou três vezes ao dia, dependendo da posologia para cada paciente, sendo ajustado para o horário do dia mais adequado para o uso de determinado medicamento. Durante a Visita 1, foi programado um alarme teste para despertar naquele momento, para o paciente ser familiarizado com o som do alarme e definir se era capaz de ouvi-lo, mesmo a distância, e esclarecer qualquer dúvida quanto ao funcionamento do dispositivo.

Na Figura 3, pode-se observar que no display, acima da hora, cada alarme programado é representado pelo símbolo de um sino, sendo que o dispositivo aceita a configuração de até 5 alarmes por dia. Após despertar no horário programado, o dispositivo pode ser silenciado quando o indivíduo desligar o alarme no próprio aparelho – pressionando o botão “MODE”, alcançando, assim, a caixa de medicamento que deverá ser administrada. Caso contrário, ele é silenciado automaticamente após 1 minuto de alarme contínuo.

O passo-a-passo do processo de adaptação do *bip* para ser acoplado à caixa do medicamento está ilustrado na Figura 4. Com aproximadamente 15cm de cada face da fita velcro (cerca de 30 cm de comprimento no total), utilizou-se a cola de artesanato em uma das pontas para fixar uma fita na outra. Esta fixação foi reforçada ainda com a ajuda de um grampeador para garantir que não houvesse rompimento (Figura 4 , 1a e 1b). Em seguida, a fita foi colada no verso do aparelho, sendo fixado na face da fita velcro em que há o tecido tipo “pelúcia”, pois nesta face a aderência com a cola e o plástico é mais garantida (Figura 4, 2a e 2b). Após aguardar cerca de 3 min para a secagem da cola, o *bip* estava pronto para ser acoplado à caixa do medicamento (Figura 4, 3a e 3b).

Figura 4 – Ilustração do processo de adaptação do *bip* digital para ser acoplado à caixa do medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

Em seguida, o *bip* foi acoplado à caixa do medicamento, e devido a flexibilidade do tamanho da fita velcro, pôde ser ajustado a diversos tamanhos de caixas, conforme demonstrado na Figura 5.

Figura 5 – Ilustração do dispositivo finalizado acoplado à caixa do medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

Os pacientes foram orientados para não alterarem as configurações ajustadas no aparelho, e comunicar o pesquisador caso o alarme parasse de disparar nos horários programados. Além disto, foram orientados a apresentar a caixa do medicamento com o *bip* na visita de final de estudo para devolução do aparelho ao pesquisador, incluindo as cartelas vazias e os comprimidos não administrados no período.

No total, 21 *bips* foram adquiridos em site de compra internacional para o desenvolvimento do estudo, com recursos próprios do pesquisador. Quando o paciente não possuía a caixa do medicamento, e sim apenas as cartelas soltas (forma como muitas vezes são dispensados os medicamentos na rede pública), uma caixa de papel foi confeccionada pelo pesquisador e fornecida para o paciente para participação no estudo.

5.2.3 Visita 2 (*Follow-up*) – Encerramento do estudo

A visita de encerramento do estudo foi realizada 28 dias após o início da intervenção, utilizando uma janela de ± 2 dias quando necessário, e foi agendada através de um contato telefônico com os pacientes. Nesta visita, foi avaliada a adesão final do paciente ao tratamento, após a intervenção, de forma subjetiva,

através da reaplicação da MMAS-8, e de forma objetiva, por meio da contagem de comprimidos e utilizando uma fórmula de Regra de Três Simples:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de comprimidos administrados (a)} \times 100}{\text{N}^\circ \text{ correto de comprimidos que deveriam ter sido administrados (b)}} = \text{Adesão (\%)}$$

Onde:

(a) = determinado pelo número total de comprimidos no frasco, subtraído pelo número de comprimidos retornados (não administrados);

(b) = determinado pelo intervalo de dias entre as visitas, multiplicado pelo número de comprimidos ingeridos por dia.

Além disso, nesta visita também foi aplicado um questionário de avaliação pelo paciente quanto ao uso do dispositivo (Anexo 5).

Foram considerados critérios de descontinuação do estudo: 1) internação por qualquer razão; 2) indicação clínica para interrupção do tratamento oral; 3) pacientes que realizaram a triagem mas não retornaram dentro do prazo de 15 dias para a visita de início da intervenção, ou então após 28 dias para visita de encerramento do estudo; e 4) retirada do TCLE (desistência).

5.3 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES DAS VISITAS DO ESTUDO

Procedimento	Visita 1 (Baseline_Dia 0)	Visita Extra*	Visita 2 (Follow-up_28 ±2 dias)
Assinatura do TCLE	X		
Revisão dos critérios de elegibilidade	X		
Identificação do participante	X		
Questionário Fatores Sociodemográficos	X		
Escala de 8 Itens de Morisky (MMAS-8)	X		X
Configuração do <i>bip</i>	X	X**	
Entrega do <i>bip</i> para o participante	X	X**	
Retorno do <i>bip</i>		X**	X
Cálculo da adesão			X
Avaliação do <i>bip</i> pelo participante			X

* Visita extra programada se o participante não tivesse consigo na Visita de Triagem uma caixa de medicamento nova (não iniciada) OU se o participante apresentasse problemas com o dispositivo e necessitasse ajuste de configuração ou troca.

** Procedimentos opcionais.

5.4 TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizado o programa WinPEPI, versão 11.43. O tamanho da amostra calculado de 26 sujeitos, teve a capacidade de detectar uma diferença de $\geq 0,5$ entre as médias do MMAS-8 como significativa, considerando o desvio padrão de 1,0 para o *Baseline* e 0,6 para o *Follow-up* (término do estudo) [dados de Jung *et al.* (2017)]. Para a correlação foi considerado o valor 0,5. Para este cálculo foi considerado poder de 80% e nível de significância de 5%. Acrescentando 40% de possíveis perdas de seguimento, estimou-se que 43 pacientes precisariam ser incluídos, para que 26 concluíssem corretamente o estudo.

