RODRIGO MARTINS ABREU

**Validação de um questionário para a avaliação da
adesão ao tratamento antiviral em pacientes
portadores de hepatite B crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientadora: Profa. Dra. Suzane Kioko Ono

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abreu, Rodrigo Martins

Validação de um questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica / Rodrigo Martins Abreu. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Hepatite B 2.Questionários 3.Estudos de validação 4.Adesão à medicação 5.Antivirais

USP/FM/DBD-046/13

Às pessoas que vivem com doenças crônicas,
que precisam tomar seus medicamentos por toda a vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, saúde e coragem para superar os obstáculos.

Aos meus pais, Waldir Alves de Abreu e Luzia Maria Martins Abreu, meus primeiros e eternos professores, meus sinceros agradecimentos por me apoiarem e acreditarem que a educação ainda vale a pena.

À minha família, que compreendeu a minha ausência e mesmo distante, está sempre torcendo por mim.

À Profa. Dra. Suzane Kioko Ono, agradeço por ter acreditado nesse projeto, pelos ensinamentos, estímulo e orientação, que contribuíram muito para o meu amadurecimento científico.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pelo incentivo à pesquisa científica que sempre o acompanha, um exemplo de liderança.

Ao Prof. Dr. Eduardo Remor, autor do CEAT-VIH, pela gentileza e cordialidade dispensadas nas trocas de correspondências, por autorizar o uso do questionário e contribuir na revisão do trabalho.

À Profa. Dra. Sonia Lucena Cipriano, por autorizar o acesso aos relatórios de registro de dispensação de medicamentos da Farmácia Ambulatorial do Instituto Central do HCFMUSP.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Dra. Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa, Dra. Solange Aparecida Petilo de Carvalho Brícola e Dra. Gerusa Figueiredo, pela leitura criteriosa, valiosos ensinamentos e correções.

Ao Departamento de Gastroenterologia, Cláudia Arruda, Renato Madrid, Fátima Gomes, Nalva Moraes, Fabiana Bispo e Vilma Libério, pela ajuda e atenção.

Aos médicos da Unidade 2MG 0404, Dr. Luis Claudio Mendes, Dr. Marlone Cunha e residentes, por auxiliarem no recrutamento dos pacientes.

À Dra. Aline Siqueira Ferreira, pela amizade, ajuda estatística e entusiasmo a esse trabalho, com observações sempre pertinentes.

Aos amigos farmacêuticos da Divisão de Farmácia do Instituto Central do HCFMUSP, pelos ensinamentos, conversas e almoços. Em especial, à Dra. Vanusa Barbosa, Dra. Márcia Marin e Dra. Andrea Sforsin, pelo agradável convívio e entender as minhas ausências; à Dra. Priscilla Rocha, pelo auxílio na coleta de dados de informações dos pacientes; e aos ex-aprimorandos, Patrícia Alarcon, Verônica Chaves, Maristela Barros, Marina Fukuhara e Suelen Parames, sempre presentes desde o início.

Às amigas, Alice Isejima, Iria Okano e Juliana Komoda, pelo apoio e carinho nos momentos difíceis.

Aos amigos que fiz no grupo da Dra. Suzane: Helena Paschoale, Ana Maria Souza, Marcelo Tavares, Paulo Nasser, Camila Ferreira, Fernanda Campos, Júlia Pires, Natália Ribeiro, Mariana Nabeshima, Bianca Sanctis, Raeldes Barros, Denise Ferreira e Erika Fujihira, meu respeito e reconhecimento pelo auxílio dispensado. Em especial, agradeço Helena Paschoale e Fernanda Campos, que ajudaram no período de recrutamento dos pacientes, fase crítica desse trabalho.

Aos amigos, que foram minha família em São Paulo durante esse período, especialmente, Camila Monteiro, Josiane Caneschi, Francis Manzoni, Liana Yuri, Aline Ferreira e Marcelo Martins. Obrigado por todo o apoio e amizade.

À Alves de Queiroz Family Fund for Research, pelo auxílio financeiro.

Aos pacientes, principal motivação desta pesquisa.

“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein, (1879 - 1955).

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Vírus da hepatite B	1
1.1.1 Epidemiologia.....	2
1.1.2 Infecção pelo VHB no Brasil.....	4
1.1.3 Transmissão.....	5
1.1.4 Diagnóstico.....	7
1.1.5 Arsenal terapêutico	9
1.2 Adesão ao tratamento	10
1.2.1 A adesão ao tratamento na hepatite B crônica.....	12
1.3 Validação de questionários.....	15
1.3.1 Confiabilidade.....	15
1.3.2 Validação.....	16
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3 MÉTODO.....	19
3.1 Delineamento do estudo.....	19
3.2 Caracterização do serviço	20
3.3 Triagem dos pacientes	21
3.4 Seleção da população em estudo	21
3.4.1 Critérios de inclusão.....	21
3.4.2 Critérios de exclusão.....	22
3.4.3 Diagnóstico primário.....	22
3.4.4 Número de indivíduos	22
3.5 Instrumento.....	23
3.6 Procedimento de coleta.....	24
3.6.1 Aspectos éticos	24
3.6.2 Amostragem.....	25
3.6.3 Entrevista	25
3.7 Análise estatística.....	26
3.7.1 Confiabilidade.....	26

3.7.2 Validação.....	27
3.7.3 Curva ROC.....	28
3.8 Revisão bibliográfica	29
4 RESULTADOS	30
4.1 Amostra do estudo	30
4.2 Caracterização da amostra do estudo	31
4.3 Confiabilidade.....	34
4.4 Evidências de validade	35
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	47
7 ANEXOS.....	48
7.1 Anexo A – CEAT-VHB: versão adaptada do “Questionário para a avaliação da adesão ao tratamento antiretroviral” (CEAT-VIH) para pacientes portadores de hepatite B crônica	48
7.2 Anexo B – Teste de Morisky	50
7.3 Anexo C – Aprovação do protocolo de pesquisa.....	51
7.4 Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	52
8 REFERÊNCIAS	54

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	por cento
>	maior que
≥	maior que ou igual a
<	menor
-	menos
=	igual a
±	mais ou menos
2MG40	Grupo do Fígado
2MG 0404	nome da Unidade
A2MG	Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia
AgHBc	antígeno <i>core</i> do VHB
AgHBe	antígeno e do VHB
AgHBs	antígeno de superfície do VHB
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	alanina aminotransferase
anti-HBc	anticorpos contra o antígeno <i>core</i> do VHB
anti-HBe	anticorpos contra o antígeno e do VHB
anti-HBs	anticorpos contra o antígeno de superfície do VHB
AST	aspartato aminotransferase
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP
CEAT-VIH	do espanhol, <i>Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral</i>
CEAT-VHB	Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica (versão do CEAT-VIH, validado para hepatite B crônica)
CV	carga viral de VHB
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	ácido desoxirribonucléico
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
Prof.	Professor
Profa.	Professora
HBx	proteína X do VHB
HC	Hospital das Clínicas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana

IC	intervalo de confiança
MeSH	do inglês, <i>Medical Subject Headings</i>
mL	mililitro
n	número de observações na série
nº	número
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	significância estatística
PCR	reação em cadeia da polimerase
Q ₁ - Q ₃	intervalo interquartil
r	coeficiente de correlação de <i>Spearman</i>
ROC	do inglês, <i>receiver operator characteristic</i>
SPSS	do inglês, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	unidade internacional
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Vírus da hepatite B	1
Figura 2. Estimativa de soroprevalência do AgHBs positivo no mundo	3
Figura 3. Prevalência do AgHBs em diferentes regiões geográficas	3
Figura 4. Taxa de detecção dos casos de hepatite B (por 100.000 habitantes), segundo faixa etária e sexo	4
Figura 5. Taxa de detecção dos casos de hepatite B (por 100.000 habitantes), segundo região de residência por ano de notificação	5
Figura 6. Distribuição percentual dos casos de hepatite B, segundo provável fonte/mecanismo de infecção, por ano de notificação	7
Figura 7. Representação esquemática dos marcadores sorológicos do VHB	8
Figura 8. Seleção da Amostra do Estudo	31
Figura 9. Distribuição dos pacientes quanto ao esquema terapêutico de antivirais. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes em função da pontuação obtida no CEAT-VHB, nos dois grupos de estratificação. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)..... 37

Gráfico 2. Curva ROC do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) e indicadores de sensibilidade e especificidade. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)..... 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB.....	8
Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero e a idade. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	32
Tabela 3. Distribuição dos pacientes conforme a raça. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	33
Tabela 4. Distribuição dos pacientes conforme a escolaridade. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	33
Tabela 5. Coeficiente alfa de Cronbach observado na avaliação da consistência interna dos domínios e do instrumento proposto. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	35
Tabela 6. Coeficiente de correlação linear observado nas validações de critério e do constructo do tipo convergente dos domínios do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antirviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB). HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	36
Tabela 7. Valores das medianas e intervalo interquartil dos escores do questionário (completo e seus domínios), estratificados de acordo com o desfecho clínico. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	36
Tabela 8. Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de tratamento com antirvirais, em meses. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183).....	38
Tabela 9. Medidas de adesão ao tratamento com antirvirais em pacientes com infecção crônica pelo VHB, por diferentes métodos de avaliação. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)	38
Tabela 10. Ponto de corte, sensibilidade e especificidade do CEAT-VHB em pacientes com infecção crônica pelo VHB. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183).....	40

RESUMO

Abreu RM. *Validação de um questionário para a avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: As evidências mostram que com o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) conseguimos suprimir a carga viral, a qual deve ser mantida o mais baixo possível. Entre os fatores ligados diretamente ao sucesso terapêutico, encontra-se a adesão ao tratamento. Diversos instrumentos de avaliação da adesão estão disponíveis, porém não existe nenhum validado para uso na hepatite B crônica. Esse estudo incluiu a adaptação do CEAT-VIH (Remor, 2002) para pacientes portadores de hepatite B crônica, avaliou a confiabilidade e as evidências de validade do questionário adaptado (denominado CEAT-VHB).

Métodos: Trata-se de um estudo transversal e foram avaliados 183 pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo VHB, em tratamento há pelo menos três meses com adefovir, entecavir, lamivudina e/ou tenofovir. Foram coletadas informações sócio-demográficas e aplicados o questionário adaptado ("Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica", CEAT-VHB) e o Teste de Morisky. A carga viral de VHB foi compilada diretamente do prontuário. A avaliação da confiabilidade (consistência interna) do CEAT-VHB foi testada por meio do valor de alfa de Cronbach. As evidências de validade do questionário adaptado foram estabelecidas através das validades de critério e constructo. As validades de critério e do constructo do tipo convergente do instrumento proposto foram testadas pelas correlações das medidas obtidas com os resultados do Teste de Morisky e do nível de carga viral plasmática de VHB. **Resultados:** O CEAT-VHB mostrou-se com boa aceitabilidade no formato de entrevista estruturada dirigida. A confiabilidade do CEAT-VHB demonstrou uma consistência interna adequada no escore global do questionário (alfa de Cronbach = 0,734). Foi evidenciada correlação negativa boa ($r = -0,615$; $p < 0,001$) do domínio "grau de cumprimento ao tratamento antiviral" com o Teste de Morisky e correlação negativa moderada ($r = -0,417$; $p < 0,001$) do domínio "variáveis para não adesão" com o nível de carga viral plasmática de VHB. Na capacidade discriminativa do constructo, os pacientes foram estratificados em função do desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável), que demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Por meio da curva ROC, foi possível calcular a sensibilidade e especificidade do CEAT-VHB. Como vimos na capacidade discriminativa do constructo, que escores maiores ou iguais a 80 detectam adesão ao tratamento, necessário para a predição de uma carga viral de VHB indetectável, fixamos como ponto de corte da curva ROC o valor 80,50. Assim, encontramos um valor de sensibilidade de 81,43% e especificidade de 67,26%. Ainda, o CEAT-VHB identificou 43,2% (79) dos pacientes em não adesão ao tratamento antiviral. **Conclusões:** O CEAT-VHB é um instrumento de boa confiabilidade, com validade e capacidade discriminativa adequada para medir o grau de adesão ao tratamento antiviral, e prever o desfecho clínico do paciente (carga viral de VHB detectável ou indetectável), além de ser uma ferramenta diagnóstica útil na prática clínica, para uso na língua portuguesa.

Descritores: Hepatite B; Questionários; Estudos de Validação; Adesão à Medicação; Antivirais.

