

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais

Marise Márcia These Brahm

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Brahm, Marise Márcia These
Adesão aos imunossupressores em pacientes
transplantados renais / Marise Márcia These Brahm. --
2012.
102 f.

Orientador: Luiz Felipe Santos Gonçalves.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Adesão ao tratamento. 2. Imunossupressores. 3.
Transplante renal. I. Gonçalves, Luiz Felipe Santos,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves pela oportunidade, paciência e atenção dedicada para realização deste trabalho.

Ao Serviço de Nefrologia e a equipe da unidade 8º Sul do HCPA, especialmente a minha colega Cláudia Rillo Baptista, meu agradecimento pelo apoio e colaboração durante este tempo de estudo.

As acadêmicas de enfermagem Débora Bulegon e Stefania Cioato pela colaboração com a coleta de dados.

Ao meu marido Alexsandro, pelo seu apoio, paciência e incentivo durante a realização deste trabalho e por sempre estar presente ao meu lado.

Meu muito obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE TABELAS e QUADROS.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO TEÓRICA.....	15
2.1 Transplante Renal.....	15
2.1.1 Benefícios do transplante Renal	15
2.1.2 Imunossupressão.....	16
2.1.3 Rejeição aguda.....	17
2.1.4 Nefropatia crônica do enxerto	18
2.2 Adesão ao regime terapêutico	19
2.2.1 Adesão no transplante.....	20
2.2.2 Adesão aos imunossupressores.....	21
2.2.3 Avaliação da adesão	22
2.2.3.1 Observação direta.....	23
2.2.3.2 Níveis de concentração de drogas.....	24
2.2.3.3 Autorrelato	24
2.2.3.4 Relato Familiar	25
2.2.3.5 Relato da equipe assistente	26
2.2.3.6 Contagem de comprimidos	26
2.2.3.7 Dispensação	26
2.2.3.8 Monitoramento eletrônico.....	27
2.3 Prevalências da Adesão	28
2.3.1 Transplantes de órgãos	28

2.3.2 Transplante renal	29
2.4 Fatores de Risco	31
2.4.1 Características sócio-demográficas e clínicas	31
2.4.2 Características do tratamento.....	33
2.4.3 Características do Paciente	34
2.4.4 Centros transplantadores e sistemas de saúde	36
2.5 Consequências da Não Adesão	37
2.6 Intervenções	40
3. OBJETIVOS.....	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	44
5 ARTIGOS	51
5.1 Artigo em Português.....	51
5.2 Artigo em Inglês.....	75
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	101
Anexo B - Instrumento de Adesão a Terapia Imunossupressora.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS

RP: Razão de Prevalência

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

OMS: Organização Mundial da Saúde

ITAS: *Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument*

BAASIS: *Basel Assesment of Adherence Scale with Imunossupressive Medication*

USRDS: *United States Renal Data System*

SUS: Sistema Único de Saúde

DGF: Disfunção inicial do enxerto

Tac: Tacrolimus

CsA: Ciclosporina

FGe: Filtração glomerular estimada

CAN: *Chronic allograft nephropathy*

eGFR: *Estimated Glomerular Filtration Rate*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

PR: *Prevalence Ratio*

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Prevalência de não adesão em diferentes estudos.....	30
Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes estudados.....	66
Tabela 2. Associação entre adesão nos métodos autorrelato e dispensação e variáveis incluídas na análise multivariada.....	67
Tabela 3. Associação entre adesão nos métodos níveis e adesão combinada e variáveis incluídas na análise multivariada.....	68
Tabela 4. Análise multivariada.....	68
Tabela 5. Concordância de não adesão entre os métodos de avaliação.....	70

RESUMO

Introdução: A não adesão aos imunossuppressores no transplante renal constitui uma importante barreira à obtenção dos resultados terapêuticos e manutenção do enxerto. Estudar a não adesão indica a real extensão deste comportamento e seus fatores de risco, sendo possível planejar estratégias de intervenção.

Objetivos: Avaliar a prevalência da não adesão ao tratamento imunossupressor e verificar seus fatores de risco em uma amostra de pacientes transplantados renais.

Metodologia: Estudo transversal realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com pacientes transplantados renais adultos com pelo menos um ano de transplante, selecionados e incluídos entre março e novembro de 2010 durante o atendimento ambulatorial. Não adesão aos imunossuppressores foi aferida utilizando os métodos autorrelato, dispensação dos imunossuppressores, níveis sanguíneos dos imunossuppressores e uma combinação dos métodos autorrelato e dispensação. Verificou-se a associação de não adesão com variáveis demográficas e clínicas. Análises estatísticas com Qui-Quadrado, Teste t, Mann-Whitney, Kappa e modelo linear generalizado por distribuição Normal e de Poisson. Levados à análise multivariada para cálculo da razão de prevalência (RP), variáveis com $p \leq 0,15$ na análise univariada. Consideraram-se significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: Estudou-se 288 pacientes com prevalência de não adesão de 61,8% no autorrelato; 58,7% na dispensação; 29% nos níveis; e 37,4% na adesão combinada. Associações significativas foram encontradas entre não adesão e paciente não branco e idade mais jovem no método autorrelato; paciente em atividade laboral, em uso de tacrolimus e níveis de imunossuppressores mais baixos na dispensação; receptor de doador

vivo e tempo maior de transplante nos níveis; paciente não branco, idade mais jovem e níveis de imunossupressores mais baixos na adesão combinada. Pela análise multivariada, no método autorrelato etnia branca (RP=0,81) e ano adicional de idade (RP=0,986) foram identificados como fatores de proteção para prevalência de não adesão. Na análise pelos métodos da dispensação, níveis e adesão combinada a RP para não adesão foi significativamente maior em paciente em uso de tacrolimus (RP=1,347), receptor de doador vivo (RP=1,166) e etnia não branca (RP=1,39) respectivamente.

Conclusão: Encontrou-se alta prevalência de não adesão e um risco maior para comportamento não aderente aos imunossupressores em pacientes mais jovens, de etnia não branca, em uso do imunossupressor tacrolimus e receptor de doador vivo.

Descritores: adesão ao tratamento, imunossupressores, transplante renal.

ABSTRACT

Introduction: Non-adherence to immunosuppressive treatment in renal transplant is an obstacle to achieving an optimal allograft performance. The study of non-adherence may indicate the true extent of this behavior and its risk factors, to plan intervention strategies.

Objective: To evaluate the prevalence and risk factors of non-adherence to immunosuppressive treatment in renal transplant recipient.

Methodology: Cross-sectional study performed at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* with adult kidney transplant patients with at least one year of transplantation, selected and included between March and November 2010 on outpatient care. Non-adherence to immunosuppressants was assessed by self-report, dispensing of immunosuppressive, immunosuppressant blood levels and a combination of self-report and dispensing methods. An association of non-adherence with socio-demographic and clinical variables was verified. Statistical analysis used Chi-Square test, Student's *t*-test, Mann-Whitney, Kappa, and generalized linear model for Poisson and normal distribution to calculate the Prevalence Ratio (PR). Including in multivariate analysis variables with $p \leq 0.15$ in the univariate analysis. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: We studied 288 patients with non-adherence prevalence of 61.8% in self-report, 58.7% in the dispensation; 29% in the immunosuppressant blood levels, and 37.4% in the combined method. Significant associations were found of non-adherence and: non-white and younger (self-report); activity working, tacrolimus-treated and lower immunosuppressant levels patients (dispensation); recipients living donor transplants and higher time after transplantation (blood levels); patient non-white, younger and lower immunosuppressive levels (combined method). On multivariate analysis, in the method self-reported, white (PR = 0.81) and additional year of age (PR = 0.986) were identified as

protective factors for the prevalence of non-adherence. In the methods of dispensing, blood levels and combined method the PR for non-adherence was statistically significantly higher in patients using tacrolimus (PR = 1.347), recipient of living donor transplant (PR = 1.166) and non-white (PR = 1.39) respectively. **Conclusion:** High prevalence of non-adhesion with higher risk in younger, non-white, and live donor recipient patients was found.

Keywords: adherence to treatment, immunosuppressive drugs, kidney transplant.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica vem apresentando crescimento na incidência e prevalência, tornando-se um problema de saúde pública, não só no Brasil como em todo o mundo. No Brasil, segundo dados do Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2010, encontrava-se 92.091 pacientes doentes renais crônicos em tratamento dialítico. ⁽¹⁾

O tratamento dialítico é o procedimento mais utilizado na terapia renal substitutiva, porém o transplante renal é a modalidade de tratamento e reabilitação mais recomendada, pois oferece melhor qualidade de vida ao paciente, redução do risco de mortalidade e torna-se mais econômico em longo prazo, reduzindo o custo financeiro para os sistemas de saúde. ^(2, 3, 4)

Atualmente aproximadamente 5% dos pacientes com doença renal terminal, no Brasil, são submetido ao transplante ^(1, 5) e dos inscritos na lista de espera, apenas 19%, o que ainda é pouco quando comparado à prevalência de pacientes em diálise, muitos com indicação para o transplante. ⁽²⁾

Em 2010 foram realizados em todo o mundo um total de 104.065 transplantes de órgãos, o transplante renal é o mais frequente, com um total de 71.418 transplantes. De acordo com os registros de dados internacionais de doação e transplante, os Estados Unidos aparece com destaque, sendo o país com maior número absoluto de transplantes, em 2010 realizou 28.664 transplantes de órgãos, sendo 16.900 de rim, ⁽⁶⁾ e o Brasil ocupa a segunda posição. A Espanha é o país com maior número de doadores, com 32 doadores por milhão de habitantes no ano de 2010, no Brasil foram 9.9 doadores por milhão de habitantes. ⁽⁷⁾

Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), nos últimos anos houve um aumento no número de transplantes no Brasil e o transplante de rim

apresentou um crescimento em média de 7% ao ano nos últimos cinco anos. Em 2010 foram realizados 6.422 transplantes de órgãos sólidos, destes 4.658 foram transplantes de rim, sendo 2.946 de doadores falecidos e 1714 de doadores vivos. No Rio Grande do Sul ocorreram 397 transplantes de rim, 284 de doadores falecidos e 113 de doadores vivos. O estado de São Paulo é o que mais realiza transplantes de rim, seguido por Minas Gerais e Rio Grande do Sul. No Brasil, no primeiro semestre de 2011, já ocorreram 2.346 transplantes de rim, sendo 1.581 de doadores falecidos e 765 de doadores vivos. ⁽⁸⁾

Quando submetido a um transplante, o paciente se depara com uma nova experiência em sua vida e precisa incorporar na sua rotina novos cuidados essenciais para o sucesso deste tratamento. Um dos problemas identificados por profissionais de saúde é a dificuldade dos pacientes crônicos seguirem tratamentos de forma regular e sistemática, sendo a adesão um comportamento difícil de adquirir, motivo de estudo desde sua definição até as formas de lidar com ela. ⁽⁹⁾ Sendo o transplante um tipo de tratamento e não cura, o paciente pode não compreender a necessidade de manter o tratamento e assim reduzir sua motivação ao longo do tempo. ⁽¹⁰⁾

A adesão ao tratamento no transplante renal envolve diversos aspectos onde todos irão influenciar na obtenção dos resultados terapêuticos. Um dos cuidados e rotinas que o paciente deverá seguir impreterivelmente, sendo este essencial para o sucesso do transplante, é a terapia imunossupressora. Graças ao desenvolvimento da imunossupressão a expectativa de sobrevida do enxerto tem aumentado, pois seu uso tem o objetivo de manter a integridade do órgão transplantado limitando ou evitando formas de rejeição.

A não adesão medicamentosa muitas vezes é oculta aos prestadores de cuidado, sendo subdiagnosticada e de difícil compreensão, pois é questionável o paciente correr o risco de perder seu enxerto por consequência da não adesão. ⁽¹¹⁾

Diversos estudos, especialmente de âmbito internacional têm estudado a não adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais, mostrando que este comportamento é frequente, sendo relacionado diretamente com episódios de rejeição e perda do enxerto.⁽¹²⁾

A Conferência Consenso sobre adesão aos imunossupressores destaca a importância de medidas de aderência para se estabelecer a relação entre a adesão e resultados clínicos e recomenda o monitoramento da adesão como rotina em todos os órgãos ou instituições que trabalham com transplante.⁽¹³⁾

No Brasil há poucas pesquisas que avaliam a adesão aos imunossupressores, sendo necessário aprofundar estudos com esta temática a fim de conhecer a real extensão deste comportamento e os fatores que possam influenciar positivamente ou negativamente a adesão nesta população, fornecendo assim subsídios para melhor compreensão e busca de alternativas de intervenções ao problema.

2 REVISÃO TEÓRICA

2.1 Transplante Renal

2.1.1 Benefícios do transplante Renal

Mesmo considerando que o transplante não é a cura da doença renal, esta terapia proporciona melhores benefícios, o principal é o aumento da sobrevida dos pacientes. Pacientes submetidos ao transplante, comparados aos que permanecem em tratamento dialítico, apresentam um menor risco de morte. ⁽³⁾

Para o paciente que realiza o transplante renal, os primeiros três meses pós-transplante é o momento considerado mais crítico, por conta do risco da cirurgia, complicações precoces, infecções e eventos cardíacos. Este é o período em que o paciente transplantado se depara com um risco de morte mais elevado, após este período o risco reduz rapidamente, apresentando vantagem na sobrevida ao longo do tempo em relação ao paciente que permanece em terapia dialítica. ⁽¹⁴⁾

A sobrevida do paciente renal crônico submetido ao transplante é maior comparada aos pacientes que permanecem em diálise, sendo inversamente proporcional ao tempo na lista de espera. Um estudo longitudinal de mortalidade acompanhou pacientes candidatos a transplante que iniciaram diálise, foi calculado o benefício de sobrevida global do transplante, que é a diferença da expectativa de vida com e sem transplante. A expectativa de vida calculada para pacientes sem transplante foi de 7,9 anos. Para aqueles que permaneceram em lista de espera por um ano e após transplantaram, o benefício da sobrevida global foi em média 7,1 anos, com expectativa de vida de 15 anos e aqueles que

transplantaram após o período de três anos em lista, o benefício caiu para 5,6 anos com expectativa de vida de 13,5 anos. ⁽³⁾

Em relação ao custo do tratamento do doente renal crônico, o transplante renal oferece melhor resultado financeiro para os sistemas de saúde, em comparação ao tratamento dialítico. ⁽¹⁵⁾ De acordo com um estudo português, o transplante renal garante uma poupança superior a 20 mil euros por paciente ao fim do primeiro ano. O paciente transplantado tem um custo em média 76,5% menor do que sua permanência em diálise. O custo mensal estimado de um paciente em hemodiálise é de 2300 euros e de 550 euros para um paciente transplantado. ⁽¹⁶⁾

2.1.2 Imunossupressão

O desenvolvimento da terapia imunossupressora nos últimos anos tem garantido maior segurança ao paciente transplantado, reforçando os benefícios do transplante.

Os medicamentos imunossupressores são empregados em todos os pacientes transplantados e atuam em diferentes etapas da ativação do sistema imunológico bloqueando a resposta imune e prevenindo a rejeição do órgão transplantado. Geralmente é prescrita uma associação de três diferentes imunossupressores que devem ser ingeridos pelo receptor de transplante diariamente, uma a duas vezes por dia, de acordo com a prescrição médica. ⁽¹⁷⁾

A terapia imunossupressora ótima no transplante renal não está estabelecida. Os principais agentes imunossupressores que atualmente estão sendo usados em diversos regimes de combinação são corticosteróides (principalmente prednisona), azatioprina, micofenolato mofetil, micofenolato de sódio, ciclosporina, tacrolimu, everolimu, sirolimu, timoglobulina, basiliximab, rituximab, muronomab e plasmaferese. Esquemas de

manutenção convencionais consistem em uma combinação de agentes imunossupressores que diferem em seus mecanismos de ação ^(17,18). Esta estratégia minimiza a morbidade e a mortalidade associadas a cada classe de agente, maximizando a eficácia global. ⁽¹⁷⁾

2.1.3 Rejeição aguda

A rejeição aguda é uma das principais complicações pós-transplante e ocorre geralmente nos primeiros seis meses pós-transplante. A apresentação clínica da rejeição aguda é variável, o quadro clínico clássico inclui febre, hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumento do volume e dor sobre o enxerto, diminuição do volume urinário e o aumento do valor da creatinina sérica sem outra explicação para a ascensão. ⁽¹⁹⁾ Um dos fatores que contribui para a rejeição aguda do enxerto renal é a falha na otimização da terapêutica imunossupressora. ⁽²⁰⁾

A rejeição aguda é caracterizada histopatologicamente por nefrite intersticial com edema e infiltrado cortical por linfócitos, linfoblastos, macrófagos e eosinófilos. Podem estar presentes edema endotelial, peritubular, arteríolar e necrose tubular. O comprometimento dos vasos e glomérulos caracteriza-se por rejeição humoral e o comprometimento intersiticial por rejeição celular. ⁽¹⁹⁾

O diagnóstico precoce da rejeição aguda e a otimização da terapia imunossupressora são cruciais para função e sobrevida do enxerto. ⁽²⁰⁾ O risco para falha no enxerto, após um ano de transplante, é maior para aqueles que apresentaram episódio de rejeição aguda. ⁽²¹⁾

2.1.4 Nefropatia crônica do enxerto

Nos últimos anos, houve um aumento na sobrevivência em curto prazo dos enxertos, o mesmo não acontecendo com a sobrevivência em longo prazo. A presença de lesão e disfunção renal progressiva conhecida como nefropatia crônica do enxerto ou rejeição crônica, é uma das principais causas de perda do enxerto em longo prazo. ⁽²²⁾

A nefropatia crônica do enxerto envolve fatores imunes e não imunes. Fatores imunes incluem sensibilização e compatibilidade HLA (Human Leukocyte Antigen), episódios de rejeição aguda ativa e imunossupressão insuficiente. Dentre os mecanismos não imunes, fatores como a idade avançada do doador, disfunção renal, HAS, hiperlipidemia, proteinúria e tabagismo aceleram a deterioração do enxerto. ⁽²³⁾