5.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para avaliar a distribuição (normal ou não) dos escores do MMAS-8, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilks. O teste de Wilcoxon foi utilizado para análise estatística da diferença entre os escores do MMAS-8 pré e pós-intervenção. Para associação de mudança na pontuação do questionário MMAS-8 (*Baseline x Follow-up*) e os fatores sociodemográficos, nas variáveis qualitativas/ordinais, foi utilizado a Correlação de Pearson; nas variáveis categórica/dicotômicas, foi utilizado o *Teste T de Student* Independente e ANOVA *One-Way*. A análise foi realizada através do software SPSS, versão 18.0, com nível de significância considerado de 0,05. Para a avaliação da satisfação dos participantes, foi realizada análise descritiva de frequências.

6 RESULTADOS

As características da amostra dos 26 indivíduos que participaram e concluíram o estudo estão descritas na Tabela 1. A média de idade foi 65 anos, sendo 54 e 73 as idades mínimas e máximas, respectivamente. Quanto à terapia medicamentosa, nenhum paciente utilizou medicamento da classe de anticoagulantes para testar a intervenção do estudo, por tratar-se de uma terapia em que a dose é mais frequentemente ajustada. Portanto, 5 pacientes (19,2%) utilizaram medicamento para hipertensão e 21 pacientes (80,8%) utilizaram medicamento para a DM2.

Tabela 1 – Características da amostra na linha de base e as classificações de adesão através do MMAS-8 no período pré e pós-intervenção.

Características da amostra no Baseline			MMAS-8 Pré-intervenção				MMAS-8 Pós-intervenção				Valor-p			
			Baixa adesão	n	Média adesão	n	Baixa adesão	n	Média adesão	n		Alta adesão	n	
Idade (média, dp)	65 (5,80)	26	76,9%	20	23,1%	6	11,5%	3	42,3%	11	46,2%	12	0,844	
Gênero	Mulher	53,8%	14	78,6%	11	21,4%	3	7,1%	1	50,0%	7	42,9%	6	0,697
	Homem	46,2%	12	75,0%	9	25,0%	3	16,7%	2	33,3%	4	50,0%	6	
Morar sozinho	Não	84,6%	22	81,8%	18	18,2%	4	9,0%	2	45,5%	10	45,5%	10	0,377
	Sim	15,4%	4	50,0%	2	50,0%	2	25,0%	1	0,0%	0	75,0%	3	
Escolaridade	Fundamental	53,8%	14	85,7%	12	14,3%	2	14,3%	2	57,1%	8	28,6%	4	0,746
	Médio	34,6%	9	77,8%	7	22,2%	2	11,1%	1	33,3%	3	55,6%	5	
	Superior	11,6%	3	33,3%	1	66,7%	2	0,0%	0	0,0%	0	100,0%	3	
Renda	< 1 salário	15,4%	4	50,0%	2	50,0%	2	0,0%	0	25,0%	1	75,0%	3	0,537
	1 e 2 salários	57,7%	15	80,0%	12	20,0%	3	20,0%	3	60,0%	9	20,0%	3	
	≥ 3 salários	26,9%	7	85,7%	6	14,3%	1	0,0%	0	14,3%	1	85,7%	6	
Fumante	Sim	19,2%	5	60,0%	4	20,0%	1	0,0%	0	40,0%	2	60,0%	3	0,404
	Não	80,8%	21	76,2%	16	23,8%	5	14,4%	3	42,8%	9	42,8%	9	
Uso de álcool	Sim	3,9%	1	100,0%	1	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	100,0%	1	NA*
	Não	96,1%	25	76,0%	19	24,0%	6	12,0%	3	44,0%	11	44,0%	11	

* Não avaliado estatisticamente.

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

Através das análises estatísticas para avaliação da associação entre os fatores sociodemográficos e a adesão, percebeu-se que nenhuma das variáveis interferiu de forma estatisticamente significativa na pontuação do MMAS-8 pré e pós-intervenção ($p>0,05$), ou seja, não houve relação entre os fatores sociodemográficos analisados e a adesão. Como apenas um participante referiu uso de álcool, não foi possível estabelecer nenhuma relação desta variável com a adesão.

A maioria dos participantes (76,9%) foi classificada no grupo “baixa adesão” no início do estudo, onde a média da pontuação do MMAS-8 no período pré-intervenção foi 4,96 (IC 95% 4,47 – 5,44) e mediana 5,5, tendo a pontuação mínima de 3 e a máxima de 6,5 pontos. Já no período de pós-intervenção, a média foi de 7,34 (IC 95% 6,96 – 7,72) e mediana 7,5, tendo a pontuação mínima de 4,5 e a máxima de 8,0 pontos, e 46,2% dos participantes obtiveram classificação de “alta adesão”, e apenas 11,5% foram classificados como “baixa adesão”. Através da análise estatística, observou-se que variação do MMAS-8 pré e pós-intervenção apresentou uma mudança estatisticamente significativa ($p<0,001$), ou seja, houve uma melhora na pontuação do MMAS-8 que resultou na migração da classificação inicial, e não apenas uma melhora na questão de pontos (escala numérica). A Tabela 2 expõe a distribuição cruzada da amostra entre os grupos de acordo com a pontuação (baixa, média e alta adesão), no decorrer do estudo.

Tabela 2 – Mudança na classificação da adesão dos participantes de acordo com o MMAS-8 pré e pós-intervenção.