ABSTRACT

Abreu RM. *Questionnaire validation for adherence antiviral therapy assessment in chronic hepatitis B patients* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Background: Evidence shows that chronic infection treatment for hepatitis B virus (HBV) can suppress the viral load, which should be as low as possible. Treatment adherence is among the factors directly linked to therapeutic success. Several adherence assessment instruments are available, but there is not one validated yet for use in chronic hepatitis B. This study included the adaptation of CEAT-VIH (Remor, 2002) for chronic hepatitis B patients; it evaluated the reliability and validity evidence of the adapted questionnaire (named CEAT-VHB). **Methods:** This is a cross-sectional study that evaluated 183 patients with chronic HBV infection in treatment for at least three months with adefovir, entecavir, lamivudine and / or tenofovir. Socio-demographic information was collected and patients answered the adapted questionnaire ("Assessment of adherence to antiviral therapy questionnaire for chronic hepatitis B patients", CEAT-VHB) and Morisky test. The HBV viral load was compiled directly from medical records. The evaluation of reliability (internal consistency) for CEAT-VHB was tested through Cronbach's alpha value. Evidence of validity of the adapted questionnaire was established through the criterion and construct validities. The criterion validity and construct type convergent were tested by correlation of measurements obtained with the results of the Morisky test and HBV viral load level. **Results:** The CEAT-VHB was shown with good acceptance in the form of structured interview addressed. The CEAT-VHB reliability showed good internal consistency in the overall score of the questionnaire (Cronbach's alpha = 0.734). Negative and significant correlation was good ($r = -.615$, $p < 0.001$) of the domain "degree of compliance to antiviral therapy" with the Morisky test and moderate negative correlation ($r = -.417$, $p < 0.001$) of the domain "variables for non-adherence" with HBV viral load level. In the construct discriminative capacity, the patients were stratified according to clinical outcome (detectable or undetectable HBV viral load), which demonstrated a statistically significant difference ($p < 0.001$). The ROC curve was used to calculate sensitivity and specificity of the CEAT-VHB. As seen in construct discriminative capacity, which scores greater than or equal to 80 detect treatment adherence, necessary for the prediction of an undetectable HBV viral load, it was set the cut-off value of 80.50. Thus, it was find a value of 81.43% for sensitivity and specificity of 67.26%. The CEAT-VHB identified 43.2% (79) patients in non-adherence for antiviral treatment. **Conclusions:** The CEAT-VHB is an instrument of good reliability, with validity and discrimination adequate to measure the degree of adherence to antiviral therapy, and predict the clinical outcome of patients (detectable or undetectable HBV viral load), besides being a useful diagnostic tool in clinical practice, for use in Portuguese.

Descriptors: Hepatitis B; Questionnaires; Validation Studies; Medication Adherence; Antiviral Agents.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B (VHB) (Figura 1), descoberto em 1965 por Baruch Blumberg, é um DNA vírus pertencente à família *Hepadnaviridae*, apresentando no seu genoma um DNA circular e parcialmente duplicado de aproximadamente 3.200 pares de bases⁽¹⁻⁴⁾.

O genoma viral apresenta 4 fases de leitura aberta: superfície (S), core (C), polimerase (P) e X. A região S codifica proteínas de superfície do envelope e é composta pelas regiões pré-S1 (grande), pré-S2 (média) e S (pequena). O gene C e região pré-C codificam a proteína core, o antígeno c do vírus da hepatite B (AgHBc), que é encontrado no tecido hepático e excepcionalmente no soro. A região pré-core codifica a proteína AgHBe, presente no soro de pacientes com replicação do VHB. O gene P codifica a polimerase, importante para a replicação do VHB e alvo de antivirais. O gene X codifica o HBx, que parece estar envolvido nos processos de carcinogênese, através de transativação de promotores celulares e virais^(2,5,6).

FONTE: Perkins JA, 2002⁽⁷⁾

Figura 1. Vírus da hepatite B

A presença de carga viral de DNA do VHB no soro é a melhor indicação de replicação viral ativa, sendo detectada por técnicas sensíveis como a reação em cadeia da polimerase (PCR). A quantificação da carga viral de VHB é útil para prever a resposta à terapia antiviral⁽²⁾.

Os genótipos podem influenciar no curso da doença e originar diferenças biológicas específicas, assim como ajudar no monitoramento da eficácia do tratamento padrão através da classificação da rota, patogênese do vírus, severidade da doença, taxa de soroconversão do antígeno e do vírus da hepatite B (AgHBe) e desenvolvimento de resistência a terapia antiviral⁽⁸⁻¹¹⁾.

1.1.1 Epidemiologia

A infecção crônica pelo VHB é um dos mais importantes problemas de saúde pública⁽¹²⁻¹⁴⁾. Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial apresenta evidências sorológicas para o VHB, 400 milhões de pessoas estejam infectadas e que um milhão morra anualmente pela doença. Apesar de existir vacina segura e eficaz contra o vírus da hepatite B desde o início da década de 80, a hepatite crônica causada por esse agente está longe de ser eliminada^(2,14-17).

A prevalência da infecção pelo VHB na população tem sido estimada por meio da notificação de casos pelos sistemas oficiais de vigilância epidemiológica, pelo rastreamento sorológico realizado nos bancos de sangue ou, eventualmente, em inquéritos epidemiológicos regionais com finalidade de pesquisa^(18,19).

A epidemiologia global da infecção pelo VHB tem sido descrita, tradicionalmente, de acordo com três categorias de endemicidade (alta, intermediária e baixa), dependendo da proporção da população que é soropositiva para o antígeno s do VHB (AgHBs) (Figura 2). Países com alta endemicidade são aqueles onde a soroprevalência do AgHBs é maior que 8%, com endemicidade intermediária são aqueles entre 2 a 8% e de baixa

endemicidade os com soroprevalência menor que 2%^(14,17). A figura 3 nos mostra a prevalência do AgHBs em diferentes regiões geográficas⁽²⁰⁾.

FONTE: Ferreira MS, 2000⁽¹⁴⁾

Figura 2. Estimativa de soroprevalência do AgHBs positivo no mundo

FONTE: Adaptado de El-Serag HB, 2012⁽²⁰⁾

Figura 3. Prevalência do AgHBs em diferentes regiões geográficas

1.1.2 Infecção pelo VHB no Brasil

No Brasil, os exames de triagem realizados em bancos de sangue são responsáveis pela maioria dos dados obtidos. O primeiro estudo multicêntrico para estimar a prevalência de hepatite B no Brasil, realizado em três regiões brasileiras (Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal), com 7.881 indivíduos, evidenciou a presença do AgHBs positivo em menos de 1% dessa população, representando um total estimado de 30.000 indivíduos portadores de infecção crônica pelo VHB⁽²¹⁾.

Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência da infecção pelo VHB é dinâmica, com fortes influências de condições socioeconômicas, hábitos de vida, movimentos migratórios e grau de exposição ao risco⁽²²⁾.

De acordo com dados preliminares do Ministério da Saúde do Brasil (2012), estima-se que a cada ano, 14.000 novos casos de infecção por VHB são notificados e 500 pessoas morram devido à doença, o que representa 120.343 casos acumulados no país entre 1999 e 2011. Ainda, o número de casos aumenta em pessoas com mais de 24 anos (Figura 4) e a região Sul tem a maior incidência, seguida pela região Norte (Figura 5)⁽²³⁾.

FONTE: Brasil, 2012⁽²³⁾

Figura 4. Taxa de detecção dos casos de hepatite B (por 100.000 habitantes), segundo faixa etária e sexo

FONTE: Brasil, 2012⁽²³⁾

Figura 5. Taxa de detecção dos casos de hepatite B (por 100.000 habitantes), segundo região de residência por ano de notificação

1.1.3 Transmissão

A hepatite B, historicamente conhecida como a doença transmitida através do sangue contaminado, tinha no doador de sangue importante fonte de infecção. Com o aperfeiçoamento dos métodos de detecção do AgHBs, foi possível selecionar os doadores de forma mais rigorosa, diminuindo-se assim a probabilidade de um indivíduo contrair infecção por transfusão sanguínea⁽¹⁴⁾.

O período de incubação do VHB varia de 42 a 180 dias, sendo que o AgHBs aparece inicialmente de seis a oito semanas após a infecção. O VHB é aproximadamente 100 vezes mais infeccioso que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e 10 vezes mais que o vírus da hepatite C (VHC)^(24,25).

O VHB é transmitido principalmente através de exposição percutânea ou de mucosas aos fluidos corpóreos ou a sangue contaminado, sendo de grande importância pelo seu potencial de provocar hepatite crônica. As maiores concentrações de vírus são verificadas no sangue e secreções serosas, diminuindo consideravelmente no sêmen, fluido vaginal e saliva. Sabe-se que o VHB é estável no meio ambiente e pode permanecer viável por cerca de sete dias, sem perder sua infectividade. De modo geral, o vírus

se dissemina através de contato com sangue ou outros fluidos orgânicos contaminados, assumindo padrões de transmissão bastante variáveis^(2,22,26).

Por outro lado, a saliva pode ser veículo de transmissão em caso de mordidas, porém não foram documentados casos de transmissão por beijo ou outros tipos de exposição à saliva. Além disso, o risco de infecção é baixo através de outros fluidos corporais, incluindo lágrimas, suor, urina, fezes, leite materno, líquido e líquido sinovial, que apesar de poder apresentar o AgHBs, a ausência do vírion intacto é a razão pelo qual a transmissão da doença não tem sido associada^(22,27).

As principais formas de contágio são transmissão perinatal, relações sexuais, transfusão de sangue ou derivados, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos ou tecidos, e lesões de pele ou acidentes com agulhas, principalmente entre profissionais da área da saúde. Situações mais raras caracterizadas por exposição percutânea, tais como tatuagens, *piercing*, acupuntura e acidentes com outros objetos cortantes também são documentados como fatores de risco para a transmissão^(14,22,28,29).

Em áreas de alta endemicidade, a transmissão vertical é a grande responsável pela disseminação da doença. Porém, nos países de baixa e média prevalência de infecção pelo VHB, o contato sexual é a causa principal de infecção⁽³⁰⁻³²⁾. No Brasil, de acordo com dados recentes de notificações, a principal forma de infecção é a via sexual (Figura 6)⁽²³⁾.

Estudos demonstraram a forte influência racial na transmissão do VHB em regiões de baixa endemicidade, sendo a infecção por VHB superior entre crianças de origem asiática quando comparada com os de origem ocidental, o que sugere forte transmissão vertical em orientais e caracteriza os membros dessas famílias como um grupo de alto risco, tornando necessária imunoprofilaxia^(33,34).

FONTE: Brasil, 2012⁽²³⁾

Figura 6. Distribuição percentual dos casos de hepatite B, segundo provável fonte/mecanismo de infecção, por ano de notificação

1.1.4 Diagnóstico

A hepatite B crônica (Figura 7) é a doença necroinflamatória do fígado, causada por infecção persistente do VHB, sendo caracterizada pelo antígeno s do vírus da hepatite B (AgHBs) positivo por mais de 6 meses. Ainda, pode ocorrer à elevação persistente da concentração sérica da alanina aminotransferase (ALT), carga viral do DNA do VHB maior do que 2.000 UI/mL (AgHBe negativo) e maior do que 20.000 UI/mL (AgHBe positivo), e doença hepática ativa evidenciada em biópsia^(35,36).

O espectro da doença é variado e variável, oscilando entre estado de portador, com baixa viremia, e hepatite crônica, que pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular^(13,37).

O diagnóstico laboratorial é feito através da detecção dos marcadores sorológicos e da dosagem das aminotransferases⁽²⁴⁾.

Na Tabela 1, estão listados os diversos padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB. Como podemos observar, o padrão sorológico da infecção pelo VHB mutante é idêntico ao do portador inativo do VHB, daí a necessidade da quantificação da carga viral⁽³⁸⁾.

FONTE: Silva, LC, 1995⁽²⁴⁾

Figura 7. Representação esquemática dos marcadores sorológicos do VHB

Tabela 1. Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB

Marcadores	AgHBs	AgHBe	Anti-HBe	Anti-HBc total	Anti-HBs	CV
Infecção crônica VHB	+	+/-	+/-	+	-	+
Infecção oculta VHB	-	-	-	+	-	+
Portador inativo VHB	+	-	+	+	-	+/-
Pré-core mutante	+	-	+	+	-	+
Infecção passada	-	-	-	+/-	+	-

FONTE: Adaptado de Fonseca JCF, 2007⁽³⁸⁾

Legenda: + = reagente; - = não reagente; CV = carga viral do VHB.