A nefropatia crônica do enxerto é caracterizada pela perda gradativa da função e substituição do tecido renal por material fibrótico. ⁽²²⁾ O número reduzido de néfrons funcionantes pode desencadear processo inflamatório, contribuindo para o dano intermitente ou persistente e consequentemente a perda do enxerto. ^(22,23)

A opção mais eficaz para a prevenção da doença renal crônica é evitar lesão do enxerto pelos mecanismos imunes e não imunes, prevenindo a rejeição aguda e infecções por citomegalovírus, juntamente com a manutenção da imunossupressão. ⁽²³⁾

Alguns estudos avaliaram o risco para rejeição crônica do enxerto com a não adesão aos imunossupressores. Uma coorte de 1005 pacientes analisou 83 pacientes que tiveram perda do enxerto atribuída a rejeição crônica, destes 48 pacientes eram não aderentes a terapia imunossupressora. A perda do enxerto atribuída à rejeição crônica foi pouco frequente em pacientes aderentes. ⁽²⁴⁾

Um estudo analisou as características histológicas de biópsias do enxerto de pacientes transplantados renais que participaram de dois estudos anteriores sobre adesão aos imunossupressores. Não foram incluídas as biópsias protocolares, apenas as com indicação clínica. Foram analisadas 90 biópsias de 62 pacientes. A adesão foi avaliada por autorrelato e 65,6% dos pacientes eram não aderentes, e estes apresentaram escores mais elevados de: C4d($p=0,009$), lesão tubular aguda ($p=0,005$) e capilarite peritubular ($p=0,007$). Rejeição aguda tardia ocorreu em 11(18%) pacientes aderentes e em 21(65,6%) não aderentes ($p=0,002$). Nas biópsias com rejeição celular, diferenças significativas foram encontradas nos pacientes não aderentes, incluindo mais fibrose intersticial ($p=0,0277$) e atrofia tubular ($p=0,0197$).⁽²⁵⁾

2.2 Adesão ao regime terapêutico

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a adesão ao tratamento de pacientes com doença crônica, em países desenvolvidos é em torno de 50%, a magnitude e o impacto da baixa adesão em países em desenvolvimento é ainda maior dada à escassez de recursos e as desigualdades no acesso aos cuidados de saúde. O impacto da baixa adesão cresce à medida que as doenças crônicas também crescem. É necessário esforços para atender os pacientes que necessitam de cuidados de longa duração, incluindo o problema de adesão aos medicamentos e terapias.⁽²⁶⁾ As taxas de adesão dos pacientes em condições crônicas, normalmente apresentam queda importante após os primeiros seis meses de tratamento.⁽²⁷⁾ Avaliações precisas do comportamento de adesão são necessárias para o planejamento de intervenções eficazes e eficientes, a fim de garantir os resultados esperados com o seguimento correto do tratamento recomendado.⁽²⁶⁾

2.2.1 Adesão no transplante

Pacientes transplantados pertencem à categoria de doentes crônicos que dependerão ao longo da vida de cuidados e tratamento médico. ⁽²⁸⁾ O paciente submetido a um transplante deverá seguir diversas recomendações essenciais para manutenção do enxerto e maior sobrevida, incorporando na sua rotina diária novos cuidados. Sendo o transplante um tratamento, o seguimento dos cuidados é imprescindível para que o paciente usufrua dos benefícios do transplante.

O fenômeno da adesão ao regime terapêutico é definido como o grau ou extensão em que o comportamento da pessoa corresponde ao que lhe é recomendado pelos profissionais de saúde, no que se refere ao uso da medicação, ao seguimento de uma dieta ou à alteração de hábitos e estilos de vida, entre outros. ⁽²⁶⁾

Para o seguimento do tratamento, as principais recomendações e cuidados ao paciente transplantado incluem: uso correto dos medicamentos imunossupressores e demais medicamentos; comparecimento às consultas agendadas; realização dos exames agendados; monitoramento dos sinais vitais; seguir recomendações dietéticas; atividade física regular; prevenção da obesidade; evitar álcool e fumo; ⁽²⁹⁾ além de cuidados com higiene e controle de infecção.

Um estudo avaliou o cumprimento das recomendações que se espera de um paciente transplantado renal, mostrando que 81% dos pacientes comparecem as consultas agendadas regularmente; 23% realizam atividade física; 31% são aderentes as recomendação de dieta pobre em sal; 9% evitam exposição ao sol; e 23% abandonaram o tabagismo após o transplante. ⁽³⁰⁾ Esses dados mostram que há falhas no seguimento das recomendações, o que aumenta o risco de complicações.

2.2.2 Adesão aos imunossupressores

No que diz respeito à definição de aderência medicamentosa, em geral não há consenso e o grau de adesão pode variar dependendo do método e do conceito de adesão utilizado. ⁽³¹⁾

Diferentes nomenclaturas são encontradas na literatura para definir a adesão de um paciente ao seu regime terapêutico, as utilizadas são: “*Compliance*”, medida que o comportamento do paciente corresponde às recomendações do prescritor; “*Adherence*”, medida que o comportamento do paciente corresponde ao acordado das recomendações do prescritor de forma constante; “*Concordance*”, um acordo alcançado após negociação entre paciente e profissional de saúde respeitando as crenças e desejos do paciente em decidir quando e como os medicamentos precisam ser tomados. ⁽¹³⁾

Há diversos estudos que avaliam a adesão aos imunossupressores, porém a ausência de um conceito ideal e um corte específico que difere o paciente aderente do não aderente pode resultar em confusão, isto porque a maioria dos autores utiliza cortes específicos ou porcentagens para identificar a ingestão de medicamentos ou o nível de drogas de acordo com seu entendimento. A Conferência Consenso sobre não adesão aos imunossupressores sugere como definição de não aderência o desvio do esquema de medicação prescrita suficiente para influenciar negativamente o efeito do regime previsto e a adesão satisfatória é alcançada quando as lacunas entre a dosagem cumprida pelo paciente e o regime de dosagem prescrito não demonstram comprometimento no resultado terapêutico. ⁽¹³⁾

Há dois componentes básicos envolvidos na não adesão aos imunossupressores, a descontinuação do regime prescrito e a qualidade do cumprimento deste regime, ambos relacionam-se com o envolvimento do paciente com o tratamento em relação à frequência correta e a eficácia da ingestão dos medicamentos. Deve-se considerar que o

comportamento do paciente na autoadministração de seus medicamentos é um processo dinâmico que pode mudar com o tempo. ⁽¹³⁾

No intuito de aperfeiçoar a definição da adesão medicamentosa podem-se incluir dados sobre doses e frequência de doses, descrevendo como atitudes não aderentes: não tomar ou interromper a medicação, ingerir dosagem inferior ou superior, alterar intervalos de tempo, omitir doses e não seguir recomendações dietéticas ou outras que acompanham a medicação. Estabelecer padrões para todas estas condições torna-se difícil, por esta razão, a maior parte dos estudos trabalha com um padrão mínimo de quantidade de medicação, havendo pouca investigação acerca de outras condições. Assim, a grande maioria dos estudos tem considerado aderência taxas igual ou maiores de 80% do total de medicamentos prescritos, mas outras definições podem ser adotadas, conforme tipo de estudo. ⁽³²⁾

A frequência do comportamento não aderente durante o tratamento pode ser avaliada como “ocasional” (irregularidade eventual), “intermitente” (pausas de três a quatro vezes por ano), “persistente” (pausas mensais ou maiores) e “completa” (abandono total do tratamento). A procedência deste comportamento pode ser classificada como: acidental, invulnerável ou decisiva. O comportamento “acidental” ocorre quando há simplesmente o esquecimento de uma dose; o “invulnerável” acontece quando os pacientes acreditam que não precisam de seus medicamentos; e “decisivo” quando o paciente determina parar o tratamento. ^(11, 33)

2.2.3 Avaliação da adesão

Várias são as formas de avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso. Nenhuma medida é considerada perfeita e deve ser ponderada a utilização de mais de uma

abordagem. ⁽¹³⁾ Resultados mais específicos na avaliação de adesão ao tratamento medicamentoso são encontrados quando se combina vários métodos de avaliação. A utilização de um único método é considerada inválida. ^(13, 26, 34)

Os métodos para avaliar adesão são divididos em diretos e indiretos e deve-se considerar que cada método possui vantagens e desvantagens.

Os métodos diretos são considerados de custo mais elevado e de maior envolvimento e sobrecarga por parte dos profissionais que acompanham os pacientes, são eles: ⁽²⁷⁾

- Observação direta da administração da terapia;
- Níveis de concentrações de drogas.

Como métodos considerados indiretos, são citados: ⁽²⁷⁾.

- Autorrelato;
- Relato da equipe assistente;
- Relato familiar;
- Contagem de comprimidos;
- Dispensação;
- Monitoramento eletrônico.

2.2.3.1 Observação direta

Este seria o método mais confiável para medir adesão ⁽²⁷⁾, pois através dele pode-se observar o momento exato do consumo do medicamento, obtendo informação precisa da ingestão da droga. Seu uso, porém é quase impraticável, não sendo possível presenciar este momento diariamente junto ao paciente. Este método poderia ser viável durante internações hospitalares ou hospital dia.

2.2.3.2 Níveis de concentração de drogas

Um método potencialmente útil para medir de forma objetiva a adesão aos imunossupressores é o monitoramento dos níveis das drogas ou seus metabólitos no sangue ou urina, através de exames que verificam suas concentrações, ⁽³⁵⁾ o mais utilizado são os níveis sanguíneos. Este método de avaliação parece fornecer evidências mais objetivas de adesão, mas pode estar sujeito a uma variabilidade significativa, devido às inconsistências nos valores de corte dos níveis sanguíneos dos imunossupressores entre níveis subterapêuticos, não terapêuticos ou supraterapêuticos, devendo ser utilizados com cautela. ^(34, 36)

O uso do nível sanguíneo de imunossupressores como método de medida de adesão tende a superestimar a não adesão, sendo necessário combinar outras medidas para aumentar a precisão do diagnóstico. Deve-se considerar que alguns pacientes possuem um alvo individual desejável, que pode estar abaixo ou acima do intervalo considerado terapêutico. ⁽³⁴⁾ Os níveis dos imunossupressores inibidores de calcineurina ciclosporina e tacrolimus são mensurados rotineiramente no acompanhamento do paciente transplantado e comumente utilizados para avaliar adesão.

2.2.3.3 Autorrelato

O autorrelato é considerado o método mais simples e o mais utilizado para avaliar adesão à terapia medicamentosa, normalmente se utiliza um questionário ou diário com questões referentes à autoadministração dos medicamentos prescritos. Este método pode ter resultados altamente variáveis, pelo fato dos pacientes não serem totalmente sinceros quando questionados sobre sua adesão, sendo esta normalmente superestimada. ^(27, 37)

Alguns autores utilizam e elaboram instrumentos para aferir a adesão. Esses instrumentos normalmente contêm questões a respeito do uso dos imunossupressores, e utilizam pontuações nas respostas para se chegar a um escore com o objetivo de definir adesão ou não adesão.

Chisholm et al, desenvolveu e validou a Escala sobre Aderência a Terapia Imunossupressora (*Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument – ITAS*), este instrumento avalia os últimos três meses e contém quatro questões a respeito do uso dos imunossupressores (esquecimento, descuido, parar por se sentir mal e parar por qualquer razão) com quatro alternativas de escolha com escores codificados. ⁽³⁸⁾

Outro instrumento utilizado em estudos ^(34, 39) é a Escala de Siegal, que avalia as últimas quatro semanas do tratamento, sendo composto por quatro questões sobre o uso dos imunossupressores (não tomar, esquecer, acreditar que não precisa e redução de dose). Outra escala utilizada é a “*Basel Assesment of Adherence Scale with Imunossupressive Medication (BAASIS)*” composta por quatro questões que incluem falha isolada, falha sucessiva, desvios de tempo e redução de dose, avaliadas nas últimas quatro semanas, com escolha de cinco alternativas que vão de nunca até todos os dias. ⁽⁴⁰⁾

2.2.3.4 Relato Familiar

Este método depende da parceria dos familiares em contribuir com informações sobre observações a respeito da administração dos medicamentos de seus familiares transplantados.

2.2.3.5 Relato da equipe assistente

O relato da equipe assistente é uma avaliação dos profissionais que atendem o paciente. Trata-se de um método qualitativo de avaliação de adesão onde os profissionais (médicos, enfermeiros, assistente social e outros) avaliam a aderência dos pacientes com quem estão familiarizados. ⁽³⁴⁾ Nas consultas ambulatoriais, os profissionais acabam desenvolvendo vínculo com os pacientes, o que facilita a avaliação no que diz respeito à adesão ao tratamento. Para este método, normalmente se utiliza a opinião de mais de um profissional, onde cada um define sua impressão a respeito da adesão do paciente. Podem-se utilizar a definição aderente, parcialmente aderente e não aderente. ⁽⁴¹⁾

2.2.3.6 Contagem de comprimidos

A contagem de pílulas é um método que contabiliza o número de comprimidos que permanecem com o paciente por meio de suas embalagens e frascos ou embalagens vazias, entre consultas ou em uma avaliação de adesão. Como possível problema neste método, o paciente pode descartar os comprimidos da embalagem antes da avaliação, aparentando seguir de forma adequada à terapêutica, além de que com este método não é possível avaliar o horário de ingestão das doses. ⁽²⁷⁾

2.2.3.7 Dispensação

Os dados de dispensação ou recargas de medicamentos de acordo com a prescrição médica pelos registros no sistema de farmácia é uma medida precisa de aderência, estes dados fornecem o número real de medicamentos retirados em determinado período. ⁽²⁷⁾

Para avaliar a adesão por este método se utiliza um ponto fixo de tempo, onde se espera que o paciente tenha a medicação preenchida nesta janela de tempo, procuram-se lacunas entre aquilo que é prescrito e aquilo que é retirado na farmácia para se medir a adesão.⁽⁴²⁾ As informações obtidas pela dispensação são úteis para verificar quando os medicamentos são inicialmente retirados, recarregados ao longo do tempo, e prematuramente interrompidos.⁽²⁶⁾

Como limitação deste método, a redução da dose feita por um médico entre as recargas pode ser erroneamente classificada, tornando difícil distinguir uma falha ou interrupção com a redução da dose prescrita. Analisar os registros de dispensação de todos os imunossupressores simultaneamente pode reduzir o risco de considerar uma redução de dose como não adesão.⁽⁴²⁾

Normalmente considera-se uma taxa de no mínimo 80% de posse de medicamentos baseado nas dispensações para se definir paciente aderente, pois se leva em consideração possíveis sobras que o paciente possa ter.⁽³⁸⁾ Um dos problemas desta abordagem é que a obtenção do medicamento não garante a sua utilização.⁽²⁶⁾

2.2.3.8 Monitoramento eletrônico

O monitoramento eletrônico é considerado o método padrão ouro para avaliar adesão a medicamentos. Este método utiliza um dosador eletrônico com um microdispositivo que registra cada vez que um frasco de comprimidos é aberto,^(34, 36) fornecendo dados detalhados sobre o uso das medicações, pois registra a data e hora de cada abertura, informando dados da dinâmica do tratamento, resultando em uma medição de adesão detalhada em comparação com outros métodos.

O método por monitoramento eletrônico é considerado o mais confiável para avaliação da adesão, porém alguns fatores podem comprometer sua validade, este depende do cumprimento de pressupostos para garantir sua legitimidade. Espera-se o funcionamento correto do equipamento, a correspondência entre a abertura e ingestão real da dose, e a não influência do aparelho na decisão de ingerir ou não o medicamento. ⁽⁴³⁾

Um estudo com 73 pacientes transplantados renais idosos analisou a percepção destes pacientes sobre o uso do monitoramento eletrônico para avaliações da adesão. Na opinião de 65% dos pacientes este método teve efeito neutro sobre a rotina de uso dos imunossupressores e 56% o acharam prático ($p=0,22$). ⁽⁴⁴⁾

2.3 Prevalências da Adesão

Embora os dados sobre a adesão sejam muitas vezes relatados como variáveis dicotômicas, aderência versus não aderência, a adesão pode variar ao longo de um contínuo de zero a cem por cento. ⁽²⁷⁾

2.3.1 Transplantes de órgãos

A não adesão mostra-se presente e frequente entre pacientes transplantados de órgãos sólidos, ocorrendo mesmo quando há o risco de perda da vida devido a não adesão, como em transplantes de fígado e coração. Estudos que avaliam adesão são mais frequentes no transplante renal do que nos demais órgãos. ⁽¹¹⁾

Trabalhos tem relatado prevalência de não adesão aos imunossupressores em torno de 16% em pacientes transplantados cardíacos ⁽⁴⁵⁾ e hepáticos, ⁽⁴⁶⁾ e em pacientes transplantados de pulmão em torno de 2%. ⁽⁴⁷⁾

Um estudo avaliou a adesão em pacientes submetidos a diferentes transplantes de órgãos sólidos por meio de um questionário que avaliou não ingestão, atrasos ou modificações de doses. Os resultados mostraram que 37,9% de todos os pacientes foram não aderentes e 23,9%, 13,8%, e 1,8% dos pacientes relataram atraso, não ingestão e modificações de dosagem, respectivamente. Na análise por tipo de transplante, não adesão foi encontrada em: 18% dos pacientes transplantados renais, 38,5% dos pacientes transplantados cardíacos, 38,5% dos transplantes de pulmão e 46,6% dos transplantes de fígado. Neste estudo o transplante renal mostrou melhores resultados de adesão. ⁽⁴⁸⁾

2.3.2 Transplante renal

Diversos estudos têm avaliado a adesão aos imunossupressores no transplante renal. A prevalência de pacientes não aderentes difere de acordo com os estudos e métodos utilizados. Em revisão de Denhaerynck et al, ⁽¹²⁾ em diferentes estudos, a prevalência encontrada de não adesão ao tratamento imunossupressor em transplante renal foi de 2 a 67%, com média ponderada de 27,7% de não adesão.

O quadro a seguir resume alguns estudos que avaliaram a prevalência de não adesão aos imunossupressores no transplante renal.