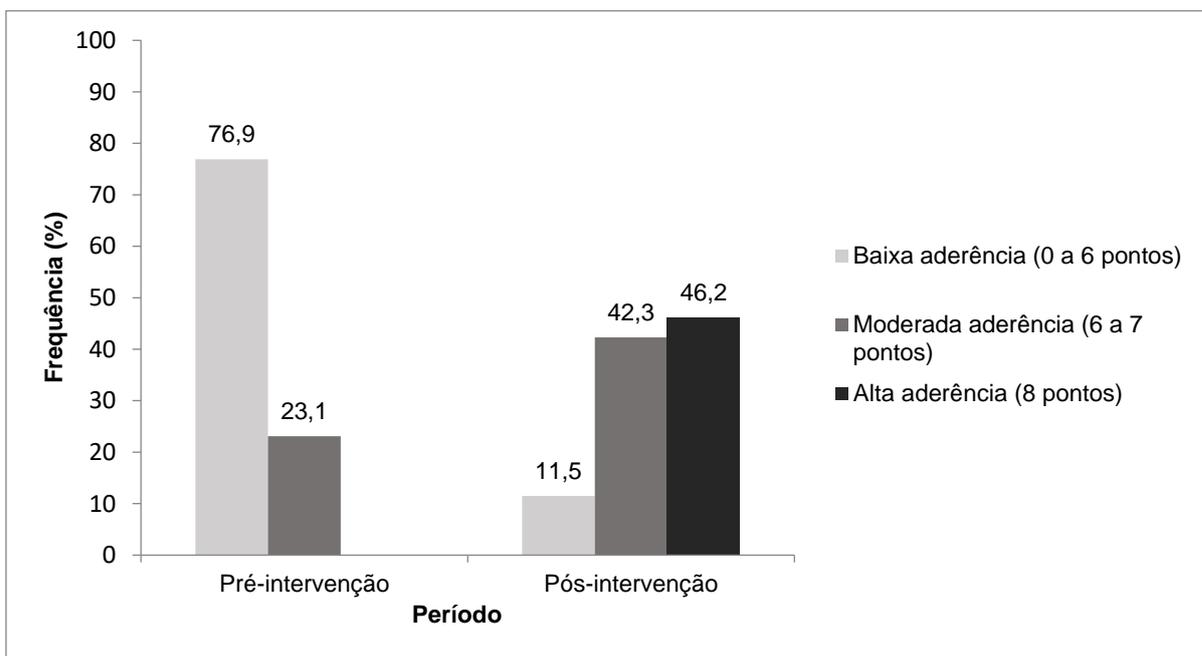
		MMAS-8 Pós-intervenção			Total	Valor-p
		Baixa adesão	Média adesão	Alta adesão		
MMAS-8 Pré- intervenção	Baixa adesão	N 3	9	8	20	<0,001
		% 11.5%	34.6%	30.8%	76.9%	
	Média adesão	N 0	2	4	6	
		% .0%	7.7%	15.4%	23.1%	
Total		N 3	11	12	26	
		% 11.5%	42.3%	46.2%	100.0%	

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

É importante também ressaltar que nenhum paciente obteve “piora” após utilizar o dispositivo do estudo, apenas observou-se melhora, exceto por 5 pacientes

que permaneceram na mesma classificação após concluírem a intervenção (2 com baixa adesão e 3 com média adesão). Ou seja, a intervenção não ocasionou mudança significativa para estes participantes. Através da análise do Gráfico 1, pode-se observar a mudança na distribuição dos grupos nos dois períodos do estudo.

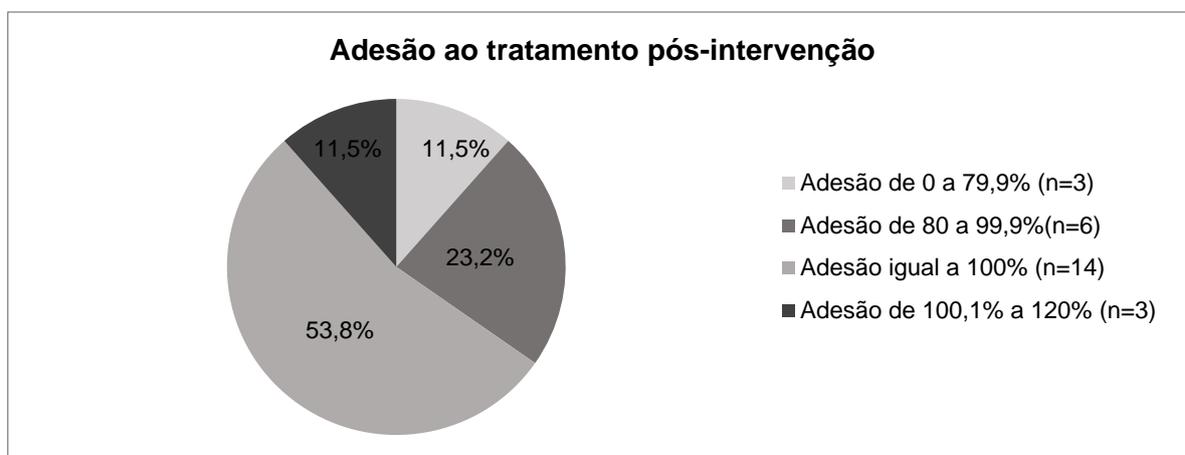
Gráfico 1 – Classificação dos participantes quanto à adesão de forma subjetiva através do questionário MMAS-8 nos períodos pré e pós-intervenção.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

A determinação da adesão de forma objetiva dos participantes através da conferência e contagem dos comprimidos retornados na visita de final de estudo está descrita no Gráfico 2. Foi observada uma média de adesão de 96,8% (dp 8,42), mediana de 100% e com máxima de 107,1% e mínima de 71,4%. Uma adesão >100% é obtida quando um paciente administra quantidade maior de comprimidos esperados no período, por exemplo, se um paciente utiliza um medicamento 1 vez por dia todos os dias por 28 dias, sua adesão será 100% se 28 comprimidos forem administrados. Entretanto, se forem utilizados 30 comprimidos, sua adesão será >100%, neste caso, 107,1%. A apresentação detalhada dos dados brutos para obtenção da adesão objetiva de cada paciente está descrita no Anexo 6.

Gráfico 2 - Classificação dos participantes quanto à adesão de forma objetiva através da contagem de comprimidos retornados no período pós-intervenção.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

Dos 14 pacientes que obtiveram 100% de adesão na avaliação objetiva, 10 também pontuaram 8 (alta adesão) no MMAS-8, 3 pontuaram 7,5 e 1 pontuou 7 (média adesão). Por serem metodologias distintas de avaliar a adesão, esta divergência é possível acontecer, embora o ideal seria que todos os pacientes que pontuaram 8 no MMAS-8 também obtivessem 100% de adesão, sendo o que ocorreu com 71,4% dos casos neste estudo.

A avaliação do uso do aparelho pelos pacientes está descrita na Tabela 3. Através de sua análise, pode-se perceber que aceitação dos pacientes com relação ao uso do *bip digital* foi boa, de uma forma geral. Nenhum paciente julgou a experiência de ter utilizado o dispositivo como sendo “ruim”.

Tabela 3 – Avaliação dos pacientes ao final do estudo quanto ao uso do *bip digital*.

		%	N
1 – A utilização do dispositivo se mostrou como uma ferramenta útil para lembrá-lo de tomar seu medicamento?	Sim	92,3%	24
	Não	7,7%	2
2 – Você se sentiu confortável com o uso do dispositivo?	Sim	80,8%	21
	Não	19,2%	5
3 – Você acredita que a função do dispositivo (alarme) possa tê-lo deixado confuso quanto a administração de sua medicação?	Sim	7,7%	2
	Não	92,3%	24
4 – Você apresentou dificuldades quanto ao manuseio do dispositivo?	Sim	19,2%	5
	Não	80,8%	21
5 – Como você avalia a experiência de ter utilizado o dispositivo, de um modo geral?	Boa	88,5%	23
	Regular	11,5%	3
	Ruim	0%	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

Além disso, alguns relatos de pacientes e familiares que foram registrados nas visitas de encerramento do estudo reforçam este achado, e indicaram o envolvimento da família no tratamento do paciente:

“Com certeza esse aparelho ajudou muito meu pai, pois antes ele nunca tomava o medicamento da diabetes na hora certa, ele se perdia muito, e com o alarme ficou muito mais fácil – não tinha desculpa pra não tomar.” 025_EDS, 02Abr2019.

“O barulho que ele faz é agudo, então é meio chato, só que isso é um detalhe, por que o importante é como ele ajuda a lembrar de tomar o remédio que faz bem pra gente.” 022_ARS, 20Mar2019.

“É uma pena eu ter que devolver o despertador, estou muito satisfeita usando ele, eu e minha filha até apelidamos ele de ‘grilo’: todo dia quando ele apitava, a minha filha falava: ‘olha lá o grilo chamando mãe, tá na hora do remédio!’ ” 007_ES, 05Dez2018.

Nenhum paciente entrou em contato com o pesquisador para informar que o alarme havia parado ou desconfigurado, porém, na visita de encerramento do estudo, para 2 participantes foi constatado que o alarme foi desconfigurado (ex. criado um alarme a mais, ou algum foi desativado), embora os participantes não soubessem justificar como isto ocorreu. Como o comunicado ao pesquisador durante o estudo não foi realizado pelo paciente, a visita extra para reconfigurar o alarme não foi realizada.

7 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que o método proposto mostrou-se útil para aumentar a adesão ao tratamento na amostra de 26 pacientes estudada, tendo em vista que 76,9% da amostra foi classificada como “baixa adesão” inicialmente, e ao final do estudo apenas 11,5% permaneceram com esta classificação, e 46,2% dos participantes obteve classificação de “alta adesão”. A média geral da adesão na contagem de comprimidos ao final do estudo foi 96,8%.

Devido a escassez de dados na literatura sobre o desenvolvimento e testes de dispositivos para aumentar a adesão ao tratamento em estudos clínicos, a seguir serão discutidos dados assistenciais. No estudo realizado por Vieira (2013) para testar o SUPERMED em 32 idosos com HAS, uma melhora significativa na adesão também foi observada utilizando o questionário MMAS-8, pois 81,2% da amostra foi considerada “menos aderente” antes da intervenção, e ao final do estudo 96,9% dos pacientes foram classificados como “mais aderentes”.

Já em um estudo randomizado realizado por Choudhry *et al.* (2017) para comparar o efeito de três dispositivos-lembrete de baixo custo (Take-in-slide®, RxTimer Cap® e uma caixa organizadora de plástico padrão) na adesão ao tratamento em mais de 50 mil indivíduos que utilizavam mais do que três medicações para tratar doenças crônicas, foi observado que os dispositivos não melhoraram a adesão. Não houve diferença estatisticamente significante no nível de adesão entre o grupo controle e qualquer um dos dispositivos. Com estas divergências nos achados da literatura, torna-se necessário discutir alguns fatores potencialmente interferentes que possam ter contribuído para o resultado tão satisfatório obtido no presente estudo, que são: tamanho da amostra, tempo de intervenção e perfil dos participantes.

O presente estudo foi composto por uma amostra pequena e com tempo de intervenção curto (28 dias), comparando-se com outros estudos realizados. Por exemplo, Jung *et al.* (2017) randomizaram 210 pacientes para o estudo, utilizando um protocolo de simplificação de tempo de administração, que consistiu na mudança do horário de administração do medicamento prescrito (dentro do possível) para horários mais estratégicos do dia. O questionário MMAS-8 também foi utilizado para medir a adesão, após 3 meses da intervenção, no qual o grupo intervenção teve

uma proporção significativamente maior de pacientes com alta adesão (80,2%) em comparação ao grupo controle (56,2%).

No estudo randomizado realizado por Tan *et al.* (2017) com 73 pacientes com hipertensão, uma intervenção para aumentar a adesão foi realizada utilizando cartelas de medicamento com calendário (CBPs), ou seja, as cartelas eram rotuladas para cada comprimido com os dias da semana ou data projetada para uso, e assim forneciam um registro visual de quando o medicamento foi tomado pela última vez. Foi observado que o método, testado por 7 meses, teve um impacto positivo na adesão ao medicamento, no controle da pressão arterial e também teve considerável potencial em economia dos custos de saúde, como custos por consulta ambulatorial, visita hospitalar, exames de imagem e procedimentos. Este achado é importante pois sabe-se que as consequências da falta de adesão às terapias de longo prazo geram problemas de saúde pública como aumento dos custos de cuidados de saúde, pois pode ocorrer maior procura por atendimento médico emergencial e internações (WHO, 2003).

Com relação ao perfil dos pacientes incluídos no estudo, estes foram provenientes do banco de dados da Bioserv SMO sendo então indivíduos que já participaram ou foram triados para pesquisas da instituição, e com isso possuíam uma certa afeição pela instituição e pela equipe. Esta relação pode ter contribuído no comprometimento com o retorno das visitas e no seguimento correto dos procedimentos do estudo. Isto pode explicar o motivo pelo qual a taxa de perda de seguimento foi tão baixa neste estudo, pois o trabalho foi desenvolvido prevendo a possibilidade de perdas de seguimento/follow-up de até 40%, porém, ocorreu apenas uma perda. Para que esta perda não prejudicasse as análises, um paciente a mais foi incluído, e assim o total de 26 indivíduos com dados completos foram utilizados para as análises finais do estudo.

Embora todos esses fatores citados acima possam ter contribuído para os resultados do estudo, permanece relevante destacar o efeito positivo causado pelo uso do *bip* digital acoplado à caixa do medicamento no auxílio aos pacientes. Este método trata-se de uma opção viável e acessível, assim como outros métodos também já desenvolvidos, que hoje estão integrados no dia-a-dia dos pacientes, principalmente em idosos. Segundo um estudo realizado por Gould; Todd; Irvine-Meek (2009) para avaliar os métodos de auxílio na adesão utilizados em uma amostra de 135 idosos, apenas 25 participantes referiram não utilizar nenhum

dispositivo. As *pillboxes* (caixas organizadoras) se mostraram mais comumente usadas em comparação com os *blisters packs* (onde cada dosagem é apresentada em uma bolha separada de plástico transparente e selada com papel alumínio – procedimento realizado por um farmacêutico). A utilização destes recursos auxilia no autogerenciamento das medicações pelo paciente, e assim consegue promover uma maior sensação de independência e autonomia, embora necessitem da supervisão de um cuidador para fazer a reposição dos medicamentos nos compartimentos.

Em um estudo realizado por Tan *et al.* (2016) em pacientes com gota, o nível da adesão ao tratamento foi associado à idade e a escolaridade dos pacientes. Já no presente estudo, não foi observada associação entre os fatores sociodemográficos analisados e a adesão. Entretanto, este achado demonstra dois pontos interessantes: o primeiro é que nenhum dos fatores sociodemográficos analisados interferiu na melhora da adesão após a intervenção do estudo; o segundo é que a intervenção do estudo possuiu o mesmo efeito em todos os perfis de indivíduos.

Na busca de avaliar a adesão aos produtos investigacionais em um centro de pesquisa em São José do Rio Preto-SP, um estudo relatou que 96% dos pacientes obtiveram taxa de adesão acima de 80% ao tratamento do estudo – a análise foi feita através da contagem de comprimidos, sendo que 39% dos pacientes atribuíram o esquecimento como a principal razão para a não adesão (LIMA *et al.*, 2017). Laureano (2013) realizou um ECR que teve como objetivo avaliar a eficácia de métodos indiretos de monitoramento contínuo na adesão de voluntários participantes de ensaios clínicos em tratamento com produto investigacional, e no estudo foi observada relação entre o esquecimento da ingestão do *IP* e a escolaridade, sendo este afetado pela baixa escolaridade. A mediana da adesão ao tratamento entre os indivíduos foi de 93,0. Portanto, destaca-se novamente a relevância da função do dispositivo testado neste trabalho, pois é exatamente neste aspecto (esquecimento) que a estratégia desenvolvida poderá contribuir.

7.1 LIMITAÇÕES DO TESTE

O fato do dispositivo ter sido testado sendo acoplado em apenas uma caixa de medicamento é uma limitação do teste, tendo em vista que os pacientes geralmente utilizam mais que um medicamento diariamente. Porém, essa estratégia

foi pensada levando em conta a simulação de sua utilização em frascos de medicamento de estudos clínicos, onde o paciente permanece utilizando suas medicações concomitantes normalmente e o IP é introduzido em sua rotina, e o objetivo da adaptação feita no *bip* foi pensando justamente nesta finalidade.

Além disso, os resultados do estudo podem ter sofrido influência do efeito *Hawthorne*, possível de ocorrer em estudos de “antes e depois”, onde o paciente apresenta melhora no aspecto que está sendo estudado apenas pelo fato de estar participando de uma pesquisa e estar sendo, de certa forma, monitorado, prejudicando a possibilidade de concluir que a intervenção em si tenha tido total mérito na evolução do fator analisado (MCCAMBRIDGE; WITTON; ELBOURNE, 2014).

Os estudos de “antes e depois” são uma modalidade de ensaio clínico não randomizado, tendo como vantagem sua praticidade e a possibilidade de avaliar variáveis de um paciente específico, antes e após uma intervenção ser instituída. Portanto, para este teste inicial do uso do dispositivo, este delineamento foi considerado viável, porém, estudos mais robustos como um ECR podem ser realizados visando ampliar a amostra, o tempo de intervenção e o perfil dos participantes.

8 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

8.1 DESCRIÇÃO

Produto 1:

A adaptação do *bip* digital para ser acoplado à caixa do medicamento desenvolvida neste trabalho caracteriza um Protótipo de Mínimo Produto Viável (MPV) inicial, considerando que necessitou de recursos básicos para sua elaboração. A apresentação detalhada do investimento necessário para desenvolvimento do produto está descrita no Anexo 7.

Produto 2:

Artigo descrevendo a metodologia e aplicabilidade do *bip* digital.

8.2 APLICABILIDADE DO PRODUTO

De acordo com os processos da pesquisa clínica patrocinada pela indústria, ao randomizar um participante em um estudo com o uso do produto investigacional, este recebe o medicamento em uma embalagem/frasco desenvolvida pelo patrocinador, e é desta forma que o medicamento deve ser retornado ao centro de pesquisa em cada visita do protocolo, ou ao término do estudo. Portanto, a metodologia desenvolvida neste trabalho visou respeitar essa exigência da pesquisa clínica, onde o medicamento não é transferido de embalagem original e nenhuma informação referente a ele é perdida.