1.1.5 Arsenal terapêutico

Atualmente, sete agentes terapêuticos encontram-se aprovados para uso na hepatite B crônica na maioria dos países do mundo: adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir, interferon-alfa e interferon peguilado. Todos esses agentes são capazes de suprimir a replicação do VHB, porém a resposta sustentada não é frequente, ocorrendo em menos de 20% dos pacientes tratados. A maioria irá depender de tratamento por tempo indefinido, permanecendo com a carga viral do VHB suprimido apenas na vigência do medicamento antiviral^(16,39-41).

No Brasil, desde 2002, vigorou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica B”, que contemplava o uso de lamivudina e interferon-alfa para o tratamento da hepatite B crônica⁽⁴²⁾. No entanto, em 2010, o Ministério da Saúde divulgou o “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções” em formato impresso, com o intuito de regulamentar o uso de antivirais e atualizar o arsenal terapêutico de acordo com as diretrizes internacionais. Nesse protocolo, a lamivudina e o interferon-alfa foram mantidos, e foram incluídos os seguintes fármacos: adefovir, entecavir, tenofovir e interferon peguilado; para o tratamento da hepatite viral crônica B e as coinfeções deste com o vírus Delta, o HIV e o VHC⁽⁴³⁾.

Os objetivos principais do tratamento são reduzir a progressão da lesão hepática e erradicar o VHB, com o intuito de minimizar os riscos de evolução para cirrose com necessidades de transplante e desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Como o VHB replica através de transcrição reversa, o uso de inibidores da enzima transcriptase reversa, como a lamivudina, passou a ser uma ótima opção. Porém, o desenvolvimento de resistência antiviral tornou-se um obstáculo, sendo necessário o desenvolvimento de estratégias (como terapia combinada) para melhorar a resposta ao tratamento⁽⁴⁴⁾.

Existem inúmeras evidências de que esse objetivo possa ser alcançado por meio da supressão da carga viral do VHB, a qual deve ser mantida o

mais baixo possível, idealmente abaixo do limite de detecção da técnica de PCR (50 a 400 cópias/mL). Pacientes com carga viral plasmática de VHB indetectável costumam apresentar melhora clínica, normalização das aminotransferases (ALT, AST) e regressão da fibrose hepática.

O desenvolvimento da vacina e o tratamento antiviral têm gerado esperança para a eliminação e erradicação da infecção por VHB. A vacinação mostrou-se eficaz, desde o início, para evitar a infecção, além de ser uma maneira eficiente de controlar a propagação do vírus em crianças nascidas de mães portadoras. Dessa forma, a vacinação infantil universal será a chave para a erradicação da hepatite B, e isso requer o compromisso de todos os países⁽⁴⁵⁾.

1.2 Adesão ao tratamento

A baixa adesão ao tratamento de doenças crônicas é um problema mundial. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes portadores de doenças crônicas, nos países desenvolvidos, não seguem seus tratamentos de maneira recomendada, com resultados ainda piores nos países em desenvolvimento⁽⁴⁶⁾. Estudos recentes sugerem que a melhora da adesão diminui a mortalidade, consultas de emergência e internações, reduz custos médicos e promove o bem-estar dos pacientes^(47,48).

O termo *compliance*, do inglês, proposto por Haynes (1979), remete a responsabilidade por tomar os medicamentos, resultante de uma relação médico-paciente não dialogada, de um único sentido. Dessa forma, o poder se encontra com o médico, que deve assumir a responsabilidade de ditar o tratamento, cabendo ao paciente apenas cumprir a recomendação proposta⁽⁴⁹⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) critica esse tratamento autoritário na relação médico-paciente, argumentando que nas sociedades modernas, o paciente assume progressivamente um papel mais ativo no seu tratamento, pautado no questionamento às ordens médicas e postura dialogada por parte do profissional de saúde⁽⁴⁶⁾.

Dessa forma, a OMS recomenda o uso do termo *adherence*, que define o quanto o comportamento de um paciente na tomada de medicamentos corresponde com as recomendações médicas. Assim, o termo *adherence* diferencia-se de *compliance* ao colocar o paciente como parte do processo de cuidar de sua saúde, isto é, estar de acordo com as propostas terapêuticas dos profissionais de saúde^(46,50).

O termo *adherence*, do inglês, tem sido traduzido na língua portuguesa para aderência ou adesão. Porém, o termo aderência parece mais adequado quando se trata de qualificar a condição do indivíduo como agente passivo ao processo, ao passo que o termo adesão traduz o sentido como postura ativa, que coloca o paciente como co-responsável ao seu tratamento. Nesse sentido, o termo adesão está mais próximo do conceito proposto pela OMS⁽⁵¹⁾.

Diversos métodos podem ser utilizados para estimar a adesão dos pacientes a medicamentos. Esses métodos podem ser utilizados separadamente ou em associação, e incluem revisão de prontuários médicos, auto-relato dos pacientes, relato dos familiares, contagem de comprimidos residuais, análises de dispensação de medicamentos, marcadores biológicos no soro ou na urina, ensaios para quantificar os medicamentos ou seus metabolitos e resultados terapêuticos⁽⁴⁶⁾.

Esses métodos são classificados como diretos ou indiretos, sendo os diretos, a observação da tomada de medicamentos e o monitoramento biológico do medicamento ou seus metabólitos. Os indiretos compreendem relato do profissional (impressão médica), registros farmacêuticos, contagem manual de comprimidos, monitoramento eletrônico de doses, desfecho clínico favorável e métodos de relato dos pacientes mediante questionários estruturados e escalas visuais⁽⁴⁹⁾.

Vários métodos têm sido estudados para medir a adesão, mas nenhum pode ser considerado o padrão ouro para todos os tipos de pesquisa em adesão⁽⁵²⁾.

Com relação aos métodos diretos, observa-se que além do custo elevado, o monitoramento biológico do medicamento ou seus metabólitos

apresenta disponibilidade restrita, o que dificulta o emprego em estudos ambulatoriais com grandes amostras e múltiplas drogas⁽⁴⁹⁾.

Dessa forma, os questionários estruturados, obtidos por entrevista ou autopreenchimento, são as opções mais usadas por sua facilidade operacional e baixo custo. Assim, os questionários que estimam comportamento ou impressões do paciente frente ao tratamento classificam os pacientes quanto à adesão ou não⁽⁵³⁾.

Diversos instrumentos de avaliação da adesão estão disponíveis, sendo alguns gerais para várias doenças como o Teste de Morisky e a Questão de Haynes^(53,54). Porém, não foi encontrado na literatura nenhum questionário validado para a avaliação da adesão ao tratamento antiviral, específico para a hepatite B crônica. Dessa forma, torna-se imprescindível o estudo de validação de um instrumento específico para esse grupo de pacientes antes mesmo de aprofundar nas possíveis causas de não adesão.

Por outro lado, vários instrumentos validados estão disponíveis para pacientes que vivem com HIV, sendo a maioria na língua inglesa⁽⁵⁵⁻⁶²⁾. Dentre esses, o “*Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral*” (CEAT-VIH), adaptado e validado para o português, é um questionário aplicável a pacientes adultos que vivem com HIV, sendo uma ferramenta rápida, simples de administrar e fácil para o paciente responder. Além disso, tem caráter multidimensional, pois engloba os principais fatores que podem modular o comportamento de adesão ao tratamento^(60,61,63,64). Ainda, estudos mostraram a utilidade deste instrumento no Brasil e em outros países como Colômbia, Espanha, Peru, Portugal e México^(60,61,64-66).

1.2.1 A adesão ao tratamento na hepatite B crônica

O desenvolvimento de resistência a qualquer uma das drogas hoje utilizadas no tratamento da hepatite B crônica pode ser detectada através da elevação dos níveis séricos da carga viral de VHB, acompanhado de

elevação da ALT, perda da melhora histológica inicial e, em alguns casos, de quadro clínico grave de icterícia e descompensação hepática⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Dentre os fatores que levam a resistência, podemos citar as mutações, a baixa barreira genética de algumas drogas e a perda de adesão ao tratamento farmacológico. A presença de mutações na polimerase do VHB origina a resistência genotípica, que pode ser comprovada através do sequenciamento direto dos produtos da reação do PCR⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾.

Vários autores já apontam a adesão à terapia antiviral como a chave para o sucesso terapêutico, diminuindo a resistência às drogas, a carga viral plasmática de VHB e, com isso, os custos com o tratamento⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾.

Como a maioria dos pacientes não alcança a resposta sustentada, o tratamento deve ser mantido por muitos anos, havendo risco de seleção de cepas virais resistentes a uma ou mais drogas, reduzindo as opções terapêuticas. Para prevenir esse desfecho, a melhor maneira é empregar antivirais com alta potência e elevada barreira genética, além de seguir algumas regras como evitar tratamentos desnecessários, trocar o esquema terapêutico sempre que não houver resposta virológica inicial, evitar drogas com perfil de resistência cruzada e, principalmente, evitar a monoterapia sequencial, pois tem grande risco de provocar resistência^(43,74).

Além disso, o paciente deve assumir responsabilidade como parte do processo de cuidar de sua saúde, através da adesão ao tratamento farmacológico proposto pelo médico, uma vez que a não adesão pode contribuir como causa do desenvolvimento de resistência antiviral, e consequentemente, aumento da carga viral de VHB^(46,72,74).

No último ano, começaram a surgir os primeiros trabalhos de avaliação da adesão para esse grupo de pacientes. Chotiyaputta e colaboradores (2012) estudaram a adesão ao tratamento com análogos de núcleos(t)ídeos em pacientes portadores de hepatite B crônica. Eles evidenciaram 74,1% de pacientes com adesão de 100% nos 30 dias anteriores à pesquisa. Constataram também que a adesão foi maior nos homens idosos com maior renda mensal⁽⁷⁵⁾.

Um estudo francês incluiu pacientes que realizavam tratamento para hepatite B crônica durante pelo menos três meses e estudaram a adesão através da análise de auto-relatos. Com isso, foram observados 61%, 32% e 7% dos pacientes classificados em com adesão, adesão moderada e não adesão, respectivamente. Sendo assim, Sogni e colaboradores (2012) demonstraram que a educação terapêutica e uma avaliação sistemática da adesão usando auto-relatos devem ser promovidas para garantir a eficácia de tratamento a longo prazo, na prática clínica⁽⁷⁶⁾.

Por outro lado, não é uma tarefa fácil o paciente apresentar-se com adesão ao tratamento medicamentoso, uma vez que a falta de informação sobre a doença e/ou medicamento, esquema terapêutico, baixa escolaridade e surgimento de reações adversas comprometem o sucesso da terapêutica nas mais variadas doenças como hipertensão arterial, diabetes, hepatites virais crônicas, HIV, entre outras⁽⁴⁶⁾.

Porém, quando estudamos a não adesão em pacientes diabéticos e hipertensos, por exemplo, a falha terapêutica é manifestada mais rapidamente, através de alterações da glicemia e pressão arterial, respectivamente. Com isso, torna-se mais fácil estabilizar o paciente, uma vez que os medicamentos não induzem resistência, além de apresentar um arsenal terapêutico bastante complexo^(46,77).

Quando nos reportamos a doenças crônicas tratadas com antivirais, como as hepatites virais crônicas e o HIV, devemos enfatizar a importância da adesão ao tratamento para que os fármacos atuem de forma eficaz. Por outro lado, a não adesão é muitas vezes detectada tardiamente, quando o paciente já apresenta resistência antiviral, o que se torna um grave problema devido ao número de drogas disponíveis ser limitado. Ainda, a não adesão ao antiviral não acarreta uma repercussão clínica imediata, o que dificulta o entendimento do paciente sobre a importância da tomada do medicamento. Dessa forma, a adesão é um dos fatores cruciais para evitar o desenvolvimento de resistência e garantir sucesso terapêutico por maior tempo^(60,73).

1.3 Validação de questionários

A identificação do melhor instrumento a ser utilizado para avaliar o grau de adesão ao tratamento farmacológico depende do objetivo do estudo e da população a ser avaliada. O período de tempo a que se refere à avaliação deve ser definido, podendo ser considerado o momento presente, as últimas 24 horas, a última semana, ou qualquer outro período relevante⁽⁷⁸⁾.