Quadro 1. Prevalência de não adesão em diferentes estudos

Autor \ Método	Autorrelato	Relato profissional	Dispensação	Níveis	Monitoramento Eletrônico
Vasquez et al, 2003 ⁽³⁷⁾	69%	-	-	15%	-
Vlaminck et al, 2004 ⁽⁴⁹⁾	22,6%				
Chisholm et al, 2005 ⁽⁵⁰⁾	35%	-	37%	80%	-
Chisholm et al, 2007 ⁽⁵¹⁾	-	-	27%	-	-
Lerut et al, 2007 ⁽²⁵⁾	22,1 %	-	-	-	-
Schafer-keller et al, 2008 ⁽³⁴⁾	12,4%	-	-	33%	17,3%
Pinsk et al, 2009 ⁽⁴²⁾	-	-	23,1%	-	-
Schmid-Mohler et al, 2010 ⁽⁴¹⁾	23,7%	3,8%	-	-	-
Israni et al, 2010 ⁽⁵²⁾	-	-	-	-	32 %

A irregularidade no horário das doses, também é considerada não adesão. A alteração do horário das medicações pode alterar os níveis mínimos de imunossupressão sanguínea. Dois estudos descrevem falhas no cumprimento do horário prescrito dos medicamentos, um revela atraso em média 1,5 horas do recomendado ⁽⁵³⁾ e o outro desvio de 2 horas em relação ao horário prescrito. ⁽⁴¹⁾

Há uma tendência para diminuição da adesão com o passar do tempo de pós-transplante. Um estudo indicou que os pacientes não aderentes possuem um tempo maior de transplante comparado aos aderentes (83±61 meses vs 56±49 meses; p <0,05). ⁽³⁷⁾ A adesão aos imunossupressores de 18 pacientes submetidos a transplante renal foi avaliada durante o primeiro ano de pós-transplante pelo método da dispensação, permaneceram aderentes em cinco meses 95% dos pacientes, em sete meses 75% e em doze meses somente 48%. ⁽⁵⁴⁾

Pacientes em período recente ao transplante renal têm demonstrado maior aderência ao tratamento imunossupressor, tendo como possível explicação que no período inicial do pós-operatório do transplante, os pacientes são mais cautelosos a terapia em função de

memórias desagradáveis das diálises e demonstram gratidão à realização do transplante. Outro fator que contribui para melhor adesão no início do transplante são as consultas ambulatoriais mais frequentes onde o cuidado sobre a terapêutica é reforçado. ^(55, 56)

2.4 Fatores de Risco

Diversos fatores podem influenciar na adesão ao tratamento imunossupressor, podendo ser relacionados e divididos por características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes, características do tratamento, particularidades do paciente e estrutura dos centros transplantadores e sistemas de saúde. ⁽¹³⁾

2.4.1 Características sócio-demográficas e clínicas

O comportamento não aderente tem mostrado relação com algumas características sócio-demográficas e história de saúde dos pacientes.

A adesão aos imunossupressores é menor nos pacientes que apresentaram complicações imediatas pós-transplante como função tardia do enxerto, rejeição e infecções. ⁽⁵⁷⁾ Algumas características demográficas têm mostrado relação com a não adesão, como etnia, idade e sexo.

Em relação à etnia, pacientes negros tem mostrado níveis mais baixos de adesão comparados aos não negros ($p=0,012$). ⁽⁵⁸⁾ Um estudo avaliou o uso de imunossupressores por monitoramento eletrônico nos primeiros seis meses de transplante utilizando ponto de corte de 85% dos registros de doses para determinar adesão. Foram identificadas diferenças significativas na distribuição de adesão e etnia, com negros apresentando níveis mais baixos de adesão às drogas ($p=0,006$). A prevalência de pacientes negros entre

aqueles com pior adesão ($\leq 85\%$) foi maior (42% negros e 29% não negros), já entre os pacientes com melhor adesão ($>85\%$) a prevalência de negros foi menor (58% negros e 71% não negros).⁽⁵²⁾

Quanto à idade, os adolescentes são a população de pacientes com maior risco de não adesão.⁽⁵⁹⁾ Na população adulta boa parte dos estudos descreve pacientes mais jovens como não aderentes.^(58, 60) Takemoto et al, em seu estudo identificou que a baixa adesão diminui com o aumento da idade dos pacientes.⁽⁵⁷⁾ Pinsk et al, mostrou que pacientes mais jovens apresentam um maior risco de abandono ao tratamento, especialmente a faixa etária entre 19 e 24 anos comparado à idade entre 24 e 44.⁽⁴²⁾ Chisholm et al, ao contrário, identificou que pacientes mais velhos demonstram atitudes menos favoráveis para adesão.⁽⁵⁰⁾

Ao analisar a diferença entre sexos, os achados são controversos, um estudo identificou mulheres como menos aderentes aos imunossupressores ($p=0,002$),⁽³⁰⁾ e outro estudo encontrou os homens como não aderentes ($p=0,047$).⁽⁶⁰⁾

Alguns pacientes com determinadas características sociais têm mostrado uma predisposição para o comportamento não aderente. As descritas envolvem escolaridade, baixo suporte social⁽³⁶⁾ e estar ativo profissionalmente.⁽⁵⁶⁾ Pacientes com níveis de escolaridade mais elevados mostram melhores índices de adesão, estudo revelou que mais de 94% de pacientes com 12 anos de estudo ou mais se mostraram aderentes ao regime imunossupressor.⁽⁶⁰⁾

O seguimento do tratamento com as drogas imunossupressoras pode tornar-se uma sobrecarga considerável para os pacientes, que acham difícil a continuação de um regime de medicação regular, devido aos compromissos e seu ritmo de vida social.⁽⁶¹⁾ O suporte social recebido pelo paciente tem demonstrado impacto positivo sobre a adesão, pois auxilia na diminuição do estresse causado pelo uso dos imunossupressores. Pacientes que

recebem suporte emocional são três vezes mais propensos em aderir, assim como aqueles que recebem apoio doméstico (auxílio nas funções diárias domésticas) são cinco vezes mais predispostos em aderir. ⁽⁶²⁾

Uma das barreiras para adesão é o fato dos pacientes estarem ativos profissionalmente, os compromissos relacionados ao trabalho acabam influenciando no esquecimento de doses, especialmente quando estão ocupados ou longe de casa. ^(37, 56)

2.4.2 Características do tratamento

A percepção do paciente sobre sua adesão ao tratamento deve ser considerada, levando-se em conta o acesso aos medicamentos, o número das doses e os efeitos adversos, pois estes podem ser empecilhos para adesão. ⁽³⁴⁾

O tratamento imunossupressor por ser de longa duração, por toda vida, pode influenciar na decisão de seguimento deste por parte do paciente. Estudos têm mostrado que as taxas de adesão aos imunossupressores tendem a diminuir com o passar do tempo de transplante. ^(56, 59, 61)

As características específicas dos medicamentos imunossupressores, como efeitos colaterais, complexidade do esquema, sabor e tamanho dos medicamentos, ⁽⁵⁹⁾ demonstram forte impacto sobre a decisão de seguir o tratamento, aumentando o risco do descumprimento. ⁽³³⁾ O grande número de medicamentos imunossupressores, além dos demais utilizados devido as comorbidades, ⁽³⁷⁾ e a complexidade do regime prescrito, como a frequência de doses diárias mostram efeito negativo sobre a adesão. A complexidade de um esquema de medicação é inversamente proporcional à taxa de adesão. ⁽⁵⁹⁾

Pacientes que vivenciam experiências de alterações gastrointestinais, comumente relacionadas aos imunossupressores, tem demonstrado índices menores de adesão. Aqueles

que apresentaram este efeito adverso no primeiro ano pós-transplante demonstraram risco para baixa adesão (OR: 1,20; 95%IC=1,09-1,31) em relação aos que não apresentaram esta complicação. ⁽⁴²⁾ Da mesma forma outro estudo identificou que 35,9% (p<0,001) dos pacientes caracterizados com pobre aderência apresentaram alterações gastrointestinais. ⁽⁵⁷⁾

Um estudo com 33 pacientes avaliou a adesão entre os imunossupressores tacrolimus e ciclosporina por meio da dispensação, sendo analisadas as recargas dos imunossupressores por um período de doze meses. Os resultados mostraram que pacientes em uso de tacrolimus apresentaram melhor adesão, com taxa média mensal de 95%, comparados aos que utilizavam a ciclosporina, com taxa média mensal de adesão de 88% de medicamentos retirados (p<0,05). ⁽⁶³⁾ Um estudo descreveu resultado contrário, encontrou pacientes em uso de tacrolimus com maior risco para baixa adesão e uso de ciclosporina como fator de proteção (OR=0,77, 95%IC: 0,69-0,86). ⁽⁵⁷⁾

2.4.3 Características do Paciente

As crenças negativas do paciente frente ao tratamento e a falta de conhecimento sobre as medicações tem um moderado impacto sobre a adesão. ⁽⁵⁹⁾ Pacientes não aderentes demonstram ter menor conhecimento a respeito de seus imunossupressores comparados aos pacientes aderentes. ⁽³⁷⁾ São fatores que podem influenciar negativamente o conhecimento do paciente sobre seu tratamento: idade mais avançada do paciente, baixa escolaridade e a ocorrência de modificação do medicamento ou da dosagem prescrita. ⁽⁶⁴⁾ Alguns pacientes demonstram um sentimento de incapacidade em dar continuidade ao seu tratamento, pelo fato de terem vivenciado não adesão no passado, em outras terapêuticas. ⁽⁵¹⁾ Pacientes com um histórico prévio de não adesão medicamentosa em outros tratamentos mostram-se menos aderentes no tratamento pós-transplante. ^(10, 51, 65)

O esquecimento é a razão mais comum de justificativa por parte do paciente para falhas em seu tratamento. ⁽⁵⁹⁾ O esquecimento é uma barreira importante contra a adesão, ⁽⁴¹⁾ podendo ocasionar um sentimento de culpa com risco maior para depressão e melancolia. ⁽⁶⁶⁾

Outras características, como distúrbios psiquiátricos, transtorno de personalidade e uso de substâncias psicoativas também são fatores de risco para não adesão. ⁽⁵⁹⁾

Tielen et al, ⁽⁶⁶⁾ estudou o comportamento de 26 pacientes adultos jovens transplantados renais, entre 18 e 25 anos, revelando quatro atitudes no estilo de vida associadas com a adesão ao tratamento. Há pacientes que são “preocupados e controladores” em relação ao tratamento, desejam estar no controle do seu regime terapêutico, mas ao mesmo tempo desejam ser monitorados regularmente por profissionais. Os pacientes que “valorizam a aparência”, o risco para não adesão normalmente é relativamente pequeno, mas os efeitos adversos dos imunossupressores em relação à estética e a dificuldade de revelar que são transplantados em sua interação social podem interferir na aderência. Os “independentes” buscam uma vida normal de acordo com suas limitações, mas o medo de uma rejeição pela não adesão está presente, necessitando do monitoramento de profissionais. Por fim os “descuidados” mostram-se pouco informados e desinteressados sobre sua doença e tratamento e não compreendem ou aceitam os riscos da não adesão.

Outro estudo de Tielen et al, ⁽⁶⁷⁾ analisou as atitudes de 26 pacientes transplantados renais idosos com idade entre 67 e 82 anos. Dois diferentes perfis foram descritos sobre atitudes presentes nesta população de pacientes frente ao tratamento imunossupressor. No primeiro perfil, os pacientes estão satisfeitos com sua vida e sentem facilidade de lidar com o tratamento, não estão preocupados com uma rejeição ou o retorno à diálise, nem sentem culpa quando há o esquecimento das doses dos imunossupressores, porém acreditam ser

importante ter sua função renal verificada regularmente. O segundo perfil são os preocupados com o tratamento, onde está presente o medo da rejeição e da volta à diálise, demonstrando preocupação com as consequências da não adesão.

A depressão tem mostrado uma forte associação com não adesão. Estudo retrospectivo avaliou 32757 pacientes transplantados renais por um período de três anos, utilizando o banco de dados da United States Renal Data System (USRDS). Dos pacientes avaliados 93,7% foram aderentes e 6,3% não aderentes. Depressão ocorreu em 15,4% dos pacientes não aderentes e em 9,9% dos pacientes aderentes ($p < 0,001$). O grupo de não aderentes apresentou incidência de depressão mais alta a partir do sexto mês pós-transplante. ⁽⁶⁰⁾

2.4.4 Centros transplantadores e sistemas de saúde

É importante reconhecer que em algumas situações não são oferecidas ao paciente orientação no pré-transplante e oportunidades educativas no pós-transplante. Este problema envolve os centros transplantadores que não proporcionam suporte necessário para atender e suprir o paciente em relação à mudança no estilo de vida e incorporação de novos hábitos. Falhas na comunicação entre paciente e profissional de saúde envolvidos neste processo podem ocorrer, assim como o planejamento inadequado dos cuidados posteriores, influenciando negativamente na adesão ao tratamento. ⁽³³⁾

Outro problema identificado é que as unidades de transplantes normalmente focam o processo educativo e intervenções sobre adesão no início do transplante e diminuem esta abordagem com o passar do tempo, e como já descrito a adesão tende a diminuir com o tempo, necessitando de intervenções contínuas.

O acesso aos medicamentos é um fator importante que pode afetar a adesão, as principais dificuldades estão relacionadas ao acesso à farmácia de dispensação e dificuldades na programação da renovação das receitas exigidas.⁽⁶⁸⁾ Em alguns locais dos Estados Unidos os medicamentos imunossupressores são entregues na residência do paciente, a programação da entrega com a agenda pessoal é relatada como uma barreira para a adesão.⁽⁵⁶⁾

Em diversos países a não adesão também mostra relação com o custo dos medicamentos, muitos pacientes relatam não ter condições financeiras suficientes para adquirir e manter o tratamento imunossupressor,^(55, 68) pulando propositalmente doses para economizar dinheiro.⁽³⁷⁾ A falta de cobertura do seguro de saúde para os imunossupressores é um problema com consequências potencialmente graves para a maioria dos receptores de transplante renal, mais de 68% dos centros transplantadores nos Estados Unidos relatam mortes e perdas de enxerto por não adesão, atribuídas ao custo da medicação imunossupressora. Há necessidade de desenvolvimento de políticas de saúde para apoiar a cobertura de medicamentos imunossupressores para o paciente transplantado.⁽⁴⁾ No Brasil todos os medicamentos imunossupressores são financiados pelo governo através do Sistema Único de Saúde (SUS), sem custo ao paciente, fato que deveria contribuir positivamente para melhores índices de adesão.

2.5 Consequências da Não Adesão

A não adesão aos imunossupressores resulta em um impacto econômico negativo e desfechos clínicos indesejáveis.

As drogas imunossupressoras, no Brasil, fazem parte da lista de medicamentos especiais financiados pelo SUS e ocupam a maior fração de gastos públicos em

comparação aos demais tratamentos medicamentosos. O custo em medicamentos imunossupressores para transplante no ano de 2007 ultrapassou 241 milhões de reais. ⁽⁶⁹⁾ Esses dados mostram que o investimento público na área de transplantes é grande, reforçando a opção desta terapia como alternativa de tratamento, sem custo financeiro ao paciente, o que deveria colaborar para o seguimento do tratamento. A não adesão à terapia imunossupressora de certo modo gera desperdício dos investimentos, pois não se usufrui do benefício recebido, ao contrário, pode-se aumentar o custo pela necessidade de outras intervenções para tratar complicações decorrentes da não adesão.

Nos Estados Unidos o custo anual para falhas do enxerto no primeiro ano de transplante renal decorrente da não aderência é de aproximadamente US\$ 100 milhões e para tratar um episódio de rejeição aguda o custo estimado é de US\$ 15 a 18 mil por paciente. ⁽¹¹⁾

Estudo americano analisou diferenças no custo financeiro entre pacientes transplantados renais aderentes e não aderentes, o custo em saúde por paciente não aderente é em média US\$ 33 mil a mais depois de três anos, sem incluir os imunossupressores. ⁽⁴²⁾ A não adesão têm por consequência um maior número de internações hospitalares e exames laboratoriais, maior número de biópsias do enxerto e tratamentos específicos para tratar rejeição e conseqüentemente maior custo financeiro.

Por consequência da não adesão ao regime imunossupressor, pacientes transplantados renais apresentam risco significativo de rejeição e de perda do enxerto. ^{(12,}
²⁹⁾ A incidência de falha do enxerto em pacientes que foram acompanhados por dois anos após o primeiro ano de transplante renal foi de 11,5% em um grupo de pacientes com pobre adesão e 7,4% em um grupo de pacientes com excelente adesão. (p <0,0001). ⁽⁴²⁾

Estudo que acompanhou 146 pacientes transplantados renais por 5 anos, dos quais 33 (22,6%) eram não aderentes, mostrou que rejeição tardia do enxerto comprovado por biópsia ocorreu em 21,2% nos pacientes não aderentes e em 8% nos pacientes aderentes.⁽⁴⁹⁾

Uma meta-análise avaliou as taxas de não adesão entre pacientes transplantados renais estimando mediana de 36,4% de perda de enxerto associada a não adesão, com sete vezes mais risco de perda da função comparado a pacientes aderentes.⁽⁷⁰⁾ Outro estudo menciona a interrupção do tratamento imunossupressor associada com um aumento de oito vezes no risco de perda do enxerto.⁽⁵⁷⁾

A não adesão ao tratamento imunossupressor é preditiva e fator de risco para rejeição aguda do enxerto,⁽³⁷⁾ e a rejeição aguda é um fator de risco para perda do enxerto.⁽⁷¹⁾ Pacientes não aderentes mostraram um aumento significativo ($p < 0,001$) nos valores de creatinina em um período de 5 anos (2,00mg/dl para 3,40mg/dl) em relação aos pacientes aderentes (1,77mg/dl para 2,45mg/dl).⁽⁴⁹⁾

Um estudo avaliou adesão de pacientes transplantados renais em uso de azatioprina, acompanhados por mais de cinco anos pós-transplante. Os pacientes foram acompanhados por monitoramento eletrônico inicialmente por seis meses e então divididos em 3 grupos, grupo A (perdas de $< 1,5\%$ das doses), grupo B (perdas entre 1,5% e 5%) e grupo C perdas maiores de 5% das doses). Pacientes do grupo C apresentaram maiores taxas de rejeição durante 5 anos comparados aos grupos A e B (A=1,9%; B=3,9%; C=10,8%). Pacientes que apresentaram um declínio na adesão nos três primeiros meses foram separados em um subgrupo (n=23) do grupo C, estes experimentaram em comparação com o restante da amostra, piores resultados com aumento significativo nas taxas: de rejeição (9,6% x 2,7%; $p < 0,001$), perda do enxerto (7,0% x 2,0%; $p < 0,001$) e mortalidade (4,9 x 2,6; $p = 0,066$).⁽⁵⁸⁾

2.6 Intervenções

Não há diretriz de triagem de adesão no pré-transplante, mas é de extrema importância diagnosticar o comportamento não aderente nesta fase a fim de programar a educação frente ao tratamento com esforços contínuos para resultados ideais. ⁽³⁶⁾

Centros transplantadores precisam avaliar seus pacientes, identificando as principais barreiras que dificultam o seguimento do tratamento e educar os pacientes sobre as estratégias para superá-los com o objetivo de aumentar a aderência. Uma das estratégias é o desenvolvimento de ferramentas para identificar pacientes com maior probabilidade de risco de não adesão. ⁽⁵⁶⁾

Ao pensarmos em educar e orientar os pacientes a respeito do seguimento do seu tratamento deve-se considerar que esta abordagem precisa ser individualizada, uma combinação de educação, intervenções no comportamento e apoio social fornece melhores resultados. ⁽⁵⁹⁾ É preciso influenciar sistemas pessoais e ambientais através da formação de hábitos para iniciar e manter um comportamento aderente. ⁽⁷²⁾ O profissional de saúde inserido nos centros transplantadores possui um papel influenciador sobre a adesão no momento em que ele atinge o universo cultural do paciente, estabelecendo comunicação e relacionamento efetivo. ⁽³⁴⁾

Para o processo de educação do paciente, os mesmos devem ser aconselhados sobre a utilização de recursos práticos para auxiliar na administração correta dos medicamentos, como técnicas que facilitem a lembrança do uso das drogas prescritas. ⁽³³⁾ Uma das estratégias que pode contribuir para melhorar a adesão, é fazer com que o paciente relacione a administração de medicamentos com atividades rotineiras diárias, este processo precisa ser atualizado continuamente. ⁽⁵⁹⁾

O paciente transplantado se depara com uma extensa lista de imunossupressores, além dos demais medicamentos de uso contínuo, cerca de cinco ou seis tipos de drogas de duas a quatro vezes por dia. O uso correto das drogas e dosagens pode ser facilitado por simples sistemas, como porta comprimidos de doses para fornecimento de pílulas do dia e uso de tabelas ou planilhas com a relação das medicações para ajudar na memorização e lembrança. ⁽³³⁾ Trabalhar com o paciente a respeito de seus imunossupressores pode contribuir para o conhecimento e valorização da importância de seu tratamento. ⁽⁶⁴⁾

O uso de métodos de lembretes como manter visível a planilha, o próprio medicamento ou uso de despertador programado para o horário das doses, podem auxiliar para se evitar o esquecimento. ⁽⁷²⁾ O paciente ainda pode utilizar dispositivos eletrônicos, como alarmes, uso de *pager* ou sistema de telefonia a fim de lembrá-los. ⁽⁵⁹⁾ Criar hábitos envolvendo rotinas do dia-dia é uma das chaves para a adesão, quando o paciente altera sua rotina, há grande risco para o esquecimento de doses, como alternativa o paciente pode manter uma pequena reserva no trabalho ou outro local para uso no caso de esquecimento. ⁽⁷²⁾

Um estudo randomizado controlado selecionou 15 pacientes não aderentes que foram acompanhados por seis meses. Oito pacientes receberam intervenção para o auto aperfeiçoamento contínuo sobre cuidados na administração dos medicamentos e os demais foram considerados grupo controle. No auto aperfeiçoamento se utilizou uma série de etapas, com planejamento de mudanças no dia-dia com revisões mensais, além de utilizar também o monitoramento eletrônico para controle de doses, o grupo controle apenas recebia mensalmente folhetos explicativos. Os pacientes do grupo do auto aperfeiçoamento apresentaram maior taxa de adesão durante os seis meses comparados ao controle ($p=0,039$). ⁽⁷³⁾

O autoaperfeiçoamento utilizado no estudo anterior é composto por passos. O primeiro é o planejamento, onde se planeja, identifica e avalia o momento ideal para tomar a medicação associando às rotinas diárias, também se identifica pessoas importantes no processo da tomada da medicação. O segundo passo é a prática, ou seja, incorporar mudanças nas rotinas existentes e experimentar mais de uma solução planejada para tomada dos medicamentos. O terceiro passo é verificar os dados fornecidos pelo sistema de monitoramento eletrônico utilizado e o último passo é avaliar os resultados dos dados do sistema de monitoramento eletrônico e todo planejamento. ⁽⁷³⁾

Os centros de transplantes precisam reconhecer que o tratamento pós-transplante é complexo para o paciente, portanto deve incorporar na sua rotina momentos de educação, este trabalho pode iniciar durante a internação do transplante, antes da alta hospitalar. ⁽³³⁾ O treinamento do paciente no gerenciamento das medicações durante a internação demonstra ser uma opção positiva para resolução do problema da adesão. ⁽⁷²⁾

Regimes de medicações mais simplificados seria uma alternativa positiva para facilitar o tratamento, contribuindo para adesão. Esquemas de medicações com dosagem uma vez ao dia demonstram maior garantia de uso para a maioria dos pacientes comparado a duas ou três vezes por dia. ⁽³³⁾

Estudos são necessários para avaliar a eficácia das estratégias que promovem a adesão de medicamentos. Há necessidade de intervenções educativas e a contribuição por parte das equipes de transplante e da indústria farmacêutica, a fim de melhorar o quadro de adesão aos medicamentos imunossupressores, especialmente no desenvolvimento de drogas com simplificação de doses.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência da não adesão ao tratamento imunossupressor em uma amostra de pacientes transplantados renais.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar possíveis fatores de risco de não adesão à terapia imunossupressora com:
 - Características demográficas e clínicas: sexo, etnia, idade, estado civil, renda, escolaridade, atividade laboral, situação de residência (sozinho ou acompanhado), autoadministração dos imunossupressores (sim ou não), tempo de transplante, tipo de doador (vivo ou falecido), idade do doador, retransplante e esquema imunossupressor.
 - História de saúde pregressa: doença de base, tempo de terapia dialítica e presença de disfunção inicial do enxerto.
- Verificar associação de não adesão com função renal (filtração glomerular estimada) e níveis sanguíneos de inibidores de calcineurina.
- Verificar a associação entre os diferentes métodos utilizados para avaliar adesão.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise. [online]. 2011 jun. [acesso em 10 jun. 2011]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/>
2. Cunha CB, Leon ACP, Schramm JMA, et al. Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. *Cad Saúde Pública*. 2007 abr.; 23(4): 805-13
3. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, et al. The impact of waiting time and comorbid condition on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int*. 2005 Nov.; 68(5): 2345-51
4. Evans RW, Applegate WH, Briscoe DM, et al. Cost-Related Immunosuppressive Medication Nonadherence Among Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec.; 5(12): 2323–28
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, ano XVI (4) Jan./Dez. 2010. [online]. 2011. [Acesso 10 jun. 2011]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/>
6. Organ Procurement and Transplantation Network. Transplants in the U.S. by State U.S. Transplants Performed: January 1, 1988 - August 31. [online]. 2011. [acesso 12 Set. 2011]. Disponível em: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
7. Organización Nacional de Trasplantes, Gobierno de España. Newsletter Transplant, International figures on donation and transplantation, 2010. [online]. 2011. [acesso em 10 set. 2011]. Disponível em: <http://www.ont.es/>
8. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, ano XVII (2) Jan./Jun. 2011. [online]. 2011. [acesso 05 ago. 2011]. Disponível em: <http://abto.org.br/>
9. Reiners AAO, Azevedo RCS, Vieir MA, et al. Produção bibliográfica sobre adesão / não adesão de pessoas ao tratamento de saúde. *Cien Saude Colet*. 2008 dez.; 13(2): 2299-2306
10. Silva DS, Livramento ML, Pereira LM, et al. Adesão ao tratamento imunossupressor no transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2009 abr.-jun.; 31(2): 139-46

11. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication Adherence in Chronic Disease: Issues in Posttransplant Immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007 June; 39(5): 1287-1300
12. Denhaerynck K, Dobbles F, Cleemput I, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int.* 2005 Oct.; 18(10): 1121-33
13. Fine RN, Becker Y, De Guest S, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant.* 2009 Jan.; 9(1): 35-41
14. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England Journal of Medicine.* 1999; 341(23): 1725-30
15. Cleemput I, Kesteloot K, Vanrenterghem Y, De Geest S. The economic implications of non-adherence after renal transplantation. *Pharmacoeconomics.* 2004; 22(18):1217-34.
16. Mendes, D. Transplantes renais custam menos 77% por ano do que diálise. *Diário Notícias.* 2011 Set. 10. Saúde: 16 [acesso 30 Out. 2011]. Disponível: <http://www.mynetpress.com/pdf/2011/setembro/2011091027f928.pdf>
17. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Transplantes Renais, Medicamentos Imunossupressores. [Online] 2002. [Acesso 20 Out. 2011]. Disponível: [http://Dtr200 Saude.Gov.Br/Sas/Dsra/Protocolos/Do_T31_01.Pdf](http://Dtr200.Saude.Gov.Br/Sas/Dsra/Protocolos/Do_T31_01.Pdf)
18. National Institute for Clinical Excellence. Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. *Technology Appraisal 85.* [online]. London 2004. [Acesso 20 out. 2011]. Disponível: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11544/32940/32940.pdf>
19. Gonçalves LFS, Manfro RC, Veronese FJV, et al. Aspectos Clínicos, rotinas e complicações do transplante renal. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, et al. *Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento.* 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006: 455-85
20. Winsett RP, Martin JC, Reed L. Kidney Transplantation: Rejection of the Kidney Allograft. *Medscape News* [online]. 2002. [acesso 15 abr. 2011]. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/443490_15
21. Haribaran S, Johnson CP, Bresnahan BAS, et al. Improved graft survival after renal transplant in the United States, 1988-1996. *N Engl J Med.* 2000 Mar. 342(9): 605-12

22. Castiglia, YMM. Disfunção renal após transplante. In: Cavalcante IL, Cantinho FAF, Assad A. Medicina Perioperatória. 1 ed. Rio de Janeiro: SAERJ; 2006(1): 583-87
23. Joosten SA, Sijpkens YWJ, Kooten CVK, et al. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int.* 2005 July; 68(1): 1–13
24. Gaston RS, Hudson SL, Ward M, et al. Late renal allograft loss: Noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc.* 1999; 31(4A): 21S–23S
25. Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, et al. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: A distinct morphology. *Clin Transplant.* 2007 May-Jun.; 21(3): 344–51
26. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-term Therapies: evidence for action. [online].2003.[acesso 5 out 2010]. Disponível em: <http://www.who.int/>.
27. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug.; 353(5): 487-97
28. De Geest S, Dobbels F. Increasing adherence to immunosuppression: a clinical priority. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Mar.; 6(3): 130-40
29. Matas AJ. Impacto da não-adesão do receptor nos desfechos em longo prazo de transplante. Revisão da literatura e experiência da Universidade de Minnesota. *J Bras Transpl.* 2007 out.-dez.; 10(4): 828-31
30. Gheith OA, El-Saadany AS, Donia SAA, et al. Compliance with Recommended Life Style Behaviors in Kidney Transplant Recipients Does It Matter in Living Donor Kidney Transplant? *Iran J Kidney Dis.* 2008 Oct.; 2(4): 218-26
31. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cien Saude Colet.* 2003 jul.; 8(3): 775-82
32. Jordan MS, Lopes JF, Okasaki E, et al. Aderência ao tratamento anti-retroviral em AIDS: revisão da literatura médica. In: Teixeira PR, Paiva V, Shimma E. Tá difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo. São Paulo: 9-10

33. Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation*. 2004 Mar.; 77(5): 782-86
34. Schefer-Keller P, Steiger J, Bock A, et al. Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2008 Mar.; 8(3): 616-26
35. Macdonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to Enhance Patient Adherence to Medication Prescriptions. *JAMA*. 2002 Dec.; 288(22): 2868-79
36. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing Medication Adherence: An Ongoing Opportunity to Improve Outcomes after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 July; 5(7): 1305–11
37. Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm*, 2003; 60(3): 266–69
38. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, et al. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns*. 2005 Oct.; 59(1): 13-20
39. Siegal BR. Post renal Transplant compliance: report 519 responses to a self-report questionnaire. *Transplant Proc*. 1993 Aug.; 25(4): 2502
40. De Guest S, Vanhaecke J. Methodological issue in transplant compliance research. *Transplant Proc*. 1999 June; 31(4A): 81S-83S
41. Schmid-Mohler G, Pechula TM, Wuthrich RP, et al. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the integrative model of behavioral prediction: a cross-sectional study. *Clin Transplant*. 2010 Mar-Apr.; 24(2): 213-22
42. Pinski BW, Takemoto SK, Lentine KL, et al. Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *Am J Transplant*. 2009 Nov.; 9(11): 2597–2606
43. Denhaerynck K, Schäfer-Keller P, Young J, et al. Examining assumptions regarding valid electronic monitoring of medication therapy: development of a validation framework

and its application on a European sample of kidney transplant patients. *BMC Med Res Methodol.* 2008 Feb.; 19(8): 5

44. Russell CL, Owens S, Hamburger KQ. Medication Adherence and Older Renal Transplant Patient's Perceptions of Electronic Medication Monitoring. *J Gerontol Nurs.* 2009 Oct.; 35(10): 17-21

45. Dobbels F, De Geest S, van Cleemput J, et al. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: a 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Nov.; 23(11):1245-51

46. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int.* 2000. 13(2):129-35

47. Bosma OH, Vermeulen KM, Verschuuren EA, et al. Adherence to immunosuppression in adult lung transplant recipients: Prevalence and risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Nov.; 30(11): 1751-80

48. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, et al. Nonadherent Behaviors after Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Jan.-Feb.; 43(1): 318-23

49. Vlaminck H, Maes B, Evers G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004 Sept.; 4(9):1509-13

50. Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient Factors Associated with Adherence to Immunosuppressant Therapy in renal Transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Sep. 1; 62(17):1775-81

51. Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to immunosuppressant therapy: a prospective analysis of the theory of planned behavior. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Aug.; 22(8): 2339-48

52. Israni AK, Weng FL, Cen YY, et al. Electronically measured adherence to immunosuppressive medications and kidney function after deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2010 Mar-Apr.; 25(2): E124-31

53. Gordon EJ, Prohaska T, Gallant M, et al. Adherence to immunosuppression: a prospective diary study. *Transplant Proc.* 2007 Dec.; 30(10): 3081-85

54. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*. 2000 Oct.; 70(8): 1240-44
55. Ichimaru N, Kakuta Y, Abe T, et al. Treatment Adherence in Renal Transplant Recipients: A Questionnaire Survey on Immunosuppressants. *Transplant Proc*. 2008 June; 40(5): 1362-65
56. Gordon JE, Gallant M, Sehgal AR, et al. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int*. 2009 May; 22(5): 534-45
57. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, et al. A Retrospective Analysis of Immunosuppression Compliance, Dose Reduction and Discontinuation in Kidney Transplant Recipients. *J Transplant*. 2007 Jan.; 7(1): 1-8
58. Nevins TE, Thoma W. Quantitative Patterns of Azathioprine Adherence After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2009 Mar.; 87(5): 711-18
59. Clinical Practice Guideline for the care of Kidney Transplant. Chapter 11: Preventing, Detecting, and Treating Nonadherence *American Journal of Transplantation*. 2009; 9(3): 38-40
60. Jindal RM, Neff KC, Abbott FP, et al. Association between Depression and Nonadherence in Recipients of Kidney Transplants: Analysis of the United States Renal Data System. *Transplant Proc*. 2009 Nov.; 41(9): 3662-66
61. Ichimaru N, Kakuta Y, Abe T, et al. Treatment Adherence in Renal Transplant Recipients: A Questionnaire Survey on Immunosuppressants. *Transplant Proc*. 2008 June; 40(5): 1362-65
62. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Wilks SE. Social support and immunosuppressant therapy adherence among adult renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010 May-June.; 24(3): 312-20
63. Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. *Clin Transplant*. 2005 Feb.; 19(1): 77-82

64. Chau I, Korb-Savoldelli V, Trinquart L, et al. Knowledge of oral drug treatment in immunocompromised patients on hospital discharge. *Swiss Med Wkly*. 2011 June; 141: w13204
65. Loghman-Adham M. Medication Noncompliance in Patients With Chronic Disease: Issues in Dialysis and Renal Transplantation. *Am J Manag Care*. 2003 Feb.; 9(2): 155-71
66. Tielen M, van Staa AL, Jedeloo S, et al. Q-Methodology to Identify Young Adult Renal Transplant Recipients at Risk for Nonadherence. *Transplantation*. 2008 Mar.; 85(5): 700-06
67. Tielen M, Buren MC, Maasdam L, et al. Attitudes towards medication non-adherence in elderly kidney transplant patients: a Q methodology study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct.; 26(5): 1723-28
68. Tong A, Howell M, Wong G, et al. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant*, 2011 Nov.; 26(1): 344-54
69. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica*. 2011 Apr.; 45(2): 233-40
70. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, et al. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation*. 2004 Mar.; 77(5):786-89
71. Morrissey PE, Reinert S, Yango A, et al. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proc*. 2005 June; 37(5): 2044-47
72. Ruppar TM, Russel CL. Medication adherence in successful kidney transplant recipients. *Prog Transplant*. 2009; 19(2): 167-72
73. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, et al. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010 Nov.; 16

5 ARTIGOS

5.1 Artigo em Português

Adesão ao tratamento imunossupressor no transplante renal

Brahm, MMT¹

Mello, D²

Cioato, S²

Gonçalves, LFS³

¹Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Brasil

²Acadêmicas de enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Brasil

³Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência: Luiz Felipe Santos Gonçalves, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Ramiro Barcelos 2350, Sala 3020, Porto Alegre, RS, 90035-003. Fax: 51 3359-8121, e-mail: lfgoncalvez@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Introdução: A não adesão aos imunossupressores no transplante renal é frequente e implica em maior risco de disfunção e perda do enxerto. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e fatores de risco da não adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes transplantados renais. **Metodologia:** Estudo transversal em pacientes adultos com pelo menos um ano de transplante. Não adesão foi aferida por autorrelato, dispensação, níveis sanguíneos de

imunossupressores e uma combinação dos métodos autorrelato e dispensação. Verificou-se associação de não adesão com variáveis sócio demográficas e clínicas. Análises estatísticas com Qui-Quadrado, Testes t, Mann-Whitney, Kappa e modelo linear generalizado por distribuição Normal e Poisson, levados à análise multivariada variáveis com $p \leq 0,15$ na análise univariada. Considerou-se significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Estudou-se 288 pacientes com prevalência de não adesão de 61.8% no autorrelato; 58.7% na dispensação; 29% nos níveis; e 37,4% na adesão combinada. Pelos diferentes métodos foram encontradas associações significativas de não adesão e pacientes não brancos, mais jovens, em atividade laboral, em uso de tacrolimus, receptor de doador vivo, maior tempo de transplante e níveis mais baixos de imunossupressores. Na análise multivariada a razão de prevalência para não adesão foi significativa em paciente não branco, idade mais jovem, em uso de tacrolimus e receptor de doado vivo. **Conclusão:** Encontramos alta prevalência de não adesão com risco maior em pacientes mais jovens, de etnia não branca e receptores de doador vivo.

Descritores: Adesão ao tratamento, imunossupressores, transplante renal.

INTRODUÇÃO

Os resultados do transplante renal nos últimos anos têm mostrado melhora em relação à sobrevida do enxerto no curto prazo, devido principalmente a avanços na imunossupressão e redução da incidência de rejeições agudas. Por outro lado, o mesmo não é observado na sobrevida do enxerto em longo prazo, tendo como principal causa a nefropatia crônica do enxerto. ⁽¹⁾ Esta se caracteriza pela presença de fibrose intersticial e atrofia tubular na biópsia e decorre de fatores imunes e não imunes. A não adesão aos

imunossupressores prescritos é um dos fatores que contribui para a nefropatia crônica do enxerto e consequente aumento no risco de perda do mesmo. ⁽²⁾

A não adesão aos imunossupressores é definida como o desvio do esquema de medicação prescrita suficiente para influenciar negativamente o efeito do regime previsto, e a adesão satisfatória é alcançada quando as lacunas entre a dosagem cumprida pelo paciente e o regime de dosagem prescrito não demonstram comprometimento no resultado terapêutico. ⁽³⁾

O comportamento não aderente no paciente transplantado renal é uma realidade, tornando-se uma barreira à obtenção dos resultados terapêuticos de manutenção do enxerto. ⁽⁴⁾ Medidas de aderência são necessárias para estabelecer a relação entre a adesão e resultados clínicos, e a utilização do monitoramento da adesão necessita ser incorporada na rotina clínica de todos os órgãos ou instituições que trabalham com transplante. ⁽³⁾ Estudar a não adesão aos imunossupressores indica a real extensão e potenciais riscos deste comportamento, além de contribuir para seleção de estratégias de intervenção na busca de melhores resultados.

Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da não adesão ao tratamento imunossupressor e seus fatores de risco em uma amostra de pacientes transplantados renais.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal realizado em um hospital universitário do sul do Brasil com pacientes adultos submetidos a transplante renal, com pelo menos um ano de transplante. Os pacientes foram selecionados e incluídos no estudo durante o atendimento ambulatorial entre março e novembro de 2010 com o consentimento livre e esclarecido dos

participantes. O presente trabalho teve aprovação pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob número 09-0651.

A não adesão aos imunossupressores foi aferida pelos métodos de autorrelato, dispensação dos imunossupressores, níveis sanguíneos de imunossupressores e uma combinação dos métodos autorrelato e dispensação. As variáveis demográficas e clínicas selecionadas para análise, obtidas por consulta ao prontuário do paciente e entrevista, foram: idade, sexo, etnia, estado civil, atividade laboral, renda familiar, escolaridade, situação de residência (sozinho ou acompanhado), autoadministração dos imunossupressores (sim ou não), retransplante, tipo de doador, tipo de imunossupressor, incidência de disfunção inicial do enxerto (DGF), tempo de diálise, tempo de transplante e doença de base.

Autorrelato

Para avaliar adesão por autorrelato foi utilizado um instrumento baseado no Instrumento de Aderência a Terapia Imunossupressora (*Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument – ITAS*), ⁽⁵⁾ que é composto por quatro itens de situações que envolvem a terapia de medicamentos imunossupressores nos últimos três meses. Cada item possui quatro alternativas de escolha (nunca, poucas vezes, a maioria das vezes e sempre) com escores codificados. Foi considerado paciente não aderente aquele que obteve escore menor do que 12.

Dispensação

Foram analisados dados referentes ao registro de retirada de medicações imunossupressoras na Farmácia de Medicamentos Especiais do Estado a partir dos registros de recargas dos pacientes, com o consentimento dos participantes. Foram analisadas as retiradas mensais de todos os imunossupressores de uso dos pacientes por um período de 12 meses anterior ao momento de inclusão no estudo. A análise de todos os

imunossupressores simultaneamente garante maior precisão e reduz o risco de considerar eventuais reduções de doses. ⁽⁶⁾ Pacientes que ficaram sem retirar seus imunossupressores por um mês ou mais, durante o período de 12 meses foram definidos como não aderentes.

Adesão combinada

Foi realizada uma combinação da análise de adesão pelos métodos do autorrelato e dispensação. Assim, considerou-se paciente não aderente a ocorrência de não adesão em ambos os métodos.

Níveis sanguíneos

Foram avaliadas as concentrações séricas dos pacientes que utilizam inibidores de calcineurina, tacrolimus (Tac) e ciclosporina (CsA), através dos resultados dos exames obtidos por consulta ao prontuário. Foram utilizados resultados de três coletas: doze meses (coleta1) e seis meses (coleta2) anteriores a inclusão e na inclusão do estudo (coleta3). Para determinar não aderência, foram consideradas concentrações séricas abaixo das previstas pelo laboratório, evitando incluir pacientes que possuem um alvo individual desejável abaixo do intervalo considerado terapêutico. Paciente não aderente foi definido por concentração ≤ 4 ng/ml para Tac ou ≤ 75 ng/ml para CsA em pelo menos uma das três coletas.

Função Renal / Filtração Glomerular

Como desfecho, a avaliação da função renal dos pacientes foi realizada, utilizando o valor da creatinina sérica, coletada em prontuário na inclusão do estudo e calculada a filtração glomerular estimada (FGe), utilizando a equação simplificada da fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* ⁽⁷⁾

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas e as contínuas por meio de média \pm desvio padrão. Para comparações de dados categóricos foram utilizados os testes Qui-Quadrado de Pearson e para dados contínuos foram utilizados Teste t e Mann-Whitney. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0.05$. Na análise multivariada foi calculada a razão de prevalência (RP) para não adesão ao tratamento, com intervalo de confiança de 95%, por modelo de regressão linear generalizado, utilizando distribuição Normal e de Poisson, sendo incluídas para análise as variáveis com $p \leq 0.15$ na análise univariada. Foi analisado o coeficiente de Kappa para verificar a concordância entre os métodos de avaliação de adesão. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS[®] versão 18.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 288 pacientes, a média de idade dos participantes foi de $48,58 \pm 11,63$ anos, com tempo médio de transplante de $7,41 \pm 5,66$ anos, tempo médio de diálise de $42 \pm 15,1$ meses e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) como principal causa da doença renal (26,4%). A caracterização da amostra é descrita na Tabela 1.

O número de pacientes não aderentes aos imunossupressores foi de 178 (61,8%) no autorrelato, 168 (58,7%) na dispensação e 107 (37,4%) na adesão combinada. Na adesão pelos níveis dos imunossupressores, dos 231 pacientes que utilizavam inibidores de calcineurina, 67 (29%) se caracterizaram como não aderentes.

Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre não adesão e as variáveis: sexo, estado civil, renda familiar, escolaridade, situação de residência (sozinho ou acompanhado), autoadministração dos imunossupressores (sim ou não), retransplante,

incidência de disfunção inicial do enxerto (DGF) e doença de base. As associações significativas entre não adesão nos diferentes métodos de avaliação com as variáveis que foram incluídas na análise multivariada são descritas nas tabelas 2 e 3. Na tabela 4 é descrita a análise multivariada das variáveis incluídas no modelo, em cada método de avaliação.

No método de avaliação por autorrelato encontrou-se associação significativa entre não adesão com etnia não branca e idade, onde quanto menor a idade dos pacientes maior é a taxa de não adesão. A análise multivariada confirmou as associações encontradas. Pacientes brancos possuem menor risco para prevalência de não adesão (RP= 0,801), e a cada ano adicional de idade a RP para não adesão diminui 1,4% (RP=0,986), ou seja, quanto mais jovem maior o risco para prevalência de não adesão e aumentando-se a idade esse risco diminui.

Pela dispensação, pacientes mais jovens, ativos profissionalmente, em uso de Tac foram significativamente menos aderentes e apresentaram níveis sanguíneos de Tac mais baixos na coleta1 e pior valor na FGe. Na análise multivariada pacientes que utilizam Tac e outros imunossupressores, apresentam RP maior para não adesão (RP=1,347 e RP=1,366 respectivamente) comparado aos que utilizam CsA. As demais variáveis analisadas não alcançaram diferença significativa, os ativos profissionalmente mostraram uma tendência maior para não adesão (RP=1,211).

Na adesão combinada encontrou-se associação entre não adesão e pacientes não brancos, idade mais jovem e níveis sanguíneos mais baixos de Tac na coleta1 e CsA na coleta2. Na análise multivariada, pacientes não brancos tiveram RP cerca de 40% maior para não adesão (RP=1,39). Pacientes mais jovem mais uma vez tiveram maior risco para não adesão, com RP diminuindo 1,5% a cada ano adicional de idade (RP=0,985). Não

houve diferença estatisticamente significativa entre não adesão com atividade laboral e tipo de imunossupressão na análise multivariada.

Na avaliação através dos níveis, houve associação entre não adesão e tempo maior de transplante e uma tendência de tempo menor de diálise anterior ao transplante. Receptores de doador falecido mostraram-se significativamente mais aderentes, o que se confirmou na análise multivariada, onde receptores de doador vivo apresentaram RP maior para não adesão comparados a receptores de doador falecido (RP=1,16). Tempo de transplante e diálise não alcançaram diferença significativa na análise multivariada.

A análise de concordância pelo coeficiente de Kappa foi realizada entre os diferentes métodos, os resultados de concordância de não adesão são descritos na tabela 5. A pobre concordância entre os métodos encontrada mostra que os pacientes definidos como não aderentes não são os mesmos em cada método de avaliação.

DISCUSSÃO

Neste estudo encontrou-se alta prevalência de não adesão ao tratamento imunossupressor em receptores de transplante renal, pelos diferentes métodos de avaliação de adesão utilizados. Idade mais jovem foi fortemente relacionada com não adesão, achado encontrado em três dos quatro métodos avaliados e confirmado pela análise multivariada. Outro achado significativo foi que pacientes de etnia não branca mostraram-se menos aderentes, apresentando maior risco para prevalência de não adesão comparado a pacientes de etnia branca. Ainda, pacientes receptores de doador vivo foram menos aderentes, com risco maior para não adesão quando comparados a receptores de doador falecido. Pacientes em atividade laboral também tiveram maior prevalência de não adesão.

A amostra deste estudo foi representada na maioria por pacientes do sexo masculino, casados e de etnia branca, semelhante a outros estudos que avaliaram adesão aos imunossupressores. ^(6, 8, 9) A média de idade dos participantes, 48 anos, foi um pouco menor comparada a outros estudos que apresentaram média de idade dos participantes em torno dos 53 anos. ^(8, 9, 10) A maior parte dos transplantes foi de doador falecido, o que corresponde aos resultados de transplante de rim no Brasil atualmente, onde 64% dos transplantes realizados são de doador falecido. ⁽¹¹⁾ Estudo que avaliou barreiras para não adesão, teve em sua amostra 50% de pacientes com vínculo empregatício ⁽¹²⁾, em nosso estudo 49% dos pacientes encontravam-se em atividade laboral.

A alta prevalência de não adesão encontrada mostrou-se mais expressiva nos métodos autorrelato e dispensação. Um estudo também realizado no sul do Brasil avaliou adesão por autorrelato na presença de disfunção do enxerto e encontrou apenas 5,2% de não adesão ao tratamento imunossupressor. ⁽¹³⁾ Diferentemente de nosso estudo, eles partiram do desfecho disfunção, para então avaliar a adesão, nosso estudo parte da identificação de paciente não aderente sem a observação neste momento de resultados clínicos de disfunção e perda do enxerto. Nosso método utilizado para avaliar adesão por autorrelato foi baseado no instrumento utilizado por Chisholm et al, ⁽¹⁴⁾ que em estudo com transplantados renais encontrou prevalência de 35% de pacientes não aderentes. Este mesmo estudo também analisou a dispensação por um período de três meses e 37% dos pacientes foram caracterizados como não aderentes. O ponto de corte utilizado diferiu do nosso, não adesão foi definida pela taxa de dispensação menor que 80% da necessidade prescrita e no presente estudo utilizamos a taxa de 91,6%. Estudo de Pinsk et al, ⁽⁶⁾ revelou 23% de pacientes com baixa adesão também pela dispensação, acompanhados por um período de três anos, analisando-se o número de dias de posse de medicamentos pelo necessário de acordo com a prescrição e dividindo adesão em interquartis. Eles analisaram

o número de pílulas para calcular adesão, diferente de nosso estudo, onde analisamos o número de meses em que ocorreu a dispensação no período analisado.

Chama a atenção à alta prevalência de não adesão encontrada na avaliação por autorrelato e dispensação em comparação com a literatura. Uma das explicações é que nossos métodos de avaliação foram rigorosos. O método autorrelato utilizado define paciente não aderente na presença de qualquer falha em relação ao uso dos imunossuppressores, independente da frequência com que isso ocorre. No método de dispensação, nosso ponto de corte para determinar não adesão foi falhas de um mês ou mais dos 12 observados (91,6%), e a maioria dos estudos utiliza como corte taxas menores. Outra razão é o fato de que nos países em desenvolvimento, a magnitude e o impacto da baixa adesão é maior dada à escassez de recursos e desigualdades no acesso aos cuidados de saúde,⁽⁶⁰⁾ circunstância que poderia justificar a alta taxa de não adesão encontrada. Por outro lado, no Brasil, as drogas imunossupressoras fazem parte da lista de medicamentos especiais financiados pelo governo através do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo fornecidos de forma gratuita, o que deveria contribuir positivamente para melhores índices de adesão, o que não foi observado.

Os resultados de não adesão pela análise dos níveis dos imunossuppressores não foram tão expressivos, mas semelhantes ao estudo de Schefer-Keller et al⁽¹⁰⁾ que analisou uma grande amostra de pacientes transplantados renais, onde 33% dos pacientes foram considerados não aderentes em avaliação por níveis. Em estudo já citado de Chisholm et al,⁽¹⁴⁾ também foi analisado os níveis dos imunossuppressores Tac e CsA por um período de quatro meses e associados com os resultados de adesão por autorrelato, 80% dos pacientes não aderentes, apresentavam níveis abaixo do mínimo esperado. O método de avaliação por níveis sanguíneos de imunossuppressores indica resultados mais objetivos de adesão. Entretanto, estabelecer o ponto de corte exato para definir adesão pelos níveis torna-se

difícil, devido a grande variabilidade intraensaio e intrapaciente. Ainda, dentro das concentrações determinadas para se alcançar a janela terapêutica os ajustes individuais devem ser considerados, ⁽¹⁰⁾ o nível alvo de alguns pacientes pode ser menor do que o nível mínimo esperado da janela terapêutica.

A adesão combinada foi uma alternativa proposta onde se agrupou os pacientes caracterizados como não aderentes em dois diferentes métodos de avaliação simultaneamente (autorrelato e dispensação), indicando uma prevalência de não adesão mais próxima dos achados da literatura. Individualmente cada método de avaliação indica resultados parciais de adesão, ao se combinar mais de um método abrangem-se mais faces de um problema que reconhecidamente é multifatorial. Com isso os resultados de adesão mostram-se mais precisos, sendo a combinação de diferentes métodos indicada em avaliações de adesão ⁽¹⁰⁾ e alguns estudos ^(9,16) a têm utilizado.

Em nosso estudo, pacientes mais jovens foram identificados como menos aderentes apresentando um maior risco para não adesão, e a cada ano adicional de idade houve um aumento na proteção para o risco deste comportamento. Este achado vai ao encontro de outros estudos. Takemoto et al, ⁽¹⁷⁾ observou que com o aumento da idade dos pacientes a prevalência da baixa adesão diminui. Em estudo de Jindal et al, ⁽¹⁸⁾ pacientes mais jovens foram menos aderentes ($43,3 \pm 14,1$ versus $50,2 \pm 13,6$; $p < 0,001$) e Pinsk et al, ⁽⁶⁾ encontrou a faixa etária entre 19 e 24 anos com maior risco de abandono ao tratamento comparado a idade entre 24 e 44 anos. O estudo de Chisholm et al, ⁽¹⁴⁾ revelou resultado contrário, onde pacientes mais velhos foram menos aderentes em relação aos mais jovens ($57,79$ anos versus $49,67$ anos; $p < 0,001$).