A adaptação do *bip* digital para ser utilizado como um dispositivo acoplado à caixa de medicamento realizada neste trabalho mostrou-se como um método prático, de baixo custo e acessível para melhorar a adesão ao tratamento de pacientes que fazem uso de medicamento de forma contínua diária na prática clínica para as mais diversas terapias, sendo também um método aplicável aos protocolos de estudos clínicos, o que caracteriza seu principal diferencial. O dispositivo foi bem aceito de forma geral pelos participantes, sendo considerado por eles como uma ferramenta útil para lembrá-los de administrar corretamente o medicamento.

8.3 INSERÇÃO SOCIAL

O uso do dispositivo acoplado à caixa do medicamento evita que os medicamentos tenham que ser manuseados ou retirados da sua embalagem original. Sendo assim, as informações associadas ao medicamento são preservadas, reduzindo o risco de perda da bula e da estabilidade do medicamento, além de prevenir que haja confusão na identificação do medicamento, fornecendo maior segurança aos pacientes.

Além disso, o fato de ser uma metodologia prática e de baixo custo, torna o dispositivo uma opção acessível para o público de baixa renda, podendo também ser utilizado em programas sociais para países em desenvolvimento, os quais contam com recursos financeiros limitados, mas que necessitam de intervenções que auxiliem na promoção da saúde para a população.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O problema da não adesão ao tratamento pelos pacientes é complexo e multifatorial. A tendência é que os tratamentos para doenças crônicas sofram maiores índices de não adesão pois são tratamentos longos nem sempre possuem sintomas, por exemplo, que instiguem o paciente na necessidade de utilizar a droga (WHO, 2003), preocupação também existente em estudos clínicos.

Diante dessa situação, o desenvolvimento e utilização de dispositivos que possam auxiliar os pacientes na adesão ao tratamento são de grande importância, considerando que podem beneficiar a saúde e o correto seguimento do paciente em um estudo clínico. O *bip* digital acoplado à caixa do medicamento, desenvolvido neste estudo, foi muito bem aceito pelos pacientes e contribuiu positivamente para a melhora na adesão ao tratamento farmacológico. Entretanto, estudos com um maior número de indivíduos, maior duração e utilizando o desenho de ECR podem ser realizados, visando aperfeiçoar a avaliação da efetividade do dispositivo proposto.

10 REFERÊNCIAS

ABRACRO. Associação Brasileira das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica. **Panorama da pesquisa clínica no Brasil**. Disponível em: <<http://www.abracro.org.br/pt-br/materias-abracro/779-panorama-da-pesquisa-clinica-no-brasil>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ALIEXPRESS. **20pcs LCD Digital Kitchen Countdown Timer Alarm with Stand Kitchen Timer Practical Cooking Timer Alarm Clock**. Disponível em: <https://www.aliexpress.com/item/32894935749.html?spm=a2g0o.home.15002.16.6d225d71uQydkY&gps=pcJustForYou&scm=1007.13562.109986.0&scm_id=1007.13562.109986.0&scm-url=1007.13562.109986.0&pvid=a603d96c-a5ff-437a-b7e3-05416d7339fb>. Acesso em 01 mai 2019

ALMEIDA, R. A. **Adesão ao Tratamento de Doenças Crônicas**. Disponível em: <<http://psicoterapiaepsicologia.webnode.com.br/products/adesao-ao-tratamento-de-doencas-cronicas/>>. Acesso em: 2 jun. 2017.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-divulga-perfil-de-pesquisa-clinica-de-medicamentos-no-brasil/219201/pop_up?inheritRedirect=false>. Acesso em: 1 maio. 2019.

BASWEN. **IoT Medication Data Device | BASWEN**. 2018. Disponível em: <http://www.baswen.com/bbs/content.php?co_id=p02>. Acesso em: 4 maio. 2019.

BORGES, S. A. C.; PORTO, P. N. Por que os pacientes não aderem ao tratamento? Dispositivos metodológicos para a educação em saúde. **Saúde em Debate**, v. 38, n. 101, p. 338–346, 2014.

BRASIL. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC-Nº 196, de 10 de Outubro de 1996**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html>. Acesso em: 23 maio. 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC-Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 23 maio. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Pesquisa Clínica. **Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil**. 2017. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/arquivos/download/plano_de_acao_de_pesquisa_clinica_no_brasil_junho_2017.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2019.

BRITO, D. M. S. DE et al. Qualidade de vida e percepção da doença entre portadores de hipertensão arterial. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 933–940, 2008.

CHOUDHRY, N. K. et al. Effect of reminder devices on medication adherence: The REMIND randomized clinical trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 177, n. 5, p. 624–631, 2017.

CONN, V. S. et al. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, v. 31, n. 1, p. 145–160, 2015.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. **A Prática Farmacêutica na Farmácia Comunitária**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 2–6, 2012.

DECIT. Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: A importância de registrar os ensaios clínicos. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p. 436–439, 2011.

DOSSE, C. et al. Fatores Associados à Não Adesão dos Pacientes ao Tratamento de Hipertensão Arterial. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 2, 2009.

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

GOULD, O. N.; TODD, L.; IRVINE-MEEK, J. Adherence devices in a community sample: How are pillboxes used? **Canadian Pharmacists Journal**, v. 142, n. 1, p. 28–35, 2009.

GUSMÃO, J. L.; MION, D. Adesão ao tratamento – conceitos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 23–25, 2006.

ICH. International Conference on Harmonization. **Guideline for Good Clinical Practice**. Versão 4, 9 Nov. 2016. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf>. Acesso em: 1 maio. 2019.

JUNG, S. H. et al. Medication Adherence Improvement By Using Administration Timing Simplification Protocol (ATSP) in Cardiovascular Disease Patients. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 24, p. 841–852, 2017.

LAUREANO, M. F. M. **Avaliação do monitoramento contínuo na adesão de voluntários a produto investigacional em ensaios clínicos randomizados**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2013.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. DA P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775–782, 2003.

LIMA, T. A. M. DE et al. Adesão a Medicamentos em Investigação por Participantes de Ensaio Clínicos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde São Paulo**, v. 8, n. 1, p. 29–33, 2017.

MARRAZZO, J. M. et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 6, p. 509–18, 2015.

MCCAMBRIDGE, J.; WITTON, J.; ELBOURNE, D. R. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 67, p. 267–277, 2014.

MENDES, A. P. **Dispositivos de auxílio à administração de medicamentos I - Benefícios e limitações**. 2017. Disponível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_dispositivos_i_111851673459412cdc8a0e2.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2017.

MORISKY, D. E. et al. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. **The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)**, v. 10, n. 5, p. 348–354, 2008.

NEVES, S. C.; ROLLA, V. C.; SOUZA, C. T. V. DE. Educação em Saúde: Uma estratégia para minimizar o abandono do tratamento da tuberculose em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ. **REMPEC - Ensino, Saúde e Ambiente**, v. 3, n. 3, p. 96–115, 2010.

NIH. National Institutes of Health. **ClinicalTrials**. Map of All Studies on ClinicalTrials. 2019. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>>. Acesso em: 21 maio. 2019.

NISHIOKA, S. DE A.; SA, P. F. G. DE. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 60–62, 2006.

NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M.; JATENE, F. B. A Prática Clínica Baseada em Evidências. Parte 111 - Avaliação Crítica das Informações de Pesquisas Clínicas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 410–8, 2004.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 1, p. 649–58, 2012.

PARK, L. G.; HOWIE-ESQUIVEL, J.; DRACUP, K. Electronic Measurement of Medication Adherence. **Western Journal of Nursing Research**, v. 37, n. 1, p. 28–49, 2015.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. DE L. Como chegar aos fármacos verde-amarelos? **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 12, p. 2173–2174, 2010.

REMONDI, F. A.; CABRERA, M. A. S.; SOUZA, R. K. T. DE. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. 126–136, jan. 2014.

RIBEIRO, M. V. M. R. et al. Adherence assessment of eye drops in patients with glaucoma using 8 item Morisky Score: a cross sectional study. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 6, p. 432–437, 2016.

SANTOS, M. V. F.; WIENC, V. C. V. Pesquisa Clínica e o Sistema Único de Saúde - SUS: vantagens para o paciente, para a ciência e para o sistema público de saúde. **Rev Bras Med**, v. 68, p. 20–22, 2011.

SILVEIRA, L. C. J. et al. Adesão às consultas e ao tratamento medicamentoso de pacientes em ensaios clínicos randomizados da indústria. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 31, n. 3, p. 423–427, 2010.

SOKOL, M. C. et al. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. **Medical Care**, v. 43, n. 6, p. 521–530, jun. 2005.

STEFANO, I. C. A. et al. Medication use by the elderly: analysis of prescribing, dispensing, and use in a medium-sized city in the state of São Paulo. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 5, p. 679–690, 18 nov. 2017.

TAN, B. Y. et al. Assessment of medication adherence and the costs associated with a calendar blister pack intervention among hypertensive patients in Malaysia: A randomized controlled trial. **SAGE Open Medicine**, v. 5, p. 1–9, 2017.

TAN, C. et al. Utility of the Morisky Medication Adherence Scale in gout: a prospective study. **Patient Preference and Adherence**, v. 10, p. 2449–2457, 2016.

VIEIRA, F. S. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 4, p. 674–681, 2009.

VIEIRA, L. B. **Avaliação da adesão à terapêutica medicamentosa de pacientes idosos hipertensos antes e após o desenvolvimento e uso de um Sistema Eletrônico de Uso Personalizado e Controlado de Medicamentos (SUPERMED)**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2013.

VITÓRIA, M. A. DE Á. **Conceitos e recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento anti-retroviral**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/15conceitos_rec_basicas.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2017.

WHO. World Health Organization. **Adherence to longterm therapies: evidence for action**. Disponível em: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/>. Acesso em: 2 jun. 2017.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p. 363–374, 2004.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos participantes do estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto CAAE: 88710518.1.0000.5327

Título do Projeto: Avaliação dos efeitos do uso de um *bip* digital acoplado à caixa do medicamento na adesão ao tratamento: um estudo quasi-experimental

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os efeitos do uso de um *bip* (alarme) digital acoplado à caixa do medicamento na adesão ao tratamento. O motivo que nos leva a propor este estudo é a dificuldade que os pacientes apresentam em seguir o tratamento recomendado, por se esquecerem de tomar o remédio todo dia e no horário certo. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em colaboração com o Hospital São Vicente de Paulo (HSVP – Bioserv SMO).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação serão os seguintes:

Será realizada uma entrevista por um integrante da equipe de pesquisa. Nesta entrevista, serão feitas algumas perguntas sobre os seus hábitos de uso da medicação (por exemplo: se lembrou de administrar o remédio no dia anterior) e sobre a sua situação sociodemográfica (por exemplo: idade, renda familiar, se mora sozinho).

Essa entrevista deve durar 30 minutos e será realizada na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital São Vicente de Paulo (Bioserv SMO). Dependendo do resultado obtido na entrevista, ou seja, se for identificado que você realmente possui dificuldades em lembrar de tomar os remédios, poderá participar da pesquisa. Caso não tenha consigo, no dia da entrevista, uma caixa nova (ainda não iniciada) do medicamento prescrito, deverá retornar ao hospital num prazo de 15 dias, para colocarmos o *bip* (alarme) na caixa. O dispositivo do estudo irá apitar todos os dias no horário a ser combinado, lembrando-o de administrar seu medicamento.

Após 28 dias do início do teste, você deverá retornar à Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital São Vicente de Paulo (Bioserv SMO) para apresentar a caixa do medicamento e devolver o dispositivo para a equipe do estudo. Neste encontro, será analisado a sua adesão ao tratamento no período, através do mesmo questionário inicial e da conferência de comprimidos administrados e comprimidos restantes. Também será aplicado um questionário para avaliar sua experiência quanto ao uso do *bip* (alarme). Este encontro será agendado por meio de um contato telefônico e terá duração aproximada de 40 minutos.

Todos os encontros do estudo serão programados e agendados dentro do possível para datas em que você teria que comparecer ao hospital para consultas de rotina ou outros procedimentos, evitando que haja necessidade de deslocamentos exclusivos para o estudo.

Não são conhecidos riscos em participar deste estudo. Porém, há possibilidade do dispositivo proposto atrapalhá-lo em sua rotina diária e confundir-lo quanto à administração do seu medicamento. Os seguintes desconfortos podem ser considerados: incômodo sonoro causado pelo *bip* (alarme); demanda de tempo exigida para responder aos questionários nos encontros; e a necessidade de deslocamento para vir nos encontros estudo. O possível

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

benefício decorrente da participação na pesquisa é o aumento da adesão ao tratamento, resultando num controle mais efetivo sobre a doença e maior qualidade de vida.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber nas instituições (HSVP ou HCPA).

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Ursula da Silveira Matte, pelo telefone (51) 3359-7473, e com a pesquisadora Paola Carra Fortuna, pelo telefone (54) 3581-1831, ou com os comitês de ética em pesquisa que aprovaram o projeto:

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no endereço Rua Ramiro Barcelos, nº 2350, 2º andar - sala 2227, Bairro Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre – RS, telefone (51) 3359-7640, de segunda-feira à sexta-feira, das 8h às 17h.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Universidade de Passo Fundo – VRPPG, no endereço Universidade de Passo Fundo, Campus I - BR 285 - Km 292 - Bairro São José, CEP 99052-900, Passo Fundo - RS, telefone (54) 3316-8157, de segunda-feira à sexta-feira das 8:00 às 12:00 h e das 13:30 às 17:30h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 2 – Formulário de identificação dos pacientes.

FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES

DATA: ____/____/____

Nº: _____

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE NO ESTUDO: _____

1 – Nome: _____

2 – Data de nascimento: ____/____/____

3 – Cidade/Estado de procedência: _____

4 – Indicar para qual das condições abaixo o paciente está fazendo uso de medicamento oral diário (a qual será utilizada para intervenção em estudo):

() Diabetes *mellitus* () Hipertensão () Terapia anticoagulante

ANEXO 3 – Questionário para avaliação dos fatores sociodemográficos.

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS

IDENTIFICAÇÃO: _____ DATA: ____/____/____

1 – Idade: _____ anos

2 – Gênero: () Feminino () Masculino

3 – Mora sozinho? () Sim

() Não – Com quem: _____

4 – Escolaridade:

() Ensino fundamental

() Ensino médio

() Ensino superior

5 – Renda familiar mensal:

() Menos de 1 salário mínimo

() Entre 1 e 2 salários mínimos

() ≥ 3 salários mínimos

6 – Hábitos de vida:

6.1 – Tabagismo

Fumante:

() Sim () Não

6.2 – Consumo de álcool

Ingere bebidas alcoólicas regularmente?

() Sim () Não

ANEXO 4 – Escala de Adesão Terapêutica de 8-itens de Morisky (MMAS-8).

ESCALA DE ADESÃO TERAPÊUTICA DE OITO ITENS DE MORISKY (MMAS-8)

Versão em português validada de Oliveira-Filho et al. (2012)

IDENTIFICAÇÃO: _____ DATA: ____/____/____

1) Você às vezes esquece de tomar o seu medicamento?

() Sim () Não

2) Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seu remédios?

() Sim () Não

3) Você já parou de tomar seu remédio ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando o tomava?

() Sim () Não

4) Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seu medicamento?

() Sim () Não

5) Você tomou o seu medicamento ontem?

() Sim () Não

6) Quando sente que está melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento?

() Sim () Não

7) Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento?

() Sim () Não

8) Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar o seu remédio?

() Nunca

() Frequentemente

() Às vezes

() Quase sempre

() Sempre

ANEXO 5 - Avaliação do paciente quanto ao uso do *bip* digital.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE QUANTO AO USO DO *BIP* DIGITAL

1 – A utilização do dispositivo se mostrou como uma ferramenta útil para lembrá-lo de tomar seu medicamento?

Sim Não

2 – Você se sentiu confortável com o uso do dispositivo?

Sim Não

3 – Você acredita que a função do dispositivo (alarme) possa tê-lo deixado confuso quanto a administração de sua medicação?

Sim Não

4 – Você apresentou dificuldades quanto ao manuseio do dispositivo?

Sim Não

5 – Como você avalia a experiência de ter utilizado o dispositivo, de um modo geral?

Boa

Regular

Ruim

ANEXO 6 – Descrição dos dados brutos obtidos para determinação da adesão objetiva dos participantes na Visita 2, através da contagem dos comprimidos.

Paciente	Nº de comprimidos trazidos na Visita 1	Nº de comprimidos retornados na Visita 2	Tempo de intervenção (em dias)	Nº de comprimidos administrados (por dia)*	Adesão (%)
01	30	3	27	1	100
02	30	3	27	1	100
03	60	4	28	2	100
05	60	20	28	2	71,4
06	30	9	28	1	75
07	60	0	28	2	107,1
08	30	3	28	1	96,4
09	60	5	28	2	98,2
10	30	2	28	1	100
11	30	3	28	1	96,4
12	30	3	28	1	96,4
13	60	2	28	2	103,6
14	60	4	28	2	100
15	30	2	28	1	100
16	30	2	28	1	100
17	30	2	28	1	100
18	60	3	28	2	101,8
19	60	16	28	2	78,6
20	30	3	28	1	96,4
21	30	2	28	1	100
22	60	8	26	2	100
23	90	6	28	3	100
24	60	4	28	2	100
25	90	9	28	3	96,4
26	30	2	28	1	100
27	30	2	28	1	100

*Nº de comprimidos que deveriam ser administrados diariamente, de acordo com a prescrição médica. Este número equivale ao número diário de alarmes que foram programados no *bip*.

ANEXO 7 – Orçamento dos materiais adquiridos para o desenvolvimento do MVP.

Material	Quantidade	Valor Individual	Valor Total
Fita velcro	4 metros	R\$ 4,00	R\$ 16,00
Cola de artesanato	1 unidade	R\$ 5,95	R\$ 5,95
Pilhas alcalinas	16 unidades	R\$ 4,45	R\$ 71,20
<i>Bip</i> digital	21 unidades	R\$ 18,16	R\$ 381,36
			R\$ 474,51