Em fenômenos subjetivos e abstratos, como dor, adesão ao tratamento e qualidade de vida, é difícil determinar se uma variável representa o que deveria representar, pois não há um padrão ouro concreto. Por isso, a abordagem geral para a validação de uma medida abstrata inicia-se com uma revisão de literatura e uma consulta a especialistas para localizar um instrumento adequado (questionário) que já tenha sido validado. Essa estratégia tem a vantagem de tornar o novo estudo comparável a trabalhos anteriores na área⁽⁷⁸⁾.

Porém, se os instrumentos existentes não se adequarem às necessidades do estudo, os pesquisadores deverão desenvolver uma nova abordagem de medição e validá-la⁽⁷⁸⁾.

Um fato que merece destaque é que os autores que detêm os direitos autorais sob o questionário original devem ser consultados antes de modificar, traduzir ou adaptar esses questionários já existentes. Com isso, é possível proteger os questionários validados de estudos com métodos pouco confiáveis, que originariam resultados inconclusivos e que podem prejudicar o questionário original. Assim, vale ressaltar que a validação de questionários pode ser um desafio interessante e criativo, sendo uma contribuição importante para a literatura^(78,79).

1.3.1 Confiabilidade

A análise da confiabilidade do instrumento é dividida em consistência interna e reprodutibilidade (teste-reteste)^(80,81).

Para avaliar a consistência interna é calculado o alfa de Cronbach com o intuito de avaliar o grau de inter-relação entre cada item do questionário e o restante dos itens de um domínio, ou o total do questionário. Um questionário é considerado com boa consistência interna quando apresentar o coeficiente alfa de Cronbach superior a 0,70⁽⁸²⁾.

Por outro lado, uma maneira de estimar a reprodutibilidade de uma escala é administrá-la aos indivíduos em duas ocasiões diferentes e avaliar a consistência dos pontos em seguida. Esse método é apropriado para fenômenos em que a medida de escala é conhecida por ser estável ao longo do intervalo entre as avaliações. Caso contrário, o paradigma teste-reteste pode subestimar significativamente a reprodutibilidade^(80,81).

1.3.2 Validação

A validação pode ser definida como uma relação estatística entre os resultados de um teste específico e o desfecho de interesse, sendo que o instrumento tem que ser capaz de medir aquilo a que se propõe. Sempre que for factível, instrumentos novos podem ser comparados com um padrão ouro das condições de interesse. A validação de questionários é um tanto desafiadora, pois a avaliação de medidas subjetivas pode ser influenciada por uma série de fatores que são difíceis de controlar^(78,83-86).

Com isso, a validação pode ser dividida em três variedades, a validade de critério, a validade de conteúdo e a validade do constructo^(78,86).

A validade de critério é a capacidade de uma escala em ter associação empírica com critérios externos que medem as mesmas características de interesse, como outro instrumento já validado. Dessa forma, será realizada a comparação com um valor verdadeiro ou algum instrumento aceito como capaz de oferecer indicação do valor verdadeiro da medida. Pode ser dividida em validade concorrente, que significa comparar a medida com o padrão ouro, e validade preditiva, que consiste na habilidade do instrumento em prever a condição futura de saúde^(78,80,86).

A validade de conteúdo envolve um exame crítico teórico da estrutura básica do instrumento, sendo referente à extensão em que uma medida representa todos os aspectos de um dado conceito social. Tem especial importância desde o desenvolvimento do instrumento, pois a escolha correta dos domínios facilitará na avaliação futura do teste^(80,86).

A validade do constructo avalia o grau com o qual o instrumento mede o constructo estabelecido. É a capacidade que depositamos no instrumento em medir o constructo que foi designado a medir e não medir o que não se propôs, com a distinção de grupos e resultados consistentes com o teórico esperado^(80,86).

Com isso, pode ser dividido em validade convergente e validade discriminante. A validade de constructo do tipo convergente é obtida através da correlação entre a escala e outras medidas que avaliam o mesmo. Por outro lado, a validade de constructo do tipo discriminante refere-se à capacidade do escore do questionário em distinguir indivíduos ou populações onde se espera obter a diferença^(78,80,86).

Assim, para um instrumento ser utilizado na prática clínica, é necessário ter suas propriedades avaliativas testadas. Dessa forma, propõe-se um estudo para adaptar o instrumento existente para a avaliação da adesão ao tratamento em pacientes que vivem com HIV^(60,63,64) para portadores de VHB crônica, avaliar a confiabilidade e as evidências de validade do questionário adaptado, denominado “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Validar o uso do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiretroviral” (CEAT-VIH) para pacientes portadores de hepatite B crônica.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar a confiabilidade do instrumento através da avaliação da consistência interna.

Avaliar as evidências de validade do instrumento através dos seguintes indicadores: validade de critério; validade do constructo através de padrões de convergência; validade relacionada com a capacidade discriminativa do questionário; sensibilidade e especificidade do instrumento.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal tendo como população-alvo os pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica atendidos no Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia (A2MG), Especialidade (Grupo do Fígado – 2MG40), Unidade (2MG 0404) do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Os pacientes com consultas agendadas nessa Unidade passaram por uma triagem prévia para identificação daqueles que estavam em tratamento antiviral no momento da consulta médica. Em seguida, eles foram convidados a participar do estudo.

Foi realizada uma única visita por paciente, durante a qual os seguintes procedimentos foram realizados: obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aplicação de um questionário. Foram coletadas informações sócio-demográficas, relacionadas à doença e a percepção do paciente em relação ao seu tratamento medicamentoso. Os dados relativos ao perfil clínico dos pacientes foram compilados diretamente do prontuário: nível de carga viral plasmática de VHB nos últimos seis meses, antivirais utilizados e tempo de tratamento.

O período de recrutamento foi de dezembro de 2010 a junho de 2011, sendo sete meses de triagem na Unidade (2MG 0404). Como o tempo máximo que uma receita médica é atendida na Farmácia Ambulatorial do HCFMUSP é de seis meses, foi possível realizar a triagem com todos os pacientes em acompanhamento nesse ambulatório.

Os pacientes que não comparecessem à consulta médica na data agendada seriam excluídos. Porém, foram realizados contatos telefônicos para remarcar-los nesse ambulatório, com o intuito de verificar se os mesmos preenchiam aos critérios de inclusão e nenhum de exclusão. Portanto, para

os pacientes já triados até junho de 2011, o período de inclusão de pacientes foi estendido por mais dois meses (agosto de 2011).

3.2 Caracterização do serviço

A investigação foi realizada no HCFMUSP, um hospital universitário de nível terciário de São Paulo, no Estado de São Paulo. Esse hospital é integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e atende pacientes de alta complexidade, sendo referência internacional.

A Unidade (2MG 0404) do Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia é referência para o tratamento da hepatite B crônica, com a realização de aproximadamente 1.500 atendimentos em 2011, sendo 28,2 ($\pm 13,5$) pacientes agendados por semana.

Os pacientes portadores de hepatite B crônica têm direito ao fornecimento gratuito de medicamentos de alto custo previstos no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções”, publicado pelo Ministério da Saúde em formato eletrônico (2009), e no ano seguinte impresso⁽⁴³⁾.

Considerando a necessidade de aprimorar os instrumentos e estratégias que asseguram e ampliam o acesso da população aos serviços de saúde, foi atualizada a política de acesso aos medicamentos em estreita relação com os princípios da Constituição e da organização do SUS. Sendo assim, a Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, resolve regulamentar e aprovar, no âmbito do SUS, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, integrante do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica. A partir disso, são autorizados como Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para tratamento da hepatite B crônica os seguintes medicamentos: adefovir, entecavir, lamivudina, tenofovir, interferon-alfa e interferon peguilado^(43,87).

3.3 Triagem dos pacientes

Para a triagem dos pacientes, era gerado o relatório com o nome dos agendados, semanalmente, antes das consultas médicas realizadas na Unidade (2MG 0404). O atendimento médico dessa Unidade acontecia sempre às quintas-feiras, no turno da manhã, mesmo horário em que os pacientes eram convidados a participar da pesquisa.

A partir do relatório de agendamento, os pacientes foram divididos em dois grupos: os que já tinham registro de retirada de algum medicamento para tratamento da hepatite B crônica na Farmácia Ambulatorial do HCFMUSP, que era um critério de seleção, e aqueles que nunca retiraram nenhum medicamento antiviral para essa doença.

Os pacientes em uso de interferon-alfa ou interferon peguilado foram excluídos desse estudo porque esse tratamento é realizado por tempo limitado e o número de efeitos colaterais é superior às drogas antivirais, comprometendo a validação do questionário para avaliar a adesão ao tratamento em pacientes com hepatite B crônica. Ainda, trata-se de um número de paciente muito pequeno, onde a não adesão não resultaria diretamente no desenvolvimento de resistência antiviral, visto que esses medicamentos são classificados como imunomoduladores.

3.4 Seleção da população em estudo

3.4.1 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios de inclusão deveriam ser atendidos no momento da triagem para a participação no estudo:

Pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos.

Pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Pacientes em tratamento há pelo menos três meses com um ou mais dos seguintes antivirais: adefovir, entecavir, lamivudina e tenofovir.

Disposição e capacidade em responder as perguntas do questionário.

Comparecimento na consulta médica na data agendada.

Pacientes que concordam em participar do estudo e fornecem o consentimento livre e esclarecido, com a compreensão de que o paciente possui o direito de se retirar do estudo a qualquer momento.

3.4.2 Critérios de exclusão

Alterações neurológicas envolvendo os mecanismos da linguagem, sobretudo a compreensão, que impedissem uma comunicação mínima adequada.

Graves distúrbios psiquiátricos e cognitivos associados.

Histórico conhecido de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença relacionada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

Pacientes com histórico de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) que estejam em tratamento ou que terminaram dentro de três meses antes da inscrição para este estudo.

3.4.3 Diagnóstico primário

Pacientes que apresentavam infecção crônica pelo vírus da hepatite B, em tratamento há pelo menos três meses com um ou mais dos seguintes antivirais: adefovir, entecavir, lamivudina e tenofovir.

3.4.4 Número de indivíduos

Foram incluídos todos os pacientes da Unidade (2MG 0404) do Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia que apresentavam infecção crônica pelo vírus da hepatite B, que atendiam aos critérios de inclusão e nenhum de exclusão.

3.5 Instrumento

Foi utilizada a versão em português de um questionário validado denominado CEAT-VIH, que é um instrumento composto por vinte perguntas as quais avaliam o grau de adesão ao tratamento anti-retroviral^(60,63).

Neste estudo, a versão em português denominada “Questionário para a avaliação da adesão ao tratamento antiretroviral” (CEAT-VIH) foi aplicada em pacientes adultos portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Como a versão em português do CEAT-VIH se mostrou uma ferramenta potente, eficiente e útil para verificar o grau de adesão ao tratamento anti-retroviral em pacientes que vivem com HIV, propusemos validar o instrumento para os pacientes portadores de hepatite B crônica, que também estão sujeitos ao desenvolvimento de resistência, denominando-o de “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) (Anexo A).

Como parte do processo de adaptação do instrumento para uso em pacientes portadores de VHB crônica, o CEAT-VIH foi modificado substituindo a palavra “HIV” por “hepatite B” nos itens 8, 10, 15 e 17. Os demais itens e opções de respostas foram mantidos como no original^(60,63,64). No Anexo A, apresentamos a versão adaptada, onde as modificações introduzidas em relação ao original (CEAT-VIH) aparecem em letra tipo negrito e itálico. Posteriormente, a versão modificada foi revisada por dois médicos hepatologistas que concluíram, por consenso, que esta versão poderia ser aplicada adequadamente aos pacientes portadores de hepatite B crônica.

A versão adaptada, denominada CEAT-VHB, compreende 20 itens, e foi subdividida em dois domínios. O primeiro domínio contempla perguntas que questionam o grau de cumprimento ao tratamento antiviral, e é composto de cinco perguntas (1-4 e 12), e o segundo está relacionado a variáveis para não adesão, compreendendo as demais quinze perguntas do questionário (5-11 e 13-20).

A quantificação das respostas é realizada mediante a escala Likert de cinco pontos, exceto nos itens 5, 19 e 20 do questionário, e maior pontuação indica maior grau de adesão ao tratamento.

Na questão 5, a pontuação varia de zero a dois pontos, sendo caracterizado de zero quem não sabe o nome e dose do antiviral utilizado no momento, um ponto quando o paciente sabe apenas uma das informações e dois pontos quando a resposta é completa. Nas questões 19 e 20, a pontuação varia de zero a um ponto por pergunta, sendo que respostas negativas na questão 19 e afirmativas na questão 20 recebem pontuações. O escore mínimo é de 17 e o máximo, 89 pontos.

Foi utilizado como padrão ouro um questionário amplamente utilizado para identificar o grau de adesão ao tratamento medicamentoso prescrito, denominado Teste de Morisky⁽⁵³⁾. Este teste avalia o comportamento do paciente em relação ao uso diário do medicamento, com base nas respostas a quatro perguntas, relacionadas ao horário, esquecimento, percepção de ausência de sintomas da doença e ausência de efeitos colaterais (Anexo B).

As respostas às perguntas do teste foram pontuadas, atribuindo-se um ponto a cada resposta afirmativa. Assim, o resultado do teste pode ser expresso em uma escala entre zero e quatro pontos. Dessa forma, uma resposta afirmativa a qualquer uma dessas perguntas classifica o indivíduo em não adesão⁽⁵³⁾.

Ainda, foram coletados dados sócio-demográficos como gênero, idade, raça e escolaridade.

3.6 Procedimento de coleta

3.6.1 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação da Comissão Ética Científica do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP e da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq). Sendo assim, em sessão de 27 de outubro de 2010, a CAPPesq

aprovou o protocolo de pesquisa número 0581/10, intitulado “Adesão ao tratamento farmacológico com antivirais orais em pacientes portadores de hepatite crônica B” (Anexo C).

Todos os pacientes que preenchiam aos critérios de inclusão e nenhum de exclusão receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo D), que foi lido, discutido e assinado por eles antes de qualquer procedimento do protocolo. Nesse momento, os pacientes foram orientados sobre o direito de retirar o consentimento a qualquer momento, sem prejuízo algum ao tratamento recebido pelo paciente.

Os questionários respondidos foram preservados em banco de dados eletrônico de propriedade do pesquisador responsável e a identidade do entrevistado foi preservada.

3.6.2 Amostragem

Couto-Junior⁽⁸⁸⁾ desenvolveu um novo método para o cálculo do tamanho de amostra a partir de questionários usados em pesquisa na área da saúde. Porém, ao demonstrar a aplicabilidade em outros questionários com número de itens e categorias semelhantes ao instrumento utilizado nesse estudo (CEAT-VHB), o tamanho de amostra encontrado foi muito superior ao número de pacientes em tratamento para a hepatite B crônica na Unidade (2MG 0404) do Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia.

Como qualquer método para cálculo de tamanho de amostra pode produzir tamanhos de amostra tão grandes ou tão pequenos quanto se desejem, todos os pacientes que preenchiam aos critérios de inclusão e nenhum de exclusão foram incluídos, sendo utilizada uma amostragem por conveniência (não probabilística)^(88,89).

3.6.3 Entrevista

As entrevistas foram realizadas por meio da aplicação do questionário, em uma sala reservada para trabalhar sem interrupções, com um tempo

máximo de 30 minutos. Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e convidados a participar, antes da consulta médica agendada para o mesmo dia. Todas as entrevistas foram conduzidas por um único avaliador que utilizou o modelo de entrevista estruturada dirigida. Logo após as entrevistas, todos os questionários foram revisados pelo pesquisador para garantir o controle de qualidade do preenchimento.

3.7 Análise estatística

Os dados coletados na entrevista foram codificados e digitados em banco de dados, e tiveram sua consistência verificada.

Os resultados da análise descritiva foram expressos em média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos, e distribuição de frequência.

Para comparar o grau de adesão em função do CEAT-VHB, o Teste de Morisky e o desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável), foi realizado o teste de Q de *Cochran*, que é utilizado para avaliar se três ou mais conjuntos correspondentes de frequências ou proporções diferem entre si significativamente⁽⁹⁰⁾.

Para avaliar o tempo de tratamento com antivirais, em meses, foram classificados os pacientes em função do desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável) e da adesão (ou não) ao tratamento. Com isso, foi utilizado o teste *t* independente para comparar os grupos. Ainda, foi realizado o teste de correlação de *Pearson* entre o nível de carga viral de VHB e o tempo de tratamento com antivirais (em meses)⁽⁹¹⁾.

Foram utilizados os programas Microsoft Excel 2007 e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 13.0. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

3.7.1 Confiabilidade

A análise da confiabilidade do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica”

(CEAT-VHB) foi verificada através do valor de alfa de Cronbach. Para avaliar a consistência interna da escala, utilizou-se o coeficiente alfa de Cronbach, que avalia o grau de inter-relação entre os itens de um mesmo domínio. O coeficiente alfa de Cronbach varia de 0 a 1, sendo que zero indica falta de correlação entre os itens e o valor 1 indica uma correlação perfeita. Um questionário é considerado com boa consistência interna quando apresentar o coeficiente alfa de Cronbach superior a 0,70^(60,81,82).

3.7.2 Validação

A validação do questionário em questão foi estabelecida através da validade de critério e a validade do constructo^(78,85,86).

A validação de critério e do constructo do tipo convergente do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) foram avaliadas através de testes de correlação de *Spearman* entre os resultados obtidos para cada domínio do questionário (grau de cumprimento ao tratamento antiviral e variáveis para não adesão) e os resultados obtidos nas medidas escolhidas como padrão ouro para cada domínio (Teste de Morisky e nível de carga viral plasmática de VHB, respectivamente)^(81,86). Também foram realizados os testes de correlação de *Spearman* entre os resultados obtidos do CEAT-VHB com o Teste de Morisky e o nível de carga viral plasmática de VHB.

O coeficiente de correlação de *Spearman* varia entre -1,0 e 1,0. O valor zero indica ausência de correlação entre os dois grupos de respostas e os valores -1,0 e 1,0, presença de correlação linear perfeita. Valores entre 0 e 0,25 (0 e -0,25) indicam uma correlação pequena; entre 0,25 e 0,50 (-0,25 e -0,50), uma correlação moderada; entre 0,50 e 0,75 (-0,50 e -0,75), uma correlação boa; e valores entre 0,75 e 1,0 (-0,75 e -1,0) indicam uma correlação elevada⁽⁹⁰⁾.

A capacidade discriminativa do constructo (ou do questionário) foi realizada para verificar se o questionário completo e seus domínios

conseguem distinguir desfechos clínicos, isto é, pacientes com níveis de carga viral plasmática de VHB indetectáveis dos demais^(80,86).

Dessa forma, foi avaliada por meio da comparação das médias do questionário (completo e seus domínios) com a estratificação dos pacientes em função do desfecho clínico. Essa estratificação dividiu os pacientes em função da carga viral de VHB detectável ou indetectável, nos últimos seis meses. Para essa comparação, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil ($Q_1 - Q_3$)^(81,86,90).

A validade de conteúdo refere-se a um julgamento do instrumento, com o objetivo de verificar se ele representa os diferentes aspectos no qual foi proposto^(80,86). O procedimento para a apresentação de evidências da validade de conteúdo foi desenvolvido no momento da criação do instrumento original (CEAT-VIH) e foi fundamentado no modelo teórico do instrumento⁽⁶³⁾.

3.7.3 Curva ROC

A curva ROC é uma forma de expressar a relação entre a sensibilidade e especificidade de um teste específico. Os testes diagnósticos produzem resultados ordinais ou contínuos, e dependendo do ponto de corte escolhido para definir um teste como positivo, vários valores de sensibilidade e especificidade são encontrados^(78,81,92).

Esse balanço entre sensibilidade e especificidade pode ser mostrado usando-se um método gráfico desenvolvido originalmente na eletrônica, a curva ROC (*receiver operator characteristic*)^(78,81).

Com isso, vários pontos de corte são selecionados e determinados sensibilidade e especificidade em cada ponto. O gráfico é criado com sensibilidade (índice de verdadeiro-positivos) no eixo Y em função do índice de falso-positivos (1 - especificidade) no eixo X^(78,81).

O teste ideal é aquele que atinge o canto superior esquerdo do gráfico (100% de verdadeiro-positivos e nenhum falso-positivo) e um teste inútil é

representado por uma diagonal, onde em qualquer ponto de corte, o índice de verdadeiro-positivo é igual ao índice de falso-positivo^(78,81).

Dessa forma, a área sob a curva ROC varia de 0,50 para um teste inútil a 1,00, para um teste perfeito, e resume bem a acurácia global de um teste. Ainda, as curvas ROC são especialmente valiosas para comparar testes alternativos para um mesmo diagnóstico, sendo a acurácia geral de um teste descrita como a área sob a curva ROC (quanto maior for a área, melhor será o teste). Assim, foi utilizada a curva ROC para determinar a sensibilidade e especificidade do CEAT-VHB em pacientes portadores de hepatite B crônica, sendo divididos os pacientes de acordo com a classificação qualitativa de carga viral de VHB (detectável ou indetectável)^(60,78,81,92).

3.8 Revisão bibliográfica

A realização da pesquisa bibliográfica ocorreu nos principais bancos de dados disponíveis eletronicamente, além de livros. Foram utilizados descritores indexados no Medical Subject Headings (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para obtenção de resultados mais precisos. Os artigos de maior interesse tiveram suas referências revistas para encontrar publicações não encontradas nos bancos de dados. A formatação e estruturação dos elementos textuais desta dissertação respeitaram as normas contidas no “Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias”, que foi publicado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 2011⁽⁹³⁾.

4 RESULTADOS

4.1 Amostra do estudo

No período de dezembro de 2010 a agosto de 2011, foram realizados 876 agendamentos para realização de consulta médica na Unidade (2MG 0404) do Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia, com um total de 580 pacientes.

Após a triagem realizada no período de recrutamento, foram selecionados 230 pacientes que apresentavam registro de retirada de algum medicamento para o tratamento da hepatite B crônica na Farmácia Ambulatorial do HCFMUSP. Porém, após a aplicação dos critérios de seleção, finalizou-se com 183 pacientes, compondo a casuística final ou amostra do estudo (Figura 8).

Dos 230 pacientes com registro de tratamento da hepatite B crônica, 47 foram excluídos por não preencher aos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Sendo assim, 44 pacientes não preenchiam a todos os critérios de inclusão, sendo que treze se recusaram a assinar o TCLE; dez não estavam mais em tratamento com os antivirais de uso oral no momento de entrada na pesquisa; nove apresentavam registro de tratamento para a infecção crônica do vírus da hepatite B com interferon-alfa ou interferon peguilado apenas; quatro não foram localizados; três apresentavam registro de tratamento para a infecção crônica do vírus da hepatite C com interferon-alfa, três evoluíram a óbito e dois possuíam menos de três meses de tratamento. Três pacientes apresentaram algum critério de exclusão, sendo dois com graves distúrbios psiquiátricos e um portador de esclerose múltipla.

Importante salientar que todos os pacientes que não compareceram à consulta médica e que não foram localizados nos contatos telefônicos, tiveram seus dados pesquisados no prontuário do hospital e nos registros de dispensação da Farmácia Ambulatorial do HCFMUSP. Com isso, verificou-

se que três pacientes não estavam recebendo droga antiviral para o tratamento da hepatite B crônica e um foi transferido para outro Estado, sendo realizado lá o acompanhamento médico e a retirada dos medicamentos.

Figura 8. Seleção da Amostra do Estudo

4.2 Caracterização da amostra do estudo

No período estudado, foram avaliados 183 pacientes da Unidade (2MG 0404) do Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia que apresentavam infecção crônica pelo vírus da hepatite B, que atendiam aos critérios de inclusão e não apresentavam nenhum de exclusão.

Em relação à distribuição de acordo com o gênero e a idade, os dados estão demonstrados na Tabela 2. A média de idade foi de 52,7 ($\pm$ 12,3) anos e houve predomínio do gênero masculino, com 68,9% dos pacientes.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero e a idade. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

Variável	% (n)	Média (mínimo e máximo)	Desvio Padrão	Mediana (Q ₁ – Q ₃)
Gênero				
Feminino	31,1 (57)			
Masculino	68,9 (126)			
Idade (anos)		52,7 (18 – 83)	12,3	54,0 (45 – 61)
< 20 anos	0,5 (1)			
21 – 30 anos	3,8 (7)			
31 – 40 anos	13,1 (24)			
41 – 50 anos	20,8 (38)			
51 – 60 anos	36,1 (66)			
61 – 70 anos	19,7 (36)			
71 – 80 anos	5,5 (10)			
> 81 anos	0,5 (1)			

Legenda: Q₁ – Q₃ = intervalo interquartil.

Em relação à raça, predominou a cor branca, conforme demonstrado na Tabela 3. A distribuição segundo a escolaridade pode ser evidenciado na Tabela 4, com predomínio de pacientes que não concluíram o ensino médio (53,6%).

Em relação ao esquema terapêutico de antivirais (Figura 9), predominou o uso de lamivudina em monoterapia, com 53,6% (98) dos pacientes. Ainda, o uso de antivirais em monoterapia representou 74,3%

(136) dos pacientes, número muito superior comparado aos que recebem terapia combinada, 25,7% (47) dos pacientes.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes conforme a raça. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

Raça	% (n)
Branca	54,1 (99)
Negra	3,8 (7)
Amarela	20,2 (37)
Parda	21,9 (40)

Tabela 4. Distribuição dos pacientes conforme a escolaridade. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

Escolaridade	% (n)
Analfabeto	3,8 (7)
Sabe ler e Escrever	2,2 (4)
Ensino Fundamental Incompleto	33,9 (62)
Ensino Fundamental Completo	9,3 (17)
Ensino Médio Incompleto	4,4 (8)
Ensino Médio Completo	19,1 (35)
Superior Incompleto	5,5 (10)
Superior Completo	19,1 (35)
Pós-Graduação	2,7 (5)

Figura 9. Distribuição dos pacientes quanto ao esquema terapêutico de antivirais. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

4.3 Confiabilidade

O CEAT-VHB mostrou-se com boa aceitabilidade no formato de entrevista estruturada dirigida. Os valores de pontuação totais, mínimos e máximos observados, foram 50 e 89, respectivamente, com pontuação total 80,0 (77,0 – 83,0), expressos em mediana e intervalo interquartil. Não se observou um efeito solo (*floor effect*, 0%), e o efeito teto (*ceilling effect*) foi de 0,5% nas pontuações do questionário (percentagem de indivíduos que pontuam dentro dos valores mínimos e máximos possíveis do questionário; recomenda-se que seja inferior a 10%)^(80,94).

A confiabilidade do instrumento, avaliada através do alfa de Cronbach, demonstrou uma boa consistência interna no escore global do questionário e no domínio “grau de cumprimento ao tratamento antiviral”. Porém, o domínio “variáveis para não adesão” apresentou consistência interna abaixo do esperado, como verificado na Tabela 5.

Tabela 5. Coeficiente alfa de Cronbach observado na avaliação da consistência interna dos domínios e do instrumento proposto. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

Domínio	Itens	Alfa de Cronbach
Grau de cumprimento ao tratamento antiviral	5	0,832
Variáveis para não adesão	15	0,664
CEAT-VHB	20	0,734

4.4 Evidências de validade

As evidências de validade relacionadas a um critério e ao constructo do tipo convergente do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) foram testadas pelas correlações das medidas obtidas e os resultados do Teste de Morisky e do nível de carga viral plasmática de VHB.

Os resultados obtidos no domínio “grau de cumprimento ao tratamento antiviral” tiveram uma correlação negativa boa com o Teste de Morisky ($r = -,615$; $p < 0,001$); e no domínio “variáveis para não adesão” uma correlação negativa moderada com o nível de carga viral plasmática de VHB ($r = -,417$; $p < 0,001$), conforme descrito na Tabela 6.

Também se pode observar na Tabela 6 que os resultados obtidos no CEAT-VHB tiveram uma correlação negativa moderada com o Teste de Morisky ($r = -,438$; $p < 0,001$) e com o nível de carga viral plasmática de VHB ($r = -,471$; $p < 0,001$).

Na capacidade discriminativa do questionário, os pacientes foram estratificados em função do desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável). Dessa forma, foram comparados os valores das medianas dos escores do questionário (completo e seus domínios) de acordo com a

estratificação, que demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os desfechos clínicos ($p < 0,001$), conforme evidenciado na Tabela 7.

Podemos verificar que não ocorre interseção entre os intervalos interquartis do escore do CEAT-VHB, além de apresentar diferença estatisticamente significativa entre os grupos estratificados ($p < 0,001$).

Tabela 6. Coeficiente de correlação linear observado nas validações de critério e do constructo do tipo convergente dos domínios do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB). HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 ($n = 183$)

Domínio	Medida estabelecida	r	p
Grau de cumprimento ao tratamento antiviral	Teste de Morisky	-,615	< 0,001
Variáveis para não adesão	Nível de carga viral plasmática de VHB	-,417	< 0,001
CEAT-VHB	Teste de Morisky	-,438	< 0,001
CEAT-VHB	Nível de carga viral plasmática de VHB	-,471	< 0,001

Legenda: r = coeficiente de correlação de *Spearman*.

Tabela 7. Valores das medianas e intervalo interquartil dos escores do questionário (completo e seus domínios), estratificados de acordo com o desfecho clínico. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 ($n = 183$)

Instrumento	Estratificação	n	Mediana ($Q_1 - Q_3$)	p
Domínio 1	CV detectável	70	23,00 (21,00 – 25,00)	< 0,001
	CV indetectável	113	25,00 (24,00 – 25,00)	
Domínio 2	CV detectável	70	53,50 (50,00 – 56,00)	< 0,001
	CV indetectável	113	58,00 (55,00 – 60,00)	
CEAT-VHB	CV detectável	70	77,00 (71,00 – 79,25)	< 0,001
	CV indetectável	113	82,00 (80,00 – 85,00)	

Legenda: Domínio 1 = Grau de cumprimento ao tratamento antiviral; Domínio 2 = Variáveis para não adesão; CV = carga viral de VHB; $Q_1 - Q_3$ = intervalo interquartil.

Assim, estabelecemos como ponto de corte do questionário, valores de escore menores que 80 pontos para identificar pacientes em não adesão ao tratamento antiviral. Por outro lado, escores maiores ou iguais a 80 detectam adesão ao tratamento, necessário para a predição de uma carga viral de VHB indetectável. Essa afirmativa pode ser mais bem ilustrada no gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes em função da pontuação obtida no CEAT-VHB, nos dois grupos de estratificação. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

*** $p < 0,001$

O tempo de tratamento com antivirais, em meses, pode ser demonstrado na Tabela 8. Podemos observar que não existe diferença estatisticamente significativa entre o tempo de tratamento com o desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável) e com a adesão (ou não) ao tratamento.

Foi observado também ausência de correlação entre o nível de carga viral de VHB e o tempo de tratamento com antivirais, em meses ($r = -,055$; $p = 0,456$).

A partir do instrumento validado, ao comparar o grau de adesão ao tratamento antiviral do CEAT-VHB, do Teste de Morisky e do desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável), não houve diferenças

estatisticamente significativas entre os três métodos ($p = 0,143$). As percentagens de pacientes com adesão ao tratamento e em não adesão podem ser evidenciadas na tabela 9.

Tabela 8. Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de tratamento com antivirais, em meses. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 ($n = 183$)

Variável	Tempo de tratamento em meses (Média ± desvio padrão)	p
Desfecho clínico		
CV detectável	64,07 ± 54,79	0,118
CV indetectável	69,97 ± 48,34	
Adesão ao tratamento		
Adesão	73,56 ± 50,53	0,607
Não adesão	60,03 ± 50,54	

Tabela 9. Medidas de adesão ao tratamento com antivirais em pacientes com infecção crônica pelo VHB, por diferentes métodos de avaliação. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 ($n = 183$)

Método	Adesão % (n)	Não adesão % (n)
CEAT-VHB	56,8 (104)	43,2 (79)
Teste de Morisky	53,6 (98)	46,4 (85)
Desfecho clínico	61,7 (113)	38,3 (70)

A curva ROC foi obtida classificando os pacientes de acordo com a carga viral qualitativa de VHB (detectável ou indetectável), e foi possível identificar a sensibilidade (proporção de verdadeiros-positivos) e a especificidade (proporção de falsos-positivos) do instrumento.

O gráfico 2 representa a curva ROC obtida para o CEAT-VHB. Como se observa no gráfico 2, a curva ROC está distante da linha diagonal, que indica a capacidade da pontuação do questionário em detectar o desfecho clínico de forma satisfatória.

Gráfico 2. Curva ROC do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) e indicadores de sensibilidade e especificidade. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

Sensibilidade = 81,43%; Especificidade = 67,26%; Ponto de corte: < 80,50; Área sob a curva ROC = 79,95%; $p < 0,001$.

A Tabela 10 apresenta os indicadores de sensibilidade e especificidade obtidos para o questionário proposto. O ponto de corte ótimo sugerido pela análise é o menor ou igual a 80,50. A essa pontuação, se associa uma sensibilidade de 81,43% e especificidade de 67,26%.

Tabela 10. Ponto de corte, sensibilidade e especificidade do CEAT-VHB em pacientes com infecção crônica pelo VHB. HCFMUSP, dezembro de 2010 a agosto de 2011 (n = 183)

Critério	% Sensibilidade	IC 95%	% Especificidade	IC 95%
< 51,50	1,42	0,03 – 7,70%	100,0	96,79 – 100,0%
< 56,50	2,85	0,34 – 9,94%	100,0	96,79 – 100,0%
< 62,00	4,28	0,89 – 12,02%	100,0	96,79 – 100,0%
< 64,50	8,57	3,21 – 17,73%	100,0	96,79 – 100,0%
< 66,50	10,00	4,11 – 19,52%	100,0	96,79 – 100,0%
< 68,50	11,43	5,06 – 21,28%	99,12	95,17 – 99,98%
< 69,50	14,29	7,06 – 24,71%	98,23	93,75 – 99,78%
< 70,50	20,00	11,39 – 31,27%	98,23	93,75 – 99,78%
< 71,50	25,71	16,01 – 37,56%	98,23	93,75 – 99,78%
< 72,50	27,14	17,20 – 39,10%	96,46	91,18 – 99,03%
< 73,50	37,14	25,89 – 49,52%	95,58	89,98 – 98,55%
< 74,50	40,00	28,47 – 52,41%	93,81	87,65 – 97,47%
< 75,50	42,86	31,09 – 55,25%	91,15	84,33 – 95,67%
< 76,50	48,57	36,44 – 60,83%	90,27	83,25 – 95,04%
< 77,50	61,43	49,03 – 72,83%	85,84	78,03 – 91,68%
< 78,50	67,14	54,88 – 77,90%	84,07	76,00 – 90,28%
< 79,50	75,71	63,99 – 85,17%	76,99	68,13 – 84,39%
< 80,50*	81,43	70,34 – 89,72%	67,26	57,79 – 75,79%
< 81,50	81,43	70,34 – 89,72%	55,75	46,11 – 65,09%
< 82,50	85,71	75,29 – 92,93%	41,59	32,39 – 51,24%
< 83,50	90,00	80,48 – 95,88%	33,63	25,01 – 43,12%
< 84,50	92,86	84,11 – 97,64%	26,55	18,68 – 35,68%
< 85,50	97,14	90,06 – 99,65%	15,93	9,72 – 24,00%
< 86,50	98,57	92,30 – 99,96%	10,62	5,60 – 17,82%
< 87,50	100,0	94,87 – 100,0%	3,54	0,97 – 8,81%
< 88,50	100,0	94,87 – 100,0%	0,88	0,02 – 4,83%

Legenda: IC = Intervalo de Confiança; * = ponto de corte ótimo.

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo, testamos entre diferentes indicadores psicométricos, o grau de confiabilidade do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) em pacientes com infecção crônica pelo VHB, que mostrou resultado satisfatório (alfa de Cronbach = 0,734), de acordo com os métodos estabelecidos na literatura^(81,82).

Quando foi testada a hipótese de multidimensionalidade do instrumento, dividindo-o em domínios que consideravam o sentido teórico: “grau de cumprimento ao tratamento antiviral” (alfa de Cronbach = 0,832) e “variáveis para não adesão” (alfa de Cronbach = 0,664), observamos que o segundo domínio apresentou uma consistência interna abaixo do esperado. Portanto, na utilização do instrumento, o avaliador deve utilizá-lo na íntegra com o objetivo de manter as propriedades psicométricas relacionadas com a confiabilidade.

Ao comparar a consistência interna observada no Teste de Morisky (alfa de Cronbach = 0,61) com o seu equivalente no CEAT-VHB, o domínio “grau de cumprimento ao tratamento antiviral” (alfa de Cronbach = 0,832), observamos que este possui uma consistência interna superior ao primeiro. Esse fato constituiria uma vantagem que justificaria a utilização do CEAT-VHB frente ao Teste de Morisky.

No que se refere ao domínio “variáveis para não adesão”, algumas hipóteses podem ser levantadas para tentar explicar a consistência interna menor de 0,70, observada para esse domínio no presente estudo. Por exemplo: (1) o padrão de respostas dado pelos pacientes nos itens incluídos neste domínio, pois quanto maior a variabilidade nas respostas, menor a consistência interna (itens com padrões de resposta com distribuição mais assimétrica e leptocúrtica poderiam comprometer a sensibilidade dos itens); (2) os 15 itens incluídos neste domínio, poderiam estar albergando uma estrutura subjacente com mais dimensões do que a proposta, conforme

observado pelo conteúdo avaliado nos itens, por exemplo, relação médico-paciente, efeitos colaterais, percepção frente à doença, entre outros. Futuros estudos poderiam explorar esta hipótese.

A análise de reprodutibilidade de uma escala não foi realizada porque o questionário foi aplicado uma única vez para cada paciente. Esse método é apropriado para fenômenos que são estáveis ao longo do intervalo entre as avaliações, o que não se aplica ao grau de adesão ao tratamento, pois, não podemos afirmar que o paciente é aderente ao tratamento, mas está nesse momento⁽⁴⁶⁾.

A proposta inicial baseou-se em adaptar o instrumento específico para pacientes que vivem com HIV^(60,63,64) a situação dos portadores da infecção crônica pelo VHB. Considerando tanto as similitudes entre tratamentos, como as diferenças, por exemplo, o estigma da doença e o impacto psicológico, foram necessários o desenvolvimento de um processo de adaptação e validação antes da utilização do mesmo^(43,95).

A validação do instrumento foi dividida em etapas conforme demonstrado na literatura^(80,86). A escolha do instrumento proposto por Remor e colaboradores (2007) deve-se ao fato de ser o único disponível em português e validado, com a presença das perguntas de interesse, o que não justificaria fazer tradução e adaptação cultural de outros instrumentos⁽⁶⁰⁾.

Os domínios do “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” apresentaram validação de critério e do constructo do tipo convergente considerada aceitável, já que houve correlação estatística com as medidas estabelecidas como padrão ouro para esses domínios. O domínio “grau de cumprimento ao tratamento antiviral” teve uma correlação negativa boa com o Teste de Morisky ($r = -,615$; $p < 0,001$) e o domínio “variáveis para não adesão” uma correlação negativa moderada com o nível de carga viral plasmática de VHB ($r = -,417$; $p < 0,001$).

A correlação do domínio “variáveis para não adesão” com o nível de carga viral plasmática de VHB foi moderada e pode estar relacionada com a menor consistência interna desse domínio.

Podemos observar ainda que os resultados obtidos no CEAT-VHB tiveram uma correlação negativa moderada com o Teste de Morisky ($r = -,438$; $p < 0,001$) e com o nível de carga viral plasmática de VHB ($r = -,471$; $p < 0,001$), o que favorece a divisão do CEAT-VHB em domínios para validação.

A análise da capacidade discriminativa do constructo (ou do questionário) pode ser considerada satisfatória, visto que o mesmo conseguiu captar diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) do escore total entre os pacientes com carga viral detectável dos com carga viral indetectável (Gráfico 1).

Podemos notar, mais uma vez, que os domínios do questionário, assim como o instrumento completo, apresentaram capacidade discriminativa com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os desfechos clínicos. Porém, na capacidade discriminativa dos domínios, houve interseção entre os intervalos interquartis do escore, já no questionário global, não houve essa interseção. Isso comprova a necessidade de usar o questionário completo para a avaliação da adesão ao tratamento.

Além disso, pudemos estabelecer um ponto de corte do escore do questionário, sendo que valores menores que 80 pontos indicam pacientes em não adesão ao tratamento antiviral, isto é, possuem carga viral detectável. Por outro lado, escores maiores ou iguais a 80 detectam adesão ao tratamento, necessário para a predição de uma carga viral de VHB indetectável.

Não foi observado um efeito solo (*floor effect*, 0%), e o efeito teto (*ceilling effect*) foi de 0,5% nas pontuações do questionário, o que demonstrou estar dentro do aceitável. A presença de proporção aumentada de efeito solo e/ou teto indica capacidade discriminativa baixa do instrumento⁽⁸⁶⁾.

O tempo de tratamento com antivirais, em meses, poderia comprometer a validação do questionário se houvessem diferenças estatisticamente significativas entre os tempos médios de tratamento dos pacientes estratificados em desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável) e adesão (ou não) ao tratamento. O fato pode ser explicado, em geral, pelo tempo, de até um ano de tratamento, para os pacientes apresentarem carga viral de VHB indetectável⁽⁴³⁾.

Porém, como todos os grupos apresentaram tempo de tratamento superior a doze meses e ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os tempos de tratamento analisados na tabela 8, podemos afirmar que as duas variáveis clínicas não comprometem a validação do questionário. Ainda, a ausência de correlação ($r = -,055$; $p = 0,456$) entre o nível de carga viral de VHB e o tempo de tratamento com antivirais, em meses, reforça essa afirmativa.

Ao comparar os métodos de avaliação da adesão ao tratamento antiviral estudados, que seria o CEAT-VHB, o Teste de Morisky e o desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável), não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três métodos ($p = 0,143$).

Porém, o teste de Morisky apresenta baixa capacidade discriminativa, devido a sua consistência interna ser inferior a adequada. Ainda, o número de itens substancialmente menor que o questionário proposto, faz com que de quatro perguntas, uma resposta afirmativa já considera o indivíduo como em não adesão. Portanto, como o teste de Morisky apresenta sensibilidade de 81% e especificidade de 44%, considerada baixa, esse método predispõe a identificar um grande número de falso-positivos, o que não é interessante para quem está estudando a adesão ao tratamento antiviral, devido ao desenvolvimento de resistência às drogas^(53,72).

Dessa forma, o CEAT-VHB mostrou-se uma ferramenta diagnóstica simples, de fácil aplicação e útil, devendo ser difundida em nosso meio.

Por meio da curva ROC, foi possível calcular a sensibilidade e especificidade do CEAT-VHB. Como vimos na capacidade discriminativa do questionário, que escores maiores ou iguais a 80 detectam nível de adesão

ao tratamento ótimo, necessário para a predição de uma carga viral de VHB indetectável, fixamos o ponto de corte da curva ROC o valor 80,50. Assim, encontramos um valor de sensibilidade de 81,43% e especificidade de 67,26%.

Com isso, verificamos que o CEAT-VHB apresenta sensibilidade e especificidade superiores que os do Teste de Morisky⁽⁵³⁾. Comparando os valores de sensibilidade e especificidade com o questionário proposto para pacientes que vivem com HIV, verificamos também valores superiores, 79,2% e 57,1%, respectivamente⁽⁶⁰⁾.

No presente estudo, os resultados mostraram que o instrumento proposto para pacientes que vivem com HIV pode ser usado para os portadores de hepatite B crônica. Com isso, é criada uma oportunidade de novos estudos para avaliar mais criteriosamente as causas de não adesão desse grupo de pacientes. Vale ressaltar que nos estudos de registro das drogas antivirais, essa variável era controlada rigorosamente pela indústria farmacêutica, o que gera curiosidade para conhecer o comportamento dos pacientes frente à adesão em estudos de fase 4, como observado em pesquisas recentes⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Podemos concluir que o “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” é um instrumento de boa confiabilidade, com validade e capacidade discriminativa adequada para medir o grau de adesão ao tratamento antiviral, e predizer o desfecho clínico do paciente (carga viral de VHB detectável ou indetectável), além de ser uma ferramenta diagnóstica útil na prática clínica, para uso na língua portuguesa.

Ainda, é o primeiro instrumento específico para avaliar o grau de adesão ao tratamento antiviral em portadores de infecção crônica pelo VHB. Até o presente momento, a literatura não possui nenhum outro instrumento específico de avaliação da adesão ao tratamento, validado para esse grupo de pacientes. Sendo assim, torna-se também uma ferramenta interessante para o clínico utilizar na rotina ambulatorial de pacientes não respondedores

ao tratamento antiviral, uma vez que inúmeras evidências mostram que a adesão é um fator crucial para o sucesso terapêutico.

6 CONCLUSÕES

A versão adaptada do “Questionário para a avaliação da adesão ao tratamento antiretroviral” (CEAT-VIH) para pacientes com infecção crônica pelo VHB teve suas propriedades testadas, mostrando:

- Grau de confiabilidade, medido pelo alfa de Cronbach, demonstrando boa consistência interna;
- Validade de critério e do constructo do tipo convergente considerado adequado, baseado na correlação dos domínios do questionário com a medida estabelecida como padrão ouro;
- Capacidade discriminativa do questionário adequada para detectar o grau de adesão ao tratamento nos pacientes com diferentes desfechos clínicos;
- Sensibilidade de 81,43% e especificidade de 67,26%.

Com isso, podemos afirmar que o instrumento foi validado de forma satisfatória.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – CEAT-VHB: versão adaptada do “Questionário para a avaliação da adesão ao tratamento antiretroviral” (CEAT-VIH) para pacientes portadores de hepatite B crônica

Durante a última semana

1. Deixou de tomar sua medicação alguma vez?
2. Se alguma vez sentiu-se melhor, deixou de tomar sua medicação?
3. Se alguma vez depois de tomar sua medicação sentiu-se pior, deixou de tomá-la?
4. Se alguma vez se sentiu triste ou deprimido, deixou de tomar sua medicação?

Sempre	Mais da metade das vezes	Aproximadamente a metade das vezes	Alguma vez	Nenhuma vez

5. Lembra-se que remédios está tomando nesse momento?

(escrever os nomes)

6. Como é a relação que mantém com o seu médico?

Ruim	Um pouco ruim	Regular	Pode melhorar	Boa
------	---------------	---------	---------------	-----

7. Quanto você se esforça para seguir com o tratamento?
8. Quanta informação você tem sobre os medicamentos que toma para a **Hepatite B**?
9. Quanto benefício pode lhe trazer o uso destes medicamentos?
10. Considera que sua saúde melhorou desde que começou a tomar os medicamentos para a **Hepatite B**?
11. Até que ponto sente-se capaz de seguir com o tratamento?

Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito

12. Normalmente está acostumado a tomar a medicação na hora certa?
13. Quando os resultados dos exames são bons, seu médico costuma utilizá-los para lhe dar ânimo e motivação para seguir com o tratamento?

Não, nunca	Sim, alguma vez	Sim, aproximadamente a metade das vezes	Sim, muitas vezes	Sim, sempre

14. Como sente-se em geral com o tratamento desde que começou a tomar seus remédios?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Indiferente	Satisfeito	Muito satisfeito
--------------------	--------------	-------------	------------	------------------

15. Como avalia a intensidade dos efeitos colaterais relacionados com o uso dos medicamentos para a **Hepatite B**?

Muito intensos	Intensos	Medianamente intensos	Pouco intensos	Nada intensos
----------------	----------	-----------------------	----------------	---------------

16. Quanto tempo acredita que perde ocupando-se em tomar seus remédios?

Muito tempo	Bastante tempo	Regular	Pouco tempo	Nada de tempo
-------------	----------------	---------	-------------	---------------

17. Que avaliação tem de si mesmo com relação a tomada dos remédios para a **Hepatite B**?

Nada cumpridor	Pouco cumpridor	Regular	Bastante cumpridor	Muito cumpridor
----------------	-----------------	---------	--------------------	-----------------

18. Quanta dificuldade tem para tomar a medicação?

Muita dificuldade	Bastante dificuldade	Regular	Pouca dificuldade	Nenhuma dificuldade
-------------------	----------------------	---------	-------------------	---------------------

19. Desde que está em tratamento alguma vez deixou de tomar sua medicação um dia completo, ou mais de um? [Se responde afirmativamente, Quantos dias aproximadamente?] _____

20. Utiliza alguma estratégia para lembrar-se de tomar a medicação?

Qual? _____

Sim	Não

O “Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica” (CEAT-VHB) se trata de uma versão do CEAT-VIH para uso em pacientes portadores de hepatite B crônica. CEAT-VIH[®] está protegido por leis internacionais de copyright, com todos os direitos reservados a Eduardo Remor. Não use sem permissão. Para obter informações sobre, ou permissão para usar o CEAT-VIH[®], ou qualquer de suas versões, por favor, entre em contato pelo email (ceat.vih@gmail.com).

7.2 Anexo B – Teste de Morisky

1. Você alguma vez se esquece de tomar seu remédio?
2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seus remédios?
3. Quando você se sente melhor, às vezes, você pára de tomar seu remédio?
4. Às vezes, se você se sente pior quando toma o remédio, você pára de tomá-lo?

Sim	Não

7.3 Anexo C – Aprovação do protocolo de pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/10/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0581/10**, intitulado: **"ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM ANTIVIRAIS ORAIS EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA B"** apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Suzane Kioko Ono-Nita**

Pesquisador (a) Executante: **Rodrigo Martins Abreu**

CAPPesq, 29 de Outubro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

7.4 Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
“Adesão ao tratamento farmacológico com antivirais orais em pacientes portadores de hepatite crônica B”
2. PESQUISADORES: Suzane Kioko Ono-Nita, Rodrigo Martins Abreu.
CARGO/FUNÇÃO: Prof. Doutor.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 68.066
UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Gastroenterologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar o uso correto dos antivirais orais para o tratamento dos pacientes portadores de hepatite crônica B, com o objetivo de evitar o aumento do número de medicamentos prescritos. Se você concordar em participar voluntariamente, será solicitado que responda a um breve questionário, que avaliará como você está tomando os seus medicamentos. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Suzane Kioko Ono-Nita que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 9º andar, no telefone 11-3069-7830. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Além disso, garantimos que não sofrerá qualquer discriminação no seu seguimento, sendo acompanhado no ambulatório de Gastroenterologia Clínica do ICHCFMUSP, conforme rotina do serviço.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem direito à privacidade. Toda informação obtida neste estudo que possa ser identificada com seu nome, deverá permanecer confidencial. Seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo, sem o seu expresso consentimento. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Adesão ao tratamento farmacológico com antivirais orais em pacientes portadores de hepatite crônica B”.

Eu discuti com a Dra Suzane Kioko Ono-Nita sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data / /

ASSINATURA DO PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL

_____ Data / /

ASSINATURA DA TESTEMUNHA

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data / /

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO ESTUDO

8 REFERÊNCIAS

1. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*. 1993;104(4):955-63.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1733-45.
3. Senior JR, London WT, Sutnick AI. The Australia antigen and role of the late Philadelphia General Hospital in reducing post-transfusion hepatitis and sequelae. *Hepatology*. 2011;54(3):753-6.
4. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965;191:541-6.
5. Lau JY, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*. 1993;342(8883):1335-40.
6. Magnus LO, Espmark JA. New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J Immunol*. 1972;109(5):1017-21.
7. Perkins JA. Hepatitis B virus [on-line]. 2002 [Cited 2012 Feb 10]. Available from: <http://people.rit.edu/japfaa/index.html>.
8. Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. *J Viral Hepat*. 2005;12(2):111-24.
9. Ding X, Gu H, Zhong ZH, Zilong X, Tran HT, Iwaki Y, et al. Molecular epidemiology of hepatitis viruses and genotypic distribution of hepatitis B and C viruses in Harbin, China. *Jpn J Infect Dis*. 2003;56(1):19-22.
10. Sablon E, Shapiro F. Advances in Molecular Diagnosis of HBV Infection and Drug Resistance. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):8-16.
11. Ahmed CS, Wang ZH, Bin Z, Chen JJ, Kamal M, Hou JL. Hepatitis B virus genotypes, subgenotypes, precore, and basal core promoter mutations in the two largest provinces of Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(4):569-73.
12. Lacey L. Review of economic benefits of treating chronic hepatitis B with lamivudine. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19 Suppl:S10-2.
13. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*. 1995;13 Suppl 1:S47-9.
14. Ferreira MS. Diagnosis and treatment of hepatitis B. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(4):389-400.

15. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855-9.
16. Castelo A, Pessôa MG, Barreto TC, Alves MR, Araújo DV. Cost estimates of chronic hepatitis B virus for the Brazilian unified health system in 2005. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):486-91.
17. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-25.
18. Mazzur S, Nath N, Fang C, Bastiaans MJ, Molinaris JL, Balcaser M, et al. Distribution of hepatitis virus (HBV) markers in blood donors of 13 countries of the Western hemisphere: proceedings of the Red Cross Latin American Workshop on Hepatitis B. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1980;89(3):239-48.
19. Martelli CM, Andrade AL, Cardoso DD, Sousa LC, Almeida-Silva S, Sousa MA, et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B virus infection by AgHBs and anti-HBs markers in prisoners and prime blood donors. *Rev Saude Publica*. 1990;24(4):270-6.
20. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73.
21. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima ML, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):240-7.
22. Focaccia R. *Tratado de Hepatites Virais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2007.
23. Brasil. Ministério da Saúde. *Hepatites virais no Brasil*. Brasília: 2012.
24. Silva L. *Hepatites agudas e crônicas*. 2 ed. São Paulo: Sarvier; 1995.
25. Zaterka S, Eisig JN. *Tratado de Gastroenterologia: da Graduação à Pós-Graduação*. São Paulo: Atheneu; 2011.
26. Araújo ES, Barone AA, Junior FL, Ferreira JS, Focaccia R. I consensus for the management and treatment of hepatitis B carried out by the Brazilian society of infectious diseases. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(1):2-5.
27. Guirao A, Yuste S, Regueiro B. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2006;24(4):264-76.
28. Veronesi R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
29. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis*. 2002;185(6):713-9.

30. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am.* 1990;74(6):1529-41.
31. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med.* 1976;294(14):746-9.
32. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol.* 2011;17(2):87-95.
33. Carrilho FJ, Ono-Nita SK, Cardoso RA, Cancado EL, Pinho JR, Alves VA, et al. A prospective study of hepatitis B virus markers in patients with chronic HBV infection from Brazilian families of Western and Asian origin. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1399-408.
34. Ono-Nita SK, Carrilho FJ, Cardoso RA, Nita ME, da Silva LC. Searching for chronic hepatitis B patients in a low prevalence area--role of racial origin. *BMC Fam Pract.* 2004;5:7.
35. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661-2.
36. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:17-21.
37. Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet.* 1993;342(8883):1340-4.
38. Fonseca J. História natural da hepatite crônica B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2007;40(6):672-7.
39. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S119-25.
40. Reijnders JG, Pas SD, Schutten M, Man RA, Janssen HL. Entecavir shows limited efficacy in HBeAg-positive hepatitis B patients with a partial virologic response to adefovir therapy. *J Hepatol.* 2009;50(4):674-83.
41. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, Vinciguerra V, Ierardi E, Amoruso A, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;35(6):805-10.
42. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica B. Brasília: 2002.
43. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. Brasília: 2010.
44. Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. Clínica Médica: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais. Barueri: Manole; 2009.
45. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ.* 2001;10(8):751-74.

46. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: 2003.
47. Hepke KL, Martus MT, Share DA. Costs and utilization associated with pharmaceutical adherence in a diabetic population. *Am J Manag Care*. 2004;10(2):144-51.
48. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15.
49. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in Health Care. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1979.
50. Robiner WN. Enhancing adherence in clinical research. *Contemp Clin Trials*. 2005;26(1):59-77.
51. Santa-Helena ET. Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes com hipertensão arterial em unidades de saúde da família em Blumenau, SC [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.
52. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074-90.
53. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
54. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2(6):757-64.
55. Costa LS, Latorre MoR, Silva MH, Bertolini DV, Machado DM, Pimentel SR, et al. Validity and reliability of a self-efficacy expectancy scale for adherence to antiretroviral therapy for parents and carers of children and adolescents with HIV/AIDS. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(1):41-6.
56. Costa LS, Latorre MR, Hearst N, Marques HH. Health Related Quality of Life Assessment questionnaire for children aged 5 to 11 years with HIV/AIDS: cross-cultural adaptation for the Portuguese language. *Cad Saude Publica*. 2011;27(7):1445-9.
57. Johnson MO, Neilands TB, Dilworth SE, Morin SF, Remien RH, Chesney MA. The role of self-efficacy in HIV treatment adherence: validation of the HIV Treatment Adherence Self-Efficacy Scale (HIV-ASES). *J Behav Med*. 2007;30(5):359-70.
58. Rathbun RC, Farmer KC, Lockhart SM, Stephens JR. Validity of a stage of change instrument in assessing medication adherence in indigent patients with HIV infection. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):208-14.
59. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(1):82-92.

60. Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Brazilian adaptation of the Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy Questionnaire. *Rev Saude Publica*. 2007;41(5):685-94.
61. Remor E. Cuestionario para la evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral (CEAT-VIH): estudio internacional. *Rev Humanitas*. 2006;3:80-1.
62. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605-13.
63. Remor E. Manual del cuestionario para la evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral (CEAT-VIH). Madrid: Facultad de Psicología-Universidad Autónoma de Madrid; 2002.
64. Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema*. 2002;14(2):262-7.
65. Remor E. International psychometric study of the adherence to antiretroviral treatment questionnaire. 22nd Annual Conference of the European Health Psychology Society; UK. 2008.
66. Reis AC, Lencastre L, Guerra MP, Remor E. Adaptação portuguesa do questionário para a avaliação da adesão ao tratamento anti-retrovírico-VIH (CEAT-VIH). *Psicologia, saúde & doenças*. 2009;10(2):175-91.
67. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):936-62.
68. Hoofnagle JH. Hepatitis B - preventable and now treatable. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1074-6.
69. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2004;9(5):679-93.
70. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1145-58.
71. Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chaung KT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2423-31.
72. Hilleret MN, Larrat S, Stanke-Labesque F, Leroy V. Does adherence to hepatitis B antiviral treatment correlate with virological response and risk of breakthrough? *J Hepatol*. 2011;55(6):1468-9; author reply 9-70.
73. Zoulim F. Hepatitis: Treatment failure in chronic hepatitis B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(7):366-7.

74. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok AS. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2011;54(1):12-8.
75. Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat*. 2012;19(3):205-12.
76. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, Mallet V, Vallet-Pichard A, Trabut JB, et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. *Antivir Ther*. 2012;17(2):395-400.
77. Santa Helena ET, Nemes MI, Eluf-Neto J. Development and validation of a multidimensional questionnaire assessing non-adherence to medicines. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):764-7.
78. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
79. Juniper EF. Modification, translation and adaptation of questionnaires: should copyright laws be observed? *Qual Life Res*. 2009;18(5):531-3; discussion 5-9.
80. Sushil S, N V. Questionnaire Validation Made Easy. *European Journal of Scientific Research*. 2010;46(2):172-8.
81. Machin D, Campbell MJ, Walters SJ. *Medical Statistics: a textbook for the health sciences*. 4 ed. Singapore: John Wiley & Sons; 2007.
82. Cronbach LJ, Meehl PE. Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull*. 1955;52(4):281-302.
83. Damato S, Bonatti C, Frigo V, Pappagallo S, Raccanelli R, Rampoldi C, et al. Validation of the Clinical COPD questionnaire in Italian language. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:9.
84. Goodwin LD. Changing conceptions of measurement validity. *J Nurs Educ*. 1997;36(3):102-7.
85. Oppenheim AN. *Questionnaire design and attitude measurement*. New York: Basic Books; 1966.
86. Creswell JW, Clark VLP. *Designing and conducting mixed methods research*. 2 ed. Los Angeles: SAGE Publications; 2011.
87. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Brasília: 2009.
88. Couto-Junior EB. *Abordagem não-paramétrica para cálculo do tamanho da amostra com base em questionários ou escalas de avaliação na área de saúde [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.
89. Deming W. *Some theory of sampling*. New York: Dover; 1966.

90. Daniel WW. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. 5 ed. Singapore: John Wiley & Sons; 1991.
91. Field A. Descobrindo a Estatística usando o SPSS. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
92. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia Clínica: elementos essenciais. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
93. Cunha AC, Freddi MJAL, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso SC, Vilhena V. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. 3 ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.
94. Mao HF, Hsueh IP, Tang PF, Sheu CF, Hsieh CL. Analysis and comparison of the psychometric properties of three balance measures for stroke patients. Stroke. 2002;33(4):1022-7.
95. Brasil, Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. 7 ed. Brasília: 2008.