Em relação à etnia, pacientes não brancos mostraram-se menos aderentes aos imunossuppressores, confirmado pela análise multivariada, apresentando um risco de cerca de 40%, para o comportamento não aderente. Outros estudos descrevem achado similar

com pacientes negros apresentando níveis mais baixos de adesão comparados aos pacientes não negros. ⁽¹⁹⁾ No estudo de Jindal et al ⁽¹⁸⁾, a prevalência de não adesão em pacientes negros foi maior comparado a outras etnias (42,1% versus 28,1%; $p < 0,001$). Um estudo por monitoramento eletrônico mostrou que a porcentagem de pacientes negros é maior entre os menos aderentes comparada aos não negros (42% versus 29%). ⁽⁸⁾ Não está clara a relação da etnia e adesão, acredita-se que há outros influenciadores para este resultado havendo necessidade de maiores investigações. ⁽²⁰⁾ No entanto, perdas do enxerto em pacientes negros transplantados renais foram associadas com menor renda, baixa escolaridade e não adesão. ⁽²¹⁾ No Brasil, a população negra e parda possui risco maior de vulnerabilidade, apresentando menor escolaridade e rendimentos inferiores comparados aos brancos. ⁽²²⁾ Não encontramos relação de não adesão com escolaridade e renda, porém estas informações foram obtidas por entrevista, o que não garante um dado real, pois os pacientes podem sentir-se inibidos ao relatar estas informações.

Outro achado importante em nosso estudo foi que pacientes receptores de rim de doador vivo foram menos aderentes comparados aos receptores de rim de doador falecido, e a análise multivariada confirmou um risco maior para prevalência de não adesão entre receptores de doador vivo. No estudo de Jindal et al, ⁽¹⁸⁾ receptores de doador vivo foram mais propensos a não adesão e receptores de doador falecido apresentaram uma proteção para o risco de não adesão comparado aos receptores de doador vivo (OR=0,87; IC95%: 0,78-0,97). Transplantes com doador vivo têm mostrado melhores resultados, sobretudo na sobrevida do enxerto. ⁽²³⁾ Receptores de doador vivo podem sentir-se mais protegidos contra rejeição e conseqüentemente com menor necessidade de manutenção do tratamento o que explicaria a menor adesão.

Pacientes em atividade laboral foram menos aderentes comparados aos não ativos (aposentados e desempregados) na análise por dispensação e mostrou uma tendência para

maior risco na prevalência de não adesão na análise multivariada. Este resultado pode estar associado aos compromissos do paciente ativo profissionalmente com atividades relacionadas ao trabalho. O fato de passar boa parte do dia fora de casa contribui para o risco de esquecimento do uso dos medicamentos, bem como menor tempo disponível para retirar seus imunossupressores na farmácia e para renovar as receitas exigidas. ⁽²⁴⁾ Estudo qualitativo identificou a atividade laboral como uma barreira para a adesão, os pacientes percebem que frequentemente encontram-se distraídos ou focados em alguma atividade, colaborando para o esquecimento do uso dos imunossupressores. ⁽²⁵⁾

Como consequência da não adesão, foi possível observar neste estudo níveis de imunossupressores mais baixos e pior função renal pelo cálculo da FGe nos pacientes caracterizados como não aderentes. Acompanhamentos por maior tempo são necessários para avaliar disfunção e perda do enxerto. Um estudo acompanhou pacientes transplantados renais em uso de azatioprina, utilizando o monitoramento eletrônico por seis meses pós-transplante, os pacientes foram divididos em tercios de acordo com as perdas de doses, grupo A (<1,5%), grupo B (entre 1,5% e 5%) e grupo C (>5%). Pacientes do grupo C tiveram maior taxa de rejeição durante cinco anos comparados aos demais (A=1,9%; B=3,9%; C=10,8%; $p<0,001$). Pacientes que apresentaram um declínio na adesão nos três primeiros meses foram separados em um subgrupo do grupo C, estes experimentaram em comparação com o restante da amostra, piores resultados com aumento significativo nas taxas: de rejeição (9,6% versus 2,7%; $p<0,001$), perda do enxerto (7,0% versus 2,0%; $p<0,001$) e mortalidade (4,9 versus 2,6; $p=0,066$). ⁽¹⁹⁾

Outro fator importante a destacar é o impacto econômico da não adesão. No Brasil, as drogas imunossupressoras ocupam a maior fração de gastos públicos em relação aos demais tratamentos medicamentosos e no ano de 2007 ultrapassou 241 milhões de reais.

⁽²⁶⁾ A não adesão à terapia imunossupressora gera desperdício de investimentos, pois o

paciente não usufrui do benefício recebido, pelo contrário, o custo pode aumentar pela necessidade de outras intervenções para tratar complicações decorrentes da não adesão. Em estudo americano, o custo estimado por paciente não aderente depois de três anos, não considerando os imunossuppressores, é em média 33 mil dólares a mais em comparação aos pacientes aderentes. ⁽⁶⁾

O presente estudo tem como pontos fortes, a utilização de quatro métodos para avaliar adesão, dois deles mais objetivos, dispensação e níveis, e o fato de seguirmos a recomendação de se utilizar mais de uma abordagem na definição de comportamento não aderente. ⁽³⁾ Nenhuma medida de aderência é considerada perfeita, ⁽²⁷⁾ cada método parece desempenhar um indicador parcial de adesão e ao se utilizar mais de um método os resultados mostram-se mais precisos. Desta forma, a avaliação de adesão combinada utilizada é uma alternativa promissora na obtenção de maior acurácia. Outro ponto positivo foi analisar simultaneamente todos os imunossuppressores de uso do paciente na dispensação, reduzindo o risco de se considerar uma redução de dose como não adesão. Como limitações deste estudo, destacamos algumas desvantagens dos métodos utilizados, O autorrelato não garante um resultado preciso, pelo fato dos pacientes não serem totalmente sinceros quanto a relatar falhas no uso dos medicamentos. Na dispensação, a obtenção do medicamento não garante seu uso. A análise dos níveis apresenta limitação pela dificuldade em se determinar um corte confiável para definição de não adesão. Sabe-se que para alguns pacientes se deseja níveis abaixo dos resultados considerados terapêuticos. Para não correr o risco de incluir estes pacientes, definimos como ponto de corte para não adesão resultados abaixo dos mínimos da janela terapêutica, mas ao mesmo tempo corremos o risco de definir aderente um paciente sem esta ressalva. Outros limitantes foram à análise retrospectiva dos dados da dispensação e níveis dos imunossuppressores, e o cálculo da FGe em um único momento, na inclusão do estudo.

No Brasil há poucos estudos que avaliam a adesão aos imunossupressores no transplante renal. Este estudo acrescentou informações importantes sobre adesão ao tratamento imunossupressor na população estudada e indicou características com potencial risco para não adesão. Estudos que aprofundam a análise do comportamento não aderente ainda são necessários, especialmente aqueles que buscam identificar as barreiras que dificultam o seguimento do tratamento.

Em conclusão, encontrou-se alta prevalência de não adesão aos imunossupressores nos pacientes transplantados renais estudados, com risco aumentado em pacientes mais jovens, de etnia não branca e receptores de doador vivo.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes estudados.

Características	n	%
Sexo		
Masculino	177	61,5
Feminino	111	38,5
Etnia		
Branco	209	72,6
Não branco	79	27,4
Est. Civil		
Casado	165	57,3
Não casado	123	42,7
Atividade Laboral		
Ativo	141	49
Inativo	147	51
Renda Familiar		
≤ 1 salário mínimo	95	33
> 1 salário mínimo	193	67
Escolaridade		
≤ 1º grau	172	59,7
> 1º grau	116	40,3
Situação de Residência		
Sozinho	28	9,7
Acompanhado	269	90,3
Autoadministração dos Imunossupressores		
Sim	241	83,7
Não	47	16,3
Retransplante	11	3,8
Tipo de doador		
Vivo	89	30,9
Falecido	199	69,1
Idade do doador* (anos) (n=157)	42 ±15,1	
Imunossupressores (n=286)		
Tac	112	39,2
CsA	124	43,3
Outros**	50	17,5
DGF (n=240)	124	51,7
Doença Base		
HAS	74	26,4
Diabetes Mellitus	22	7,9
Glomerulonefrite	59	21,1
Doença Policística	30	10,7
Nefrite Intersticial	14	5,0
Obstrução	17	6,1
Indeterminada/outras	64	22,8

*Variável expressa em média e DP

** Imunossupressor que não Tac ou CsA

Tabela 2. Associação entre adesão nos métodos autorrelato e dispensação e variáveis incluídas na análise multivariada.

Variáveis	Autorrelato		P	Dispensação		p
	Não aderente n(%)	Aderente n(%)		Não aderente n(%)	Aderente n(%)	
Etnia			0,026			0,334
Não Branca	57 (72,2)	22 (27,8)		50 (63,3)	29 (36,7)	
Branca	121 (57,9)	88 (42,1)		118 (57)	89 (43)	
Atividade Laboral			0,603			0,010
Ativo	85 (60,3)	56 (39,7)		93 (66,4)	47 (33,6)	
Não ativo	93 (63,3)	54 (36,7)		75 (51,4)	71 (48,6)	
Tipo Doador			0,432			0,101
Vivo	58 (65,2)	31 (34,8)		58 (65,9)	30 (34,1)	
Falecido	120 (60,3)	79 (39,7)		110 (55,6)	88 (44,4)	
Imunossupressor			0,267			0,004
Tac	75 (67)	37 (33)		75 (67)	37 (33)	
CsA	75 (60)	50 (40)		59 (47,6)	65 (52,4)	
Outros*				34 (68)	16 (32)	
Idade** (anos)	46,7±12 x 51,6±10,3		0,000	47±11,8 x 50±11,2		0,015
Tempo transplante*** (anos)	6 (3-11) x 6 (3-11)		0,475	6(3-11) x 6(3-10,2)		0,639
Tempo diálise*** (meses)	30(16-60) x 36(18-60)		0,917	36(15-60) x 30(18-60)		0,896
FGe** (ml/min)	48,2±20,4 x 47,2±21,7		0,700	45,3±21,6 x 51,3±19,4		0,016
Tac**						
Coleta1	7,5±2,4 x 8,1±3,3		0,279	7,3±2,6 x 8,5±2,8		0,021
Coleta2	6,7±2,2 x 7,4±3,1		0,272	6,9±2,2 x 6,9±3,1		0,891
Coleta3	6,3±2,9 x 6,5±2,7		0,749	6,6 ±3 x 5,9±2,5		0,181
CsA**						
Coleta 1	113±49 x 115±54		0,831	108±55 x 119±47		0,243
Coleta 2	117±48,6 x 125±50		0,307	113±43 x 127±54,2		0,108
Coleta 3	98,8±54,8 x 105,8±35,6		0,425	103±54 x 99±95		0,671

* Imunossupressor que não Tac ou CsA

**Variáveis expressa em média e desvio padrão

*** Variáveis expressas em mediana e percentil 25 e 75

Tabela 3. Associação entre adesão nos métodos níveis e adesão combinada e variáveis incluídas na análise multivariada.

Variáveis	Níveis		P	Adesão Combinada		p
	Não aderente n(%)	Aderente n(%)		Não aderente n (%)	Aderente n(%)	
Etnia			0,681			0,042
Não branca	19 (27,1)	51 (72,9)		37 (46,8)	42 (53,2)	
Branca	48 (29,8)	113 (70,2)		70 (33,8)	137(66,2)	
Atividade Laboral			0,852			0,105
Ativo	33 (28,4)	83 (71,6)		59 (42,1)	81 (57,9)	
Não ativo	34 (29,6)	81 (70,4)		48 (32,9)	98 (67,1)	
Tipo de doador			0,006			0,179
Vivo	28 (41,8)	39 (58,2)		38 (43,2)	50 (56,8)	
Falecido	39 (23,8)	125 (76,2)		69 (34,8)	129 (65,2)	
Imunossupressor			0,154			0,119
Tac	27 (24,5)	83 (75,5)		49 (43,8)	63 (56,3)	
Csa	40 (33,1)	81 (66,9)		42 (33,9)	82 (66,1)	
Idade* (anos)	46,93±12,1 x 49,15±11,4		0,188	45,9±12,6 x 50,1±10,8		0,004
Tempo transplante** (anos)	7(3-11) x 4,5(2,25-8)		0,007	06 (3-11) x 06 (3-11)		0,778
Tempo diálise* (meses)	26 (14-50) x 36(19-63)		0,058	36 (18-60) x 30 (16-60)		0,297
FGe* (ml/min)	45,7±18,8 x 50,5±20,42		0,105	46,4±20,7 x 48,6±21,1		0,394
Tac*						
Coleta 1				7±2,2 x 8,2±2,9		0,027
Coleta 2				6,8±2,0 x 7±2,8		0,612
Coleta 3				6,7±3,04 x 6,2±2,7		0,380
CsA*						
Coleta 1				108,2±49,7 x 117,3±52,1		0,359
Coleta 2				106±35,9 x 128,6±53,9		0,017
Coleta 3				98,9±59,2 x 103,3±41,5		0,642

* Imunossupressor que não Tac ou CsA

**Variáveis expressa em média e desvio padrão

*** Variáveis expressas em mediana e percentil 25 e 75

Tabela 4. Análise multivariada.

	RP	IC 95%	p
Autorrelato			
Etnia			
Branca	0,801	0,672 – 0,955	0,013
Não Branca	1		
Idade	0,986	0,979 – 0,994	<0,001
Dispensação			
Idade	0,997	0,988 – 1,006	0,543
Tipo doador			
Vivo	1,147	0,936 – 1,405	0,186
Falecido	1		
Imunossupressor			
Tac	1,347	1,064 – 1,705	0,013
Outros	1,366	1,058 – 1,764	0,017
CsA	1		
Atividade Laboral			
Ativo	1,211	0,984 – 1,483	0,064
Inativo	1		
Níveis			
Tipo de doador			
Vivo	1,166	1,005 – 1,352	0,042
Falecido	1		
Imunossupressor			
CsA	1,029	0,902 – 1,174	0,667
Tac	1		
Tempo de Transplante	1,012	0,998 – 1,027	0,099
Tempo de diálise	1,000	0,988 – 1,002	0,917
Adesão Combinada			
Atividade Laboral			
Ativo	1,136	0,826 – 1,561	0,434
Inativo	1		
Imunossupressor			
CsA	1,118	0,792 – 1,579	0,526
Outro	0,905	0,571 – 1,433	0,670
Tac	1		
Etnia			
Não Branca	1,390	1,031 – 1,874	0,031
Branca	1		
Idade	0,985	0,97 – 0,999	0,036

Tabela 5. Concordância de não adesão entre os métodos de avaliação.

Kappa<0.20= pobre concordância

	Autorrelato e Dispensação	Autorrelato e Níveis	Dispensação e Níveis	Adesão combinada e Níveis
Não aderente n(%)	107 (37,4%)	48 (20,8%)	39 (17 %)	31 (13,5%)
Kappa	0,044	0,083	0,028	0,105
P	0,454	0,106	0,618	0,102

REFERÊNCIAS

1. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Functional loss of the transplanted kidney: immunological and nonimmunological factors. *G Ital Nefrol.* 2004 Jan.-Fev; 21(Suppl 26): 28-33.
2. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schafer-Keller P et al. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int.* 2009 Apr; 22(4):441-6
3. Fine RN, Becker Y, De Guest S, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant.* 2009 Jan; 9(1): 35-41
4. Denhaerynck K, Dobbles F, Cleemput I, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int.* 2005 Oct; 18(10): 1121-33
5. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, et al. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005 Oct; 59(1): 13-20
6. Pinski BW, Takemoto SK, Lentine KL, et al. Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009 Nov; 9(11): 2597–2606
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6): 461-70
8. Israni AK, Weng FL, Cen Y-Y, Joffe M. Electronically measured adherence to immunosuppressive medications and kidney function after deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2010; DOI: 10.1111 1-8
9. Schmid-Mohler G, Pechula TM, Wuthrich RP, et al. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the

- integrative model of behavioral prediction: a cross-sectional study. *Clin Transplant*. 2010 Mar-Apr; 24(2): 213–22
10. Schefer-Keller P, Steiger J, Bock A, et al. Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2008 Mar; 8(3): 616-26
11. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante Ano XVI (4). Jan./Dez. 2010. [online]. 2011. [acesso 10 jun. 2011]. Disponível em: <http://abto.org.br/>
12. Gordon EJ, Prohaska T, Gallant M, et al. Adherence to immunosuppression: a prospective diary study. *Transplant Proc*. 2007 Dec; 30(10): 3081-85
13. Michelon TF, Piovesan F, Pozza R *et al*. Noncompliance as a Cause of Renal Graft Loss. *Transplant Proc*. 2002 Nov; 34(7):2768-70.
14. Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient Factors Associated with Adherence to Immunosuppressant Therapy in renal Transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Sep 1; 62(17):1775-81.
15. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-term Therapies: evidence for action. [online].2003.[acesso 5 out 2010]. Disponível em: <http://www.who.int/>
16. Simons LE, Gilleland J, Blount RL et al. Multidimensional Adherence Classification System: Initial development with adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009 Aug; 13(5):590-8.
17. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler KL et al. A Retrospective Analysis of Immunosuppression Compliance, Dose Reduction and Discontinuation in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2007 Dec; 7(12):2704-11

18. Jindal RM, Neff KC, Abbott FP, et al. Association between Depression and Nonadherence in Recipients of Kidney Transplants: Analysis of the United States Renal Data System. *Transplant Proc.* 2009 Nov; 41(9): 3662–66
19. Nevins TE, Thoma W. Quantitative Patterns of Azathioprine Adherence After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2009 Mar; 87(5): 711–18
20. Weng FL, Israni AK, Joffe MM et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun; 16(6):1839-48.
21. Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, Barber WH: Effect of poverty and other socioeconomic variables on renal survival. *Transplantation.* 2001 Jul;72(2):261-6.
22. Brasil, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. *Informações demográficas e socioeconômicas.* 2010; 27. Síntese de Indicadores Sociais, uma análise das condições de vida da população brasileira. [online]. 2010. [acesso 5 Dez. 2011]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>
23. Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplants in the U.S. by State* U.S. Transplants Performed: January 1, 1988 - August 31. [online]. 2011. [acesso 12 Set. 2011]. Disponível em: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
24. Tong A, Howell M, Wong G, et al. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant,* 2011 Nov; 26(1): 344–54
25. Gordon JE, Gallant M, Sehgal AR, et al. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int.* 2009 May; 22(5): 534–45
26. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica.* 2011 Apr; 45(2): 233-40

27. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug; 353(5): 487-97

5.2 Artigo em Inglês

Adherence to immunosuppressive treatment in kidney transplantation

Brahm, MMT¹

Mello, D²

Cioato, S²

Gonçalves, LFS³

¹ Post-Graduate Medical Sciences Program. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² School of Nurse, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Nephrology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. Department of Internal Medicine, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence: Luiz Felipe Santos Gonçalves, Ph. D. Nephrology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos street, room 2030, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil. Fax number 55 51 33598121, e-mail: Ifgoncalves@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Introduction: Non-adherence to immunosuppressive treatment in renal transplant is associated to worst graft function and survival. **Objective:** To evaluate the prevalence and risk factors of non-adherence to immunosuppressive treatment in renal transplant

recipients. **Methodology:** Cross-sectional study of adult patients with at least one year after transplantation. Non-adherence was assessed by self-report, dispensing, immunosuppressant blood levels, and a combination of self-report and dispensing methods. An association of non-adherence with socio-demographic and clinical variables was verified. Statistical analysis used Chi-Square test, Student's *t*-test, Mann-Whitney, Kappa, and generalized linear model for Poisson and normal distribution, including in multivariate analysis variables with $p \leq 0.15$ in the univariate analysis. Values of $p < 0.05$ were considered significant. **Results:** 288 patients were studied with non-adherence prevalence of 61.8% in the self-report method, 58.7% in the medication dispensing method, 29% in the immunosuppressant blood levels, and 37.4% in the combined method. Significant associations were found between non-adherence and non-white, younger, fully employed patients, tacrolimus-treated, live donor recipients, with longer time after transplantation, and lower immunosuppressant levels. The prevalence ratio (PR) for non-adherence was statistically significant higher in non-white, younger, tacrolimus-treated, and live donor recipient patients. **Conclusion:** High prevalence of non-adhesion was found with higher risk in younger, non-white, and live donor recipient patients.

Key words: adherence to treatment, immunosuppressive drugs, kidney transplantation.

INTRODUCTION

Renal transplant results in recent years have shown a greater short-term graft survival rate, mainly due to advances in immunosuppression and decreased occurrence of acute rejections. On the other hand, the same cannot be observed in the long-term

graft survival, mainly due to chronic allograft nephropathy (CAN).⁽¹⁾ Interstitial fibrosis and tubular atrophy are the main histopathological findings of CAN, which is the result of immune and non-immune factors. The non-adherence to prescribed immunosuppressant is one of the factors contributing to CAN and the consequent increase in the risk of graft loss.⁽²⁾

Non-adherence to immunosuppressant is defined as the deviation from the prescribed medication regimen, sufficient to influence adversely the regimen's intended effect, while satisfactory adhesion is achieved when the gaps between the dosing actually fulfilled by the patient and the prescribed dosing regimen do not compromise on the therapeutic outcome.⁽³⁾

Non-adherent behavior of renal transplant patient to immunosuppressive medications represents a considerable burden to organ transplantation being associated with rejection episodes and graft loss.⁽⁴⁾ Adherence measures are needed in order to establish a relation between clinical results and adhesion, and the use of adhesion monitoring needs to be incorporated in the clinical routine of all hospitals and centers working with transplants.⁽³⁾ Studying non-adherence to immunosuppressant indicates the true extent and potential risks of this behavior, in addition to contributing to the selection of intervention strategies in search of better outcomes.

The present study aims to assess the prevalence of non-adherence to immunosuppressive treatment and its risk factors in a sample of renal transplant patients.

PATIENTS AND METHODS

Cross-sectional study in a university hospital in southern Brazil with adult recipients of renal transplantation followed at least one year after transplantation. Patients were selected and enrolled to the study during outpatient treatment between March and November of 2010, after giving their written informed consent. This study was approved by the Institutional Review Board at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA, Porto Alegre *Hospital de Clínicas*), under number 09-0651.

Non-adherence was assessed by self-report, dispensing, immunosuppressant blood levels, and a combination of self-report and dispensing methods. Demographic and clinical variables selected for analysis, obtained by interviewing patients and by consulting their records were: age, gender, ethnicity, marital status, work activity, family income, educational level, household status (living alone or not), self-administration of immunosuppressant (yes or no), re-transplant, donor type, immunosuppressant type, incidence of delayed graft dysfunction (DGF), duration of dialysis, time after transplantation, and underlying disease.

Self-report

To evaluate adhesion by self-report, a tool based on the *Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument – ITAS*,⁽⁵⁾ was used. It was composed of four situational items involving immunosuppressive medication taking during the last three months. Each item offers four choice options (never, a few times, most of the time, and always) with coded scores. A patient with a score below 12 was considered non-adherent.

Dispensing

In Brazil, immunosuppressive drugs for transplant patients are dispensed by the public system at no charge as long as the graft is functional. Every state has a secretary that provides the medications and keeps the records of regimen, retrievals and dosages

of the immunosuppressive drugs. In the present work the registry of medication dispensing over a 12-month period by each patient was assessed and the failure to retrieve medication at least one time (for one month or more) in that period was considered as no adherence.

Combined adherence

We carried out a combination of the adherence analysis by the self-report and medication dispensing methods. Therefore, the occurrence of non-adherence was established when patients were non-adherent in both methods.

Blood levels

We evaluated through blood levels of patients on calcineurin inhibitors, tacrolimus (Tac), and cyclosporine (CsA), by consulting the medical records. Results from three times were used: twelve months (time 1) and six months (time 2) prior to the inclusion and at the inclusion into the study (time 3). In order to determine non-adherence, we considered blood levels below minimal target levels, avoiding including patients with an individual desired target below the therapeutic interval. Then, non-adherent patient was defined by a concentration ≤ 4 ng/ml for Tac or ≤ 75 ng/ml for CsA in at least one of the three times.

Renal function / Glomerular filtration

The outcome studies was patient's renal function assessed by Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) with the simplified equation of Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula using creatinine serum level at inclusion in study. ⁽⁶⁾

Statistical analysis

Categorical variables were described using absolute and relative frequencies, while the continuous variables were described by mean \pm standard deviation. To compare categorical data, Pearson's Chi-Square test was used, and for continuous data,

Student's *t*-test and Mann-Whitney tests were used. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. For the multivariate analysis, the prevalence ratio (PR) for non-adherence was calculated with a confidence interval of 95%, by generalized linear regression model, using normal and Poisson distributions with variables with $p \leq 0.15$ in the univariate analysis being included. The kappa statistic coefficient was employed to verify concordance between adherence evaluation methods. Statistical analysis was performed using SPSS[®] version 18.

RESULTS

The sample consisted of 288 patients, with a mean age of 48.58 ± 11.63 , a mean time after transplantation of 7.41 ± 5.66 years, mean dialysis time of 42 ± 15.1 months, and Systemic Arterial Hypertension as the main cause of renal disease (26.4%). Sample characteristics are shown on table 1.

The number of patients not adhering to immunosuppressant was 178 (61.8%) by the self-report, 168 (58.7%) by drug dispensing, and 107 (37.4%) by combined adherence. For adherence by immunosuppressant levels, of the 231 patients who used calcineurin inhibitors, 67 (29%) were characterized as non-adherent.

No significant statistical association was found between non-adherence and the variables: gender, ethnicity, marital status, family income, education, household status (living alone or not), self-administration of immunosuppressants (yes or no), re-transplant, donor type, immunosuppressant type, incidence of delayed graft dysfunction (DGF), duration of dialysis and underlying disease. Significant associations between non-adherences in the different evaluation methods with the variables included in the

multivariate analysis are described in Tables 2 and 3. Table 4 shows the multivariate analysis of the variables included in the model, for each adherence evaluation method.

In the self-reporting method a significant association was found between non-adherence with non-white ethnicity and age, where the lower the patient age, the greater the non-adherence rate. The multivariate analysis confirmed the association found. White patients have lesser risk of non-adherence prevalence (PR= 0.801), and for each additional year of age PR for non-adherence decreases by 1.4% (PR=0.986).

With medication dispensing, younger, fully employed patients, and using Tac were significantly less adhering, presenting a lower Tac blood levels in time 1 and a worse value for eGFR. In the multivariate analysis, patients using Tac and other immunosuppressants present greater PR for non-adherence (PR=1.347 and PR=1.366 respectively) when compared to those using CsA. The remaining variables analyzed did not reach a significant difference with fully employed patients showing a trend to non-adherence (PR=1.211).

With combined adhesion, there was an association between non-adherence and non-white patients, younger age, and lower Tac blood levels in time 1, and CsA in time 2. With the multivariate analysis, non-white patients had PR about 40% greater for non-adherence (PR=1.39). Younger patients once again had greater risk for non-adherence, with PR decreasing 1.5% for each year older (PR=0.985). There was no statistically significant difference between non-adherence with work activity and immunosuppressant type in the multivariate analysis.

Assessment through the blood levels showed an association between non-adherence and longer time after transplantation and a trend for pre-transplant shorter dialysis time. Recipients from deceased donors are significantly more adherent, which was confirmed by multivariate analysis, where recipients from live donors present

greater PR for non-adherence compared with recipients from deceased donors (PR=1.16). Time after transplantation and time of dialysis did not reach a significant difference in the multivariate analysis.

Concordance analysis by the kappa statistic coefficient was performed among the different methods. Poor concordance between the methods shows that patients defined as non-adherent are not the same in every evaluation method. These results are shown in the Table 5.

DISCUSSION

In this study, we found a very high prevalence of non-adherence to immunosuppressant treatment among kidney recipients patients by the different methods used to assess adherence. There was a strong correlation between younger age and non-adherence, a result found with three of the four methods as appraised and confirmed by multivariate analysis. Another significant finding was the fact that non-white patients showed a lower rate of adherence, and a greater risk for prevalence of non-adherence when compared to whites. Patients receiving a kidney from a living donor were also less adherents, with greater risk for non-adherence compared to those recipients from a deceased donor. Also, we observed a higher prevalence of non-adherence in fully employed patients.

The sample used for this study included a majority of male, white, and married patients, similar to other studies that have assessed the use of immunosuppressants. ^{(7, 8,}

⁹⁾ The mean age of the patients (48 years), was slightly lower than those of other studies, which had participants with a mean age around of 53 years. ^(8, 9, 10) Most transplants were performed with a deceased donor, a fact which is in line with the

general results for kidney transplants in Brazil at present, where 64% of all transplants are performed using a deceased donor.⁽¹¹⁾ A study which looked into barriers for non-adherence had a sample of 50% of patients with employment⁽¹²⁾, while in our study 49% of the patients were working.

The high rate of non-adherence that we have found has shown itself to be more significant in the self-report and dispensation methods. Another study, also conducted in Southern Brazil, has assessed adherence by self-report in the situation of graft dysfunction, and found only 5.2% of non-adherence to immunosuppressive treatment.⁽¹³⁾ Unlike our study, they started from graft dysfunction as outcome, to only then assess adherence, while our study starts from the identification of the non-adherent patient without any observation of outcomes. The method we used to assess adherence by self-report was based on the instrument used by Chisholm et al,⁽¹⁴⁾ who, in a study on patients who received kidney transplants, found a non-adherence rate of 35%. This same study also analyzed dispensation over a period of three months, and 37% of the patients were defined as non-adherent. The cut-off point used was different from ours, as non-adherence was defined as being occurrence of a dispensation rate of less than 80% of the needs as prescribed, while in the present study we have used a rate of 91.6%. A study conducted by Pinsk et al,⁽⁷⁾ showed 23% of the patients with low adherence also in the dispensation, monitored over three months, by analyzing the number of days with medication in possession compared to the number of days necessary according to the prescription, classifying them into interquartiles. They analyzed the number of pills to calculate adherence, which is very different from our study, in which we analyzed the number of months with dispensation during the period analyzed.

Another important fact is the high rate of non-adherence found in the assessments by self-report and dispensation, when compared to the available literature.

One of the possible explanations is that our methods of assessment had been very strict. The self-report method used defines a non-adherent patient in the presence of any fault in the use of immunosuppressants, regardless of how often this happens. In the dispensation method, our cut-off point for the establishment of non-adherence was that of faults of one month or more, out of the 12 months observed (91.6%), while most of the studies use lower cut-off rates. Another reason is the fact that in developing countries the magnitude and the impact of low adherence is higher, due to the scarcity of resources and inequality regarding access to health care,⁽¹⁵⁾ a circumstance which could justify the high rates of non-adherence as found. On the other hand, in Brazil, immunosuppressive drugs are on the list of special medication funded by the Brazilian Government through the Single Health System (*Sistema Único de Saúde - SUS*), being supplied free of charge, and should contribute in a positive way toward better adherence rates, which was not the case.

The results observed for non-adherence, based on the analysis of the levels of immunosuppressants were not so expressive, but were similar to those found in the study conducted by Schefer-Keller et al,⁽¹⁰⁾ which analyzed a large sample of patients that had kidney transplants, and in which 33% of the patients were considered as non-adherents in an assessment by levels. In the aforementioned study by Chisholm et al,⁽¹⁴⁾ the levels of Tac and CsA immunosuppressants were also studied for a period of four months and then analyzed with the adherence results obtained by self-report, 80% of the non-adherence patients showed levels below the minimum target levels. The method of assessment by levels of immunosuppressant in the blood is a more objective way to evaluate adherence. At the same time, establishing the exact cut-off point to define adherence becomes difficult. Blood levels show wide inter and intra patient variability and in addition the individual adjustments must be considered within the set

concentrations in order to reach the therapeutic window.⁽¹⁰⁾ The target level of some patients may be less than the minimum level of the therapeutic window.

The evaluation of adherence by the combination of two methods (self-report and dispensation) was a good alternative and the prevalence of non-adherence found was closer to that found in the literature. Individually, each assessment method shows partial results for adherence, and when there is a combination of more than one method this means that more aspects can be addressed within a problem which is known to be multifactorial. Thus, the adherence evaluation has a greater precision with the combination of methods, being recommended⁽¹⁰⁾ and utilized in some studies.^(9,16)

In our study younger patients were identified as having lower adherence, and hence a greater risk for non-adherence. For each additional year of age there was an increase in the protection for the risk in this behavior pattern. This result confirms the findings of other studies. Takemoto et al,⁽¹⁷⁾ observed that the occurrence of low adherence decreases as age increases. In a study conducted by Jindal et al,⁽¹⁸⁾ younger patients were less adherent (43.3 ± 14.1 compared with 50.2 ± 13.6 ; $p < 0.001$). Study of Pinsk et al,⁽⁷⁾ found that the age group between 19 and 24 had the greatest risk of discontinuation of treatment, compared to ages between 24 and 44. The study by Chisholm et al,⁽¹⁴⁾ showed an opposite result, with older patients having lower adherence than the younger ones (57.79 years compared with 49.67 years; $p < 0.001$).

Regarding ethnicity, non-whites showed lower rates of adherence to immunosuppressant, which was confirmed by multivariate analysis, with a risk of 40% of non-adherent behavior. Other studies have reported similar findings, with black patients showing lower rates of adherence when compared to non-blacks.⁽¹⁹⁾ In the study conducted by Jindal et al⁽¹⁸⁾, the occurrence of non-adherence among black patients was higher than other ethnic groups (42.1% compared to 28.1%; $p < 0.001$). A

study conducted by electronic monitoring showed higher percentage of black patients among non-adherent compared to non-blacks (42% compared to 29%).⁽⁸⁾ The causality between ethnicity and adherence is not clear, and it is possible that other factors could be involved, and further studies are required.⁽²⁰⁾ However, loss of grafts among black patients subjected to kidney transplants has been associated with lower income, lower educational level, and non-adherence.⁽²¹⁾ In Brazil, the black and dark-skinned population has greater risk of vulnerability, as well as a lower income and schooling when compared with whites.⁽²²⁾ We have not found any association between non-adherence and educational level or income, however this information had been obtained through interviews, which does not guarantee real data as the patients could feel some inhibition on giving such information.

Another important result in our study was that patients who received kidneys from living donors were less adherents when compared to those who received kidneys from a deceased donor, and multivariate analysis has confirmed a greater risk of prevalence of non-adherence among those who received kidneys from a living donor. In the study conducted by Jindal et al,⁽¹⁸⁾ recipients from living donors were more likely to be non-adherents, and recipients from a deceased donor had a protection for the risk of non-adherence when compared to those receiving from a living donor (OR=0.87; CI 95%: 0.78-0.97). Recipients of living donor grafts have better outcomes, with higher graft survival.⁽²³⁾ Then, these patients could feel more protected against rejection and, as a result, may feel a lesser need to maintain the treatment, which would explain the lower rate of adherence.

Fully employed patients were less adherents when compared to unemployed and retired ones in the analysis by dispensation. Also there was a trend towards greater risk in the prevalence of non-adherence in these patients on multivariate analysis. This

finding could be associated to the commitments of the fully employed patient with the activities related to their work. The fact that these patients spend a lot of their time outside home helps to boost the risk of forgetting to take medication, and also implies that there is less time available for retrieval of the immunosuppressive drugs at the pharmacy and renewal of the medical prescriptions as required.⁽²⁴⁾ A qualitative study has shown that work activities are a barrier for adherence as the patients realize that they are often distracted or otherwise focused on some activity, contributing to forget the immunosuppressant.⁽²⁵⁾

Although this study was not designed to evaluate outcomes associated to non-adherence we observed lower levels of calcineurin inhibitors, and worse kidney function, through the calculation of eGFR in the patients characterized as non-adherents. Monitoring over a longer period of time is necessary for the appraisal of graft dysfunction and graft loss. A study has monitored kidney transplant recipients, in the use of azathioprine by electronic monitoring over a period of six months. The patients were divided into terciles according to the loss of doses, as follows: Group A (<1.5%), Group B (between 1.5% and 5%) and Group C (>5%). Patients in Group C had a higher rate of rejection over five years, when compared to the other groups (A=1.9%; B=3.9%; C=10.8%; $p<0.001$). Patients who have shown a decline in adherence over the first 3 months were separated in a subgroup of Group C, and this group showed worse results than the rest of the sample, with a significant increase in the rates of rejection (9.6% compared to 2.7%; $p<0.001$), loss of graft (7.0% compared with 2.0%; $p<0.001$) and mortality (4.9 x 2.6; $p=0.066$).⁽¹⁹⁾

Another important factor to mention is the economic impact of non-adherence. In Brazil, immunosuppressive drugs take up the largest share of public expenses compared with other types of treatment with medication, and in 2007 were about 135

million dollars with an increase of 69% from 2000 to 2007. ⁽²⁶⁾ The non-adherence to immunosuppressive therapy leads to a waste of investments, as the patient does not make use of the benefit received, the cost can even increase through the need for additional intervention to deal with complications resulting from non-adhesion. In an American study, the estimated cost per non-adherent patient after three years, not considering immunosuppressant, is on average 33 million United States Dollars more, compared to those patients who adhere. ⁽⁷⁾

The strong points of the present study are the use of four methods to assess adherence, of which two are more objective (dispensation and blood levels), and also the fact that we follow the recommendation to use more than one approach in the definition of non-adherence behavior. ⁽³⁾ No measure of adherence is considered perfect, ⁽²⁷⁾ as each method seems to be a partial indicator of adherence and, indeed, when more than one method is used the results show themselves to be more precise. Thus, combined adherence is a feasible alternative which may show a greater accuracy in the evaluation. Another positive point was that of conducting a simultaneous analysis of all the immunosuppressive drugs used by the patient on dispensation, thereby reducing the risk of considering a reduction of dose as a case of non-adherence. As limitations of this study, we highlight some disadvantages of the methods used, moreover, these methods are easier to clinical applicability, being low cost, except blood levels, but these are routine care and are available in ambulatory patients. Self-report is no guarantee of a precise result, due to the fact that the patients are not always completely sincere when talking about their faults in the use of medication. On dispensation, the fact that the medication has been obtained does in no way guarantee its usage. The analysis by calcineurina inhibitors blood levels shows limitations in the establishment of a cut-off point to establish non-adherence. It is well known that, for some patients, levels below

the results considered therapeutic are sought. So as not to run the risk of including these patients, we have established a cut-off point for non-adherence based on results below the minimum for the therapeutic window, but at the same time we run the risk of considering as adherent a patient without this reservation. Other limiting factors have included the retrospective analysis of dispensation data and blood levels of immunosuppressants, and the calculation of eGFR at one single point at inclusion on study.

In Brazil, there are very few studies that assess the adherence to immunosuppressant in kidney transplantation. This study has added important information about the adherence to immunosuppressive treatment in the population studied, and has also shown some characteristics with the potential risk for non-adherence. Studies that will deep the analysis of non-adherent behavior are still necessary; especially those that seek to identify the barriers that make adherence more difficult.

To conclude, we have found a high prevalence of non-adherence to the use of immunosuppressant in kidney transplant recipients, with an increased risk among younger, non-white and living donor recipients.

Table 1. Demographic and clinical data of studied patients.

Characteristics	n	%
Gender		
Male	177	61.5
Female	111	38.5
Ethnicity		
White	209	72.6
Non-white	79	27.4
Marital Status		
Married	165	57.3
Not married	123	42.7
Work Activity		
Fully employed	141	49
Not employed	147	51
Family Income		
≤ 1 minimum wage	95	33
> 1 minimum wage	193	67
Educational level		
≤ elementary level	172	59.7
> elementary level	116	40.3
Household		
Lives alone	28	9.7
Does not live alone	269	90.3
Self-administration of Immunosuppressants		
Yes	241	83.7
No	47	16.3
Re-transplant		
	11	3.8
Type of donor		
Alive	89	30.9
Deceased	199	69.1
Donor's age* (years) (n=157)	42 ±15.1	
Immunosuppressants (n=286)		
Tac	112	39.2
CsA	124	43.3
Other**	50	17.5
DGF (n=240)	124	51.7
Basic Disease		
SAH ***	74	26.4
Diabetes Mellitus	22	7.9
Glomerulonephritis	59	21.1
Polycystic Disease	30	10.7
Interstitial nephritis	14	5
Obstruction	17	61
Unknown/other	64	22.8

*Variables expressed in mean and DP

** Immunosuppressant other than Tac or CsA

*** SAH: Systemic Arterial Hypertension

Table 2. Association between adherence in Self-report and Dispensation methods and variables included in the multivariate analysis.

Variables	Self-report			Dispensation		
	Non-adherence n(%)	Adherence n(%)	p	Non-adherence n (%)	Adherence n(%)	p
Ethnicity			0.026			0.334
Non-white	57 (72.2)	22 (27.8)		50 (63.3)	29 (36.7)	
White	121 (57.9)	88 (42.1)		118 (57)	89 (43)	
Work Activity			0.603			0.010
Fully employed	85 (60.3)	56 (39.7)		93 (66.4)	47 (33.6)	
Not employed	93 (63.3)	54 (36.7)		75 (51.4)	71 (48.6)	
Type of Donor			0.432			0.101
Alive	58 (65.2)	31 (34.8)		58 (65.9)	30 (34.1)	
Deceased	120 (60.3)	79 (39.7)		110 (55.6)	88 (44.4)	
Immunosuppressant			0.267			0.004
Tac	75 (67)	37 (33)		75 (67)	37 (33)	
CsA	75 (60)	50 (40)		59 (47.6)	65 (52.4)	
Other*				34 (68)	16 (32)	
Age** (years)	46.7±12 x 51.6±10.3		0.000	47±11.8 x 50±11.2		0.015
Time after ransplantation*** (years)	06 (3-11) x 06 (3-11)		0.475	06(3-11) x 06(3-10.2)		0.639
Dialysis time*** (months)	30(16-60) x 36(18-60)		0.917	36(15-60) x 30(18-60)		0.896
eGFR** (ml/min)	48.2±20.4 x 47.2±21.7		0.700	45.3±21.6 x 51.3±19.4		0.016
Tac blood levels**						
Time 1	7.5±2.4 x 8.1±3.3		0.279	7.3±2.6 x 8.5±2.8		0.021
Time 2	6.7±2.2 x 7.4±3.1		0.272	6.9±2.2 x 6.9±3.1		0.891
Time 3	6.3±2.9 x 6.5±2.7 x		0.749	6.6 ±3 x 5.9±2.5		0.181
CsA blood levels**						
Time 1	113±49 x 115±54		0.831	108±55 x 119±47		0.243
Time 2	117±48.6 x 125±50		0.307	113±43 x 127±54.2		0.108
Time 3	98.8±54.8 x 105.8±35.6		0.425	103±54 x 99±95		0.671

* Immunosuppressant other than Tac or CsA

**Variables in mean and standard deviation

*** Variables in median and percentile 25 and 75

Table 3. Association between adherence in the methods, Levels and Combined Adherence, and variables included in the multivariate analysis

Variables	Levels		p	Combined Adherence		p
	Non-adherence n(%)	Adherence n(%)		Non-adherence n(%)	Adherence n(%)	
Ethnicity			0.681			0.042
Non-white	19 (27.1)	51 (72.9)		37 (46.8)	42 (53.2)	
White	48 (29.8)	113 (70.2)		70 (33.8)	137(66.2)	
Work Activity			0.852			0.105
Fully employed	33 (28.4)	83 (71.6)		59 (42.1)	81 (57.9)	
Not employed	34 (29.6)	81 (70.4)		48 (32.9)	98 (67.1)	
Type of donor			0.006			0.179
Alive	28 (41.8)	39 (58.2)		38 (43.2)	50 (56.8)	
Deceased	39 (23.8)	125 (76.2)		69 (34.8)	129 (65.2)	
Immunosuppressant			0.154			0.119
Tac	27 (24.5)	83 (75.5)		49 (43.8)	63 (56.3)	
Csa	40 (33.1)	81 (66.9)		42 (33.9)	82 (66.1)	
Age* (years)	46.93±12.1 x 49.15±11.4		0.188	45.9±12.6 x 50.1±10.8		0.004
Time after transplantation** (years)	07(3-11) x 4.5(2.25-8)		0.007	06 (3-11) x 06 (3-11)		0.778
Dialysis time* (months)	26 (14-50) x 36(19-63)		0.058	36(18-60) x 30 (16-60)		0.297
eGFR* (ml/min)	45.7±18.8 x 50.5±20.42		0.105	46.4±20.7 x 48.6±21.1		0.394
Tac blood levels*						
Time 1				7±2.2 x 8.2±2.9	0.027	
Time 2				6.8±2.0 x 7±2.8	0.612	
Time 3				6.7±3.04 x 6.2±2.7	0.380	
CsA blood levels*						
Time 1				108.2±49.7 x 117.3±52.1	0.359	
Time 2				106±35.9 x 128.6±53.9	0.017	
Time 3				98.9±59.2 x 103.3±41.5	0.642	

*Variables expressed in mean and standard deviation

** Variables expressed in median and percentile 25 and 75

*** Variables in median and percentile 25 and 75

Table 4. Multivariate analysis

	PR	CI 95%	p
Self-report			
Ethnicity			
White	0.801	0.672 – 0.955	0.013
Non-white	1		
Age	0.986	0.979 – 0.994	<0.001
Dispensation			
Age	0.997	0.988 – 1.006	0.543
Type of donor			
Alive	1.147	0.936 – 1.405	0.186
Deceased	1		
Immunosuppressant			
Tac	1.347	1.064 – 1.705	0.013
Other	1.366	1.058 – 1.764	0.017
CsA	1		
Work Activity			
Fully employed	1.211	0.984 – 1.483	0.064
Not employed	1		
Blood Levels			
Type of donor			
Alive	1.166	1.005 – 1.352	0.042
Deceased	1		
Immunosuppressant			
CsA	1.029	0.902 – 1.174	0.667
Tac	1		
Transplant Time	1.012	0.998 – 1.027	0.099
Dialysis Time	1.000	0.988 – 1.002	0.917
Combined Adherence			
Work Activity			
Fully employed	1.136	0.826 – 1.561	0.434
Not employed	1		
Immunosuppressant			
CsA	1.118	0.792 – 1.579	0.526
Other	0.905	0.571 – 1.433	0.670
Tac	1		
Ethnicity			
Non-white	1.390	1.031 – 1.874	0.031
White	1		
Age	0.985	0.97 – 0.999	0.036

Table 5. Non-adherence concordance between assessment methods

	Self-report and Dispensation	Self-report and Levels	Dispensation and Levels	Combined Adherence and Levels
Non-adherent n(%)	107 (37.4%)	48 (20.8%)	39 (17 %)	31 (13.5%)
Kappa	0.044	0.083	0.028	0.105
<i>P</i>	0.454	0.106	0.618	0.102

Kappa<0.20= poor concordance

REFERENCES

1. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Functional loss of the transplanted kidney: immunological and nonimmunological factors. *G Ital Nefrol.* 2004Jan.-Fev.; 21(Suppl 26): 28-33.
2. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schafer-Keller P et al. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int.* 2009 Apr.; 22(4):441-6
3. Fine RN, Becker Y, De Guest S, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant.* 2009 Jan.; 9(1): 35-41
4. Denhaerynck K, Dobbles F, Cleemput I, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int.* 2005 Oct.; 18(10): 1121-33
5. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, et al. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005 Oct.; 59(1): 13-20
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6): 461-70
7. Pinsk BW, Takemoto SK, Lentine KL, et al. Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009 Nov.; 9(11): 2597–2606
8. Israni AK, Weng FL, Cen Y-Y, Joffe M. Electronically measured adherence to immunosuppressive medications and kidney function after deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2010; DOI: 10.1111 1-8

9. Schmid-Mohler G, Pechula TM, Wuthrich RP, et al. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the integrative model of behavioral prediction: a cross-sectional study. *Clin Transplant*. 2010 Mar-Apr.; 24(2): 213–22
10. Schefer-Keller P, Steiger J, Bock A, et al. Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2008 Mar.; 8(3): 616-26
11. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante - Jan/Dez 2010. 2011; Ano XVI (4)
12. Gordon EJ, Prohaska T, Gallant M, et al. Adherence to immunosuppression: a prospective diary study. *Transplant Proc*. 2007 Dec.; 30(10): 3081-85
13. Michelon TF, Piovesan F, Pozza R *et al*. Noncompliance as a Cause of Renal Graft Loss. *Transplant Proc*. 2002 Nov; 34(7):2768-70.
14. Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient Factors Associated with Adherence to Immunosuppressant Therapy in renal Transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Sep 1; 62(17):1775-81.
15. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-term Therapies: evidence for action. [online].2003.[accessed on Oct. 5, 2010]. Available at: <http://www.who.int/>
16. Simons LE, Gilleland J, Blount RL *et al*. Multidimensional Adherence Classification System: Initial development with adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009 Aug; 13(5):590-8.
17. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler KL *et al*. A Retrospective Analysis of Immunosuppression Compliance, Dose Reduction and Discontinuation in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2007 Dec; 7(12):2704-11

18. Jindal RM, Neff KC, Abbott FP, et al. Association between Depression and Nonadherence in Recipients of Kidney Transplants: Analysis of the United States Renal Data System. *Transplant Proc.* 2009 Nov.; 41(9): 3662–66
19. Nevins TE, Thoma W. Quantitative Patterns of Azathioprine Adherence After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2009 Mar.; 87(5): 711–18
20. Weng FL, Israni AK, Joffe MM et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1839-48.
21. Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, Barber WH: Effect of poverty and other socioeconomic variables on renal survival. *Transplantation.* 2001 Jul 27; 72(2): 261-6.
22. Brasil, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Informações Demográficas e socioeconômicas. 2010; 27. Síntese de Indicadores Sociais, uma análise das condições de vida da população brasileira. [online]. 2010. [accessed on Dec. 5, 2011]. Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/>
- 23 Organ Procurement and Transplantation Network. Transplants in the U.S. by State U.S. Transplants Performed: January 1, 1988 - August 31. [online]. 2011. [accessed on Sep. 12, 2011]. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
24. Tong A, Howell M, Wong G, et al. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant,* 2011 Nov.; 26(1): 344–54
25. Gordon JE, Gallant M, Sehgal AR, et al. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int.* 2009 May.; 22(5): 534–45
26. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica.* 2011 Apr.; 45(2): 233-40

27. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug.; 353(5): 487-97

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu avaliar a adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes submetidos a transplante renal, bem como os fatores de risco associados a este comportamento. Verificou-se alta prevalência de pacientes não aderentes ao regime imunossupressor nos diferentes métodos de avaliação utilizados. A não adesão aos imunossupressores tem sido descrita em diversos estudos e os resultados mostram-se recorrentes, sendo a não adesão digna de atenção e preocupação, visto que os resultados ótimos do transplante dependem do seguimento da terapia imunossupressora.

Para aferir adesão, utilizamos quatro métodos de avaliação, o que é positivo, pois fornece um olhar mais abrangente, uma vez que cada método parece desempenhar um indicador parcial de adesão. Destacamos a utilização do método dispensação, que nos forneceu informações mais objetivas e a adesão combinada, uma proposta viável que parece fornecer resultados mais precisos.

Este estudo revelou potenciais fatores de risco para não adesão, os principais foram pacientes com idade mais jovem, de etnia não branca, em uso do imunossupressor tacrolimus, receptor de doador vivo e tempo maior de transplante, semelhante ao encontrado na literatura. Os resultados do presente trabalho permitem identificar os pacientes com potencial risco e programar intervenções com o objetivo de aumentar a aderência. A análise dos desfechos foi limitada devido ao curto tempo do estudo, entretanto foi possível observar pior função renal e níveis de imunossupressores mais baixos em pacientes não aderentes. Há necessidade de acompanhamento por maior tempo para analisar as consequências da não adesão em relação à rejeição e perda do enxerto.

Estudos sobre adesão aos imunossupressores nos transplantados renais necessitam de maior aprofundamento. A escolha de uma ferramenta prática e confiável é necessária

para ser utilizada rotineiramente no acompanhamento dos pacientes e a identificação das principais barreiras torna-se importante para propor estratégia que visem contribuir para melhores resultados.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado Senhor / Senhora

Estou realizando um estudo com o objetivo de avaliar a adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes em acompanhamento ambulatorial submetidos a transplante renal adulto no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este estudo está vinculado ao programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Gostaria de convidá-lo a participar deste estudo, que consistirá na aplicação de um instrumento para coleta de dados, um instrumento de avaliação de adesão, na pesquisa de dados em prontuário e na verificação de dados referentes à retirada da medicação imunossupressora na Farmácia de Medicamentos Especiais de Porto Alegre.

Garantimos: total esclarecimento de qualquer dúvida acerca deste estudo; que os dados coletados e observados serão utilizados somente para fins deste estudo; segurança de que não será identificado em nenhum momento, assegurando a preservação dos seus dados de identificação pessoal, mantendo caráter confidencial; e que poderá desistir de participar do estudo em qualquer momento sem que esta decisão acarrete qualquer prejuízo.

Pesquisador: Marise Márcia These Brahm

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Gonçalves

Telefone para contato: 91844858; 33598390

Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) – HCPA: 33598304

.....

Declaro pelo presente consentimento que fui informado a respeito de todos os aspectos deste estudo intitulado “Avaliação da Adesão ao Tratamento Imunossupressor em Pacientes Transplantados Renais”. Concordo em participar respondendo aos instrumentos, autorizando pesquisa ao prontuário e ciente que os dados referentes à retirada de medicação imunossupressora na farmácia serão verificados pelo pesquisador e que as informações coletadas manterão caráter sigiloso.

Data:

Nome

Assinatura

**ANEXO B - INSTRUMENTO DE ADESÃO A TERAPIA
IMUNOSSUPRESSORA**

Circule a letra que corresponde à melhor opção para estimativa de vezes em que ocorreu a situação nas quatro questões a seguir sobre seus medicamentos imunossupressores

	Nunca	Poucas vezes	A maioria das vezes	Sempre
1. Nos últimos três meses com que frequência você se esqueceu de tomar sua medicação imunossupressora.	A	B	C	D
2. Nos últimos três meses com que frequência você descuidou em tomar sua medicação imunossupressora.	A	B	C	D
3. Nos últimos três meses com que frequência você parou de tomar sua medicação imunossupressora porque se sentiu mal.	A	B	C	D
4. Nos últimos três meses com que frequência você parou de tomar sua medicação imunossupressora por qualquer razão.	A	B	C	D