



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Márcia de Fátima Faraldo Martinez Garcia

**Melhorando os resultados do transplante renal.
Medidas comportamentais na redução da não
adesão. Estudo prospectivo controlado.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor(a) em fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Márcia de Fátima Faraldo Martinez Garcia

Melhorando os resultados do transplante renal.
Medidas comportamentais na redução da não
adesão. Estudo prospectivo controlado

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutor(a) em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientador: Prof.Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE – CRB 8/5651

Garcia, Márcia de Fátima Faraldo Martinez.

Melhorando os resultados do transplante renal. Medidas comportamentais na redução da não adesão / Márcia de Fátima Faraldo Martinez Garcia. – Botucatu, 2015

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.

Orientador: Luís Gustavo Modelli de Andrade

Capes: 40101002

1. Rins – Transplante. 2. Análise multivariada. 3. Imunossupressão. 4. Adesão.

Palavras chave: Adesão a medicação; Imunossupressão; Transplante Renal

Agradecimentos

Ao **GRANDE e INCOMPARÁVEL DEUS** que um dia conheceu minha substância ainda informe e me teceu no seio de minha mãe e soprou em mim fôlego de vida

A querida amiga **Dra Fernanda** que acreditou em mim desde o principio, e com grande carinho e destreza me conduziu por caminhos tão novos e desconhecidos

Ao querido amigo **Dr Gustavo** que carinhosamente me esquadrinhou em cada passo desta longa jornada

A todos **MEUS FAMILIARES E AMIGOS** que sempre presente vivenciaram a cada dificuldade e vitórias, mantendo a fé e a confiança que chegaria ao final desta jornada

Aos **amigos do Transplante** que me abençoaram com sua amizade, compartilhando a cada dia das minhas necessidades

A **todos os Pacientes** que aceitaram fazer parte deste contexto me emprestando seus dados pessoais e me privilegiando com sua confiança

A **TODOS** da graduação e pós graduação que estiveram prontamente me auxiliando desde o dia em que aqui cheguei

Agradeço também a **VOCE** que hoje esta participando comigo desta alegria e posso dizer à todos:

"Combati o bom combate, completei a carreira e guardei a fé"(apóstolo Paulo)

I REVISÃO DE LITERATURA



1. AVALIAÇÃO DE ADESÃO

A não adesão esta fortemente associada a piores desfechos após o transplante renal. Assim, um dos maiores desafios no seguimento a longo prazo do paciente transplantado é a identificação precoce da não adesão. A mensuração de não adesão é imprecisa e sua prevalência estimada oscila entre 20% a 70%, conforme a metodologia utilizada (FINE et al 2009, MARSICANO et al 2012).

Os métodos para avaliar não aderência oferecem, em geral, resultados com boa reprodutividade, porém permanecem algumas questões quanto a sensibilidade e especificidade dos testes, ou ainda questões conceituais como o ponto de corte para definir os pacientes aderentes e os não aderentes (FINE et al, 2009, SCHAFER-KELLER et al 2008).

Existem vários instrumentos para avaliar a aderência à terapia imunossupressora após o transplante de órgão sólido, no entanto, nenhum destes métodos isolado é considerado como padrão ouro. Alguns autores recomendam o uso combinado de diferentes métodos denominado triangulação com o objetivo de aumentar a precisão e acurácia do diagnóstico de não adesão (OSTERBERG & BLASCHKE 2005, SCHAFER-KELLER et al 2008, DOBBELS et al 2010).

A triangulação consiste em combinar mais de um instrumento. É obtida por meio da combinação do autorrelato com a avaliação clínica (opinião da equipe) somada a variação da dosagem sanguínea dos imunossupressores. Esta combinação eleva para 80% a sensibilidade de detecção de não adesão (SABATÉ 2003, OSTERBERG & BLASCHKE 2005)

1.1- Métodos para avaliar a aderência ao tratamento

Para o diagnóstico de não aderência são atualmente utilizados métodos diretos e indiretos que apresentam vantagens e desvantagens (FINE et al 2009, MORISK et al 1996).

Os métodos diretos ou objetivos são considerados os de custo mais elevado e de maior envolvimento por parte dos profissionais que acompanham estes pacientes são eles (SCHAFER-KELLER et al 2008, DE GUEEST & VANHAECKE 1999):

OBSERVAÇÃO DIRETA

Consiste em presenciar todas as tomadas de medicações, acurado, porém inviável na prática (OSTERBERG & BLASCHKE 2005).

NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DAS DROGAS

É o monitoramento dos níveis das drogas ou seus metabólitos no sangue ou na urina por meio de exames que verificam sua concentração sendo os níveis sanguíneos os mais utilizados. O monitoramento das concentrações das drogas imunossupressoras é fundamental após o transplante renal e tem vários objetivos:

- (a) garantir máxima eficácia e segurança dos regimes de imunossupressão;
- (b) ajustar progressivamente a dose das drogas imunossupressoras em função das mudanças na sua farmacocinética e das mudanças fisiológicas observadas após o transplante renal;
- (c) identificar, prevenir e tratar reações adversas decorrentes de interações

medicamentosas entre as drogas imunossupressoras ou com outras drogas administradas aos pacientes para tratamento de comorbidades;

(d) monitoramento da adesão ao tratamento através da flutuação das concentrações das drogas no sangue.

É importante salientar que as concentrações observadas são tão somente mais um teste laboratorial e não devem ser analisadas isoladamente, mas dentro do contexto do regime de imunossupressor utilizado e dos eventos clínicos observados (HOLT 2002, KUYPERS 2008).

A monitorização por meio da dosagem sanguínea fornece inequívoca evidência de que o medicamento foi ingerido, mas não garante a adesão, pois esta análise permite apenas detectar a droga ingerida nas últimas 24 horas e pode sofrer interferência do chamado "avental branco" como o efeito da melhora na tomada das medicações antes das consultas médicas. Os níveis de imunossupressores são mensurados rotineiramente no acompanhamento do paciente transplantado e comumente utilizado para avaliação de adesão (SCHAFER-KELLER et al 2008,PRENDERGAST & GASTON 2010).

MARCADOR BIOLÓGICO SANGUÍNEO

É uma medida objetiva, porem cara e indisponível na maioria dos centros, como por exemplo, a determinação da inibição da via da calcineurina (OSTERBERG& BLASCHKE 2005, FINE et al 2009).

OS MÉTODOS INDIRETOS OU SUBJETIVOS

CONTAGEM DE COMPRIMIDOS

Contabiliza o número de comprimidos que permanece com o paciente por meio de suas embalagens ou frascos vazios. Com base na frequência e no número de doses prescritas, dispensadas na farmácia, pode ser inferido o número de comprimidos restantes nas embalagens que correspondem à quantidade não utilizada. Embora este método apresente maior concordância com a monitorização eletrônica, existe uma tendência a superestimar a adesão, possivelmente em função de doses retiradas e não tomadas, perdidas ou cedidas à outra pessoa(PRENDERGAST & GASTON 2010).É uma medida de fácil execução, mas não traduz a ingestão dos comprimidos e não é possível avaliar o horário da ingestão das doses (SCHAFER-KELLER et al 2008, OSTERBERG& BLASCHKE 2005, CLAXTON et al 2001).

OPINIÃO DO PROFISSIONAL OU JULGAMENTO CLÍNICO

Consiste em indagar ao paciente diretamente sobre a ingestão correta dos comprimidos. É uma avaliação realizada pelos profissionais que atendem ao paciente com os quais estão familiarizados e tem vínculos. Para este método, utiliza-se da opinião de mais de um profissional, onde cada um define sua impressão a respeito da adesão do paciente, podendo-se utilizar a definição: aderente, parcialmente aderente e não aderente (SCHMID et al 2010).

AUTORRELATO OU ADESÃO AUTOREFERIDA

São os métodos indiretos mais utilizados na prática clínica, pois são simples, de baixo custo, de fácil utilização e podem ser combinados com outras medidas de adesão. Baseados na entrevista com o paciente mensura-se o número de doses perdidas nos dias, semanas ou meses anteriores à aferição. Permitem ainda a investigação do não cumprimento de outros aspectos do tratamento, como horários, doses e erros em seguir restrições alimentares. As suas limitações incluem os possíveis vieses de informação relativos à memória, resultados superestimados pelo paciente visando atender as expectativas da equipe de saúde e utilização do instrumento inadequado (DENHAERYNCK et al 2008).

Existem vários instrumentos de autorrelato elaborados para se mensurar adesão. Esses instrumentos normalmente contêm questões a respeito dos imunossupressores, e são utilizadas a pontuação das respostas visando chegar a um escore para mensurar a adesão.

Em transplante são três os instrumentos mais utilizados:

- Immunosuppressive Therapy Adherence Instrument (ITAS): este instrumento avalia o relato dos últimos três meses e contém 4 questões sobre o uso dos imunossupressores (esquecimento, descuido, parar por se sentir mal e parar por qualquer razão) com quatro alternativas de escolhas e escores codificados (CHISHOLM et al 2005)
- The Basel Assessment of Compliance with the Immunosuppressive Medical Scale (BAASIS): composta por quatro questões com escolha de cinco alternativas que avaliam: a tomada da medicação nas últimas

quatro semanas, omissão de doses, horário e redução arbitrária das doses (DE GEEST & VANHAECKE, 1999).

- Siegal Scale: avalia as últimas quatro semanas de tratamento, sendo composto por quatro questões sobre o uso dos imunossupressores (não tomar, esquecer, acreditar que não precisa e redução de dose) (SCHAFER-KELLER et al 2008)
- The Medical Adherence Measure (MAM): é uma entrevista semiestruturada para acessar a adesão à medicação, dietas, exercícios e consultas observados nos últimos sete dias (deixou de tomar, atrasou dose) (SIMMONS et al 2009).

MONITORIZAÇÃO ELETRÔNICA

Considerado o "padrão ouro" para se mensurar não adesão. Constitui um método moderno, preciso e recomendado como a melhor medida para avaliar não adesão, porém, é um método dispendioso e de difícil aplicação na rotina de atendimento (SABATÉ 2003, OSTERBERG 2005).

Trata-se da utilização do MENS (Medication Event Monitoring System), que consiste em um sistema eletrônico com microdispositivo, acoplado aos frascos de comprimidos que registram cada vez que os frascos foram abertos (SCHAFER-KELLER et al 2008, DENHAERYNCK et al 2007). As informações são registradas eletronicamente e enviadas a um sistema de computação. Este método, utilizado em numerosos estudos, fornece informações adicionais como o horário e a data sendo mais sensível para detectar a não adesão. Pode haver erro em caso da abertura dos frascos sem a tomada

do medicamento subestimando o resultado. (HANSEN et al 2007, FINE et al 2009, De BLESER et al 2009).

2 - Custos com a não aderência

O Brasil possui o maior sistema público de transplantes do mundo no qual o custo da cirurgia, internação e das medicações são subsidiadas pelo governo. Não obstante a garantia do fornecimento da medicação, ainda há elevada prevalência de não adesão (SOUZA et al 2009).

O programa de transplantes no Brasil inclui a distribuição gratuita dos fármacos imunossupressores incluídos no bulário do Ministério da Saúde e regulamentados nas diretrizes do transplante..

De Blesser e colaboradores (2009), refere-se às políticas de saúde e a forma de aquisição dos medicamentos e seus custos como de grande impacto na adesão. A ausência de seguros de saúde é apontada como um fator predisponente a não adesão (BUTKUS et al 1992).

Os resultados de não aderência em pacientes com doenças crônicas aumentam os custos do tratamento e a morte prematura (MCDONNEL & JACOBS 2002, DENHARRYNCK et al 2005). Somente nos Estados Unidos estes custos são estimados em mais de US\$ 100 bilhões de dólares por ano (LEVY et al 2000, SENST et al 2001, MCDONNEL & JACOBS 2002). Pinsky, (2009) identificou um aumento de U\$ 12.840 dólares em 3 anos, com o custo da medicação por paciente com baixa aderência.

Cleemput e colaboradoresl (2004) compararam o custo benefício entre pacientes em hemodiálise e transplantados renais, e concluíram que o custo benefício

com o transplante é maior mesmo quando não ocorre aderência ao tratamento.

3 - Fatores de risco

A não aderência medicamentosa não é um fato previsível, não tem uma razão identificável (SCHWEITZER et al 1990), pode ocorrer em qualquer momento no pós-transplante e é indicada como uma importante causa de falência do enxerto renal.

Apesar da não aderência ser um problema complexo e desafiador, entender suas bases e obter soluções mais adequadas podem contribuir com a melhora dos resultados dos transplantes renais, assim, a identificação dos fatores de risco pode ter um impacto positivo (PRENDERGAST & GASTON, 2010).

A não aderência tende a aumentar com o passar do tempo, sendo necessária uma avaliação clínica rotineira após o transplante, com várias medidas repetidas, independente do instrumento ou técnica que se utilize para detectá-la (OSTERBERG & BLASCHKE 2005, NEVINS & THOMAS 2009, FINE et al 2009).

Até o momento a melhor forma para aumentar a aderência ainda é desconhecida. Relatório obtido num Consenso na Flórida em 2008 sobre não aderência às drogas imunossupressoras concluiu que (FINE et al, 2009):

- A não aderência é de difícil mensuração;
- É mais prevalente do que anteriormente se estimava;
- Confere piores resultados após o transplante;
- Tem causa multifatorial;
- Está relacionado com a cultura do paciente e o sistema de saúde pelo qual é atendido.

A Organização Mundial de Saúde classifica a não adesão como um fenômeno multidimensional, determinado por 5 dimensões: (DE GEEST & SABATÉ 2003, DENHAERYNCK et al 2007. HANSEN et al 2007, FINE et al 2009)

(1) FATORES SOCIOECONÔMICOS: baixa renda familiar, baixo nível de escolaridade, idade, estado civil, falta de suporte social, residência longe do local de tratamento, desempregados, gênero e custo com o tratamento;

(2) FATORES ASSOCIADOS AO PACIENTE: refere-se à capacidade de percepção para aprender ou executar comportamento em diferentes níveis (persistência, esquecimento, estresse, falta de conhecimento, hábitos de vida, expectativas do paciente, aceitação da doença, credibilidade no tratamento e interação com outros pacientes;

(3) FATORES ASSOCIADOS AO TRATAMENTO DO PACIENTE: quantidade de medicação prescrita, complexidade do tratamento, efeitos colaterais apresentados, tempo de doença e gravidade dos sintomas;

(4) FATORES ASSOCIADOS À CONDIÇÃO DO PACIENTE: maior número de comorbidades, cronicidade da doença, distúrbios psiquiátricos, uso de álcool e drogas, distúrbios cognitivos;

(5) FATORES ASSOCIADOS AO SISTEMA DE SAÚDE: políticas de saúde, acesso aos centros de tratamento, comunicação profissional/paciente, duração das consultas e equipe multidisciplinar integrada.

3.1 - Características sócio-demográficas e clínicas

Complicações imediatas

Transplantados que apresentam complicações imediatas no pós-transplante, como função tardia do enxerto, infecções ou rejeição se mostram menos aderentes ao tratamento medicamentoso (TAKAMOTO et al 2007).

Etnia

Pacientes da raça negra tem mostrado níveis mais baixos de adesão comparados aos não negros (NEVINS & THOMAS 2009). Butkus e colaboradores (1992) mostraram que a raça negra associou-se a maior risco de não aderência quando comparados aos caucasianos. Outro estudo avaliou a prevalência de não adesão entre pacientes negros e caucasianos. A adesão aos imunossupressores foi aferida por meio de monitoramento eletrônico pelo período de seis meses após o transplante. Diferenças significativas foram identificadas com negros apresentando níveis mais baixos de adesão (ISRANI et al 2010).

Entre os negros americanos o maior risco de perda do enxerto, abandono de tratamento e não aderência, estavam associados a ausência de seguro saúde. Já em outro estudo realizado entre os negros americanos que eram militares e tinham disponibilidade de medicação gratuita e seguro saúde a adesão não se mostrou diferente (YOUNG & GASTON, 2000).

Idade

Dentre os fatores de risco para a não aderência medicamentosa, a idade do paciente é um importante fator (CHAPMAN 2000; BUNZEL & LAEDERACH-HOFMANN 2000, MORRISEY et al 2005, SILVA et al 2009). Os adolescentes são os pacientes com o maior risco e maior prevalência de não adesão (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2009). A não aderência nesta faixa etária pode estar associada aos seguintes fatores: falta de responsabilidade em tomar as medicações, distúrbios cognitivos, distúrbios psiquiátricos, falta de suporte familiar, conflito em família e falta de supervisão dos pais (DOBBELS et al 2009, FINE et al 2009). Segundo estudo de Pinsky e colaboradores (2009), os pacientes adolescentes entre 19 e 24 anos eram mais propensos a não aderência quando comparados aos pacientes com idade entre 25 a 44 anos. Dobbles e colaboradores (2010), em estudo de revisão com pacientes menores de 21 anos encontraram prevalência de não adesão de 31,8%. O maior grupo de risco foi entre os adolescentes e a não adesão foi responsável por 44% das perdas de enxerto e 23% das rejeições agudas tardias.

Silva e colaboradores(2009), em artigo de revisão mostraram que a prevalência de não adesão ao tratamento medicamentoso na população de adolescentes variou entre 5 a 70% e em crianças entre 30 a 70% . A explicação para a maior prevalência de não adesão em crianças neste estudo, foi o não entendimento pleno da importância da medicação, já entre os adolescentes foram problemas relacionados à puberdade, autoestima e aos efeitos colaterais estéticos decorrentes das drogas (BUNZEL & LAEDERACH-HOFMANN 2000). Em uma metaanálise com transplantes realizados em pacientes pediátricos, Dew e colaboradores (2009), encontraram como fator de risco para não adesão à presença de famílias desestruturadas.

Na população adulta, grandes partes dos estudos mostram não aderência nos pacientes em faixas etárias mais jovens e há relatos de aumento da não adesão com o aumento da idade (TAKEMOTO et al 2007, NEVINS & THOMAS 2009, JINDAL et al 2009). CHISHOLM-BURNS e colaboradores (2009), demonstraram atitudes menos favoráveis à adesão em pacientes mais velhos.

Gênero

Há muitas controvérsias quando estudamos o gênero como um fator de risco para não aderência. Pertencer ao gênero feminino acarreta maior risco de não adesão (CHAPMAN 2000; BUNZEL & LAEDERACH-HOFMANN 2000, CHISHOLM et al 2007, SILVA et al 2009, CHISHOLM et al 2010). Kugler e colaboradores (2009), concluíram que mulheres apresentavam níveis de angústia mais elevados em relação aos aspectos físicos quando fazem uso dos imunossupressores apresentando-se menos aderentes. No entanto, transplantadas do sexo feminino, com menos de um ano de transplante são as que mostraram melhor aderência ao tratamento (Chisholm-Burns et al 2005, DENHAERYNCK et al 2007, GOLDFARB-RUMYANTZEV et al 2011). Contrariamente, outro estudo concluiu que o gênero masculino apresentou maior risco para não adesão (JINDAL et al 2009).

Características sociais

A literatura aponta que nos países desenvolvidos a não adesão atingi até 50% dos pacientes. Já nos países em desenvolvimento o índice de não adesão pode chegar a mais de 70% (SOUZA et al 2009). Algumas características sociais tem se mostrado relevantes frente a não adesão medicamentosa. Entre elas encontram-se: nível de escolaridade, baixo suporte social e estar ativo profissionalmente (PRENDERGAST et al 2010, GORDON et al 2009).

Pacientes com nível de escolaridade mais elevado mostram melhores índices de adesão. Um estudo relatou que mais de 94% dos pacientes com mais de 12 anos de escolaridade mostraram-se mais aderentes ao regime de imunossupressor (DENHAERYNCK et al 2007, HANSEN et al 2007, JINDAL et al 2009). Porém existem estudos conflitantes relatando que níveis de escolaridade mais elevados e status do trabalho podem influenciar de maneira negativa na adesão (DE Geest & Sabate 2003). As características do trabalho, esquecimento para repor a medicação, alteração na função dentro da empresa, mudança na prescrição médica, negócios e viagens, são fatores de risco comuns apontados para a não adesão (GORDON et al 2009). Assim pacientes ativos profissionalmente com muitos compromissos relacionados ao trabalho, ocupados e por vezes longe de casa tornam-se não aderentes devido ao esquecimento de doses (VASQUES et al 2003, GORDON et al 2009). Ainda, por se tratar de uma doença crônica, exigindo o uso contínuo de medicações o tratamento pode tornar-se uma sobrecarga considerável para o paciente que acha difícil manter um regime de medicação regular devido aos compromissos e ritmo de vida social (ICHIMARU et al 2008).

Características do tratamento

Como características do tratamento consideram-se como empecilho para adesão: acesso ao medicamento, número de doses e efeitos adversos (SCHAFER-KELLER et al 2008).

A complexidade do regime terapêutico é inversamente proporcional à taxa de adesão (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE,2009). Por ser um tratamento de longa duração os estudos tem demonstrado que as taxas de adesão aos imunossupressores tendem a diminuir com o passar do tempo (ICHIMARU et al 2008, GORDON et al 2009).

O grande número de medicamentos imunossupressores e a frequência de doses diárias mostram efeito negativo sobre adesão (VASQUES et al 2003). O número elevado de comprimidos aumenta o risco de má aderência por vários motivos: (1) dificuldade na manutenção do estoque domiciliar das drogas; (2) confusão ou esquecimento na hora da tomada das medicações; (3) aumento do número de reações adversas secundárias a cada uma das drogas ou recorrente de interações medicamentosas, podendo até mesmo comprometer a eficácia do regime de imunossupressão (KAUR,2013).

As características de cada medicamento, tamanho, sabor e seu efeito colateral, aumentam o risco de não adesão (CHAPMAN, 2004). Outros autores verificaram que quanto mais efeitos colaterais adversos, menor a aderência (DENHAERYNCK et al 2008).

Pacientes que apresentam alterações gastrointestinais, comumente relacionadas aos imunossupressores, têm demonstrado menor índice de adesão principalmente quando estas alterações aparecem no primeiro ano após transplante

(PINSK et al 2009). Estudo realizado por Takamoto e colaboradores (2007), concluiu que 35,9% dos pacientes que tiveram alterações gastrointestinais apresentavam baixa aderência.

Outro grande fator de risco de não adesão é a posologia da medicação. Quanto maior a frequência no uso das drogas menor é a adesão (WENG et al 2005, Richter et al 2003).

Com relação aos diferentes classes de imunossupressores existem vários trabalhos na literatura sobre sua influência na adesão. Um estudo com 33 pacientes avaliou a adesão entre os imunossupressores tacrolimus e ciclosporina por meio da dispensação (medicamentos retirados da farmácia). Os autores mostraram que pacientes em uso de tacrolimus tinham melhor adesão com taxa média mensal de dispensação de 95% quando comparados ao grupo ciclosporina com taxa média mensal de 88% de dispensação (CHISHOL et al 2005). Em controvérsia, outro estudo encontrou que os pacientes que faziam uso de tacrolimus apresentaram menor adesão em comparação a ciclosporina (TAKAMOTO et al 2007).

DENHAERYNCK e colaboradores (2009), mediram a não aderência em transplantados renais adultos cujos esquemas de imunossupressão incluíam micofenolato, sirolimus e tacrolimus. Curiosamente não foi encontrada associação entre não adesão e sobrevida do enxerto e concluíram que quando são usadas drogas imunossupressoras mais recentes pode-se permitir uma aderência menos rigorosa em comparação aos imunossupressores mais antigos tais como a azatioprina ou a ciclosporina.

Outro pré-requisito para uma boa aderência é o fácil acesso às drogas imunossupressoras. Isso envolve as políticas de saúde, a sociedade em que o paciente

esta inserido, a distância dos centros de tratamento, a abrangência do seguro saúde, a aquisição dos medicamentos e seu custo.

Nos Estados Unidos, os transplantados recebem gratuitamente suas medicações imunossupressoras até os três primeiros anos após o transplante. Sem este subsídio muitos dos pacientes teriam dificuldades em adquirir seus medicamentos. Em determinados locais dos Estados Unidos, alguns medicamentos imunossupressores são entregues na residência do paciente e a programação da entrega do medicamento é agendada previamente o que facilita a adesão (GORDON et al 2009). Por outro lado, existem pacientes nos EUA, em que a não aderência, esta relacionada às dificuldades financeiras. Woodward e colaboradores (2001), documentaram uma relação direta entre perda da cobertura do seguro saúde e perda do enxerto. A análise de resultados da pesquisa com transplantados renais através do Código de Endereçamento Postal (CEP) verificaram que existe um risco significativamente maior de perda tardia do enxerto em áreas de baixa renda.

Em diversos países a não adesão também mostra relação com o custo do medicamento, muitos pacientes relatam não ter condições financeiras suficientes para adquirir e manter o tratamento pulando doses para economizar (ICHIMARU et al 2008, TONG et al 2011, VASQUEZ et al 2003).

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 EUA relatam mortes e perdas de enxerto por não adesão, atribuídas aos custos com a medicação imunossupressora (EVANS et al 2010). Estudos apontam que os pacientes americanos são menos aderentes que os europeus devido à inexistência de um sistema de saúde

público de medicação gratuita permanente nos EUA (Butkus et al 1992).

No Brasil, as políticas de saúde são bastante favoráveis e o esquema de imunossupressão é gratuito e de fácil acesso dentro do sistema público (WOODWARD et al 2001). Em contraponto, Dew e colaboradores (2007), avaliando por meio de metaanálise, concluíram que a medicação gratuita explica apenas uma pequena parte da não adesão medicamentosa. Na mesma linha um estudo realizado por Nevins e colaboradores (2001) encontrou comportamento de não aderência após semanas de transplante nos EUA, quando o acesso a medicação ainda era gratuita e não representava um problema econômico ao indivíduo.

Características do paciente

As crenças negativas do paciente frente ao tratamento e a falta de conhecimento sobre as medicações também causam impacto sobre a adesão (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE,2009). Pacientes mais aderentes demonstram mais conhecimento sobre o tratamento do que os menos aderentes (VASQUEZ et al 2003). São fatores que dificultam o conhecimento do paciente sobre seu tratamento: pacientes idosos, baixa escolaridade e modificação do medicamento ou dosagens prescritas (CHAU et al 2011).

Pacientes com história prévia de não adesão demonstram um sentimento de incapacidade em dar continuidade ao seu tratamento, bem como, mostram-se menos aderentes no pós-transplante (CHISHOLM et al 2007, SILVA et al 2009).

O esquecimento é uma barreira importante para a adesão e é a razão mais

comumente apontada pelo paciente como responsável pelas falhas em seu tratamento (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2009; KAUR 2013).

Nevins e Thomas, (2009) em um estudo prospectivo, acompanharam por quatro anos 180 transplantados renais nos quais foi medida a adesão por meio de monitoramento eletrônico. Os autores concluíram que mesmo os pacientes que cometeram pequenas infrações na tomada dos imunossupressores apresentaram piores resultados clínicos após o transplante com aumento da rejeição do enxerto.

A depressão tem mostrado forte associação com a não adesão. Estudo retrospectivo, utilizando o banco de dados da United States Renal Data System (USRDS), avaliou 32.757 pacientes transplantados renais durante um período de três anos e observou que a depressão estava presente em 15,4% dos pacientes não aderentes em comparação a 9,9% dos pacientes aderentes (JINDAL et al 2009).

Vasquez e colaboradores (2003) identificaram uma série de fatores que afetaram a não adesão em transplantados renais que foram: a) receptores de doadores vivos, b) a falta de conhecimento sobre a imunossupressão e a quantidade de medicação prescrita. Neste trabalho a percepção do paciente em relação a seu risco de rejeição não afetou a adesão.

Dobbels e colaboradores (2009) estudando a não adesão em pacientes transplantados de pulmão e fígado no primeiro ano após o transplante identificaram como preditores de não aderência os fatores psicossociais e comportamentais os quais resultaram em perda ou rejeição do enxerto.

Centros transplantadores e sistema de saúde

Grandes problemas no manejo da adesão a terapia medicamentosa são encontrados nos centros transplantadores como a falta de orientação e educação nos períodos pré e pós-operatórios. Isto ocorre porque muitos centros transplantadores não proporcionam o suporte necessário para atender o paciente. São necessárias novas técnicas para obtenção de um melhor enfrentamento em relação às mudanças no estilo de vida e incorporação de novos hábitos. Devem ser abordadas as novas fontes de estresse tais como medo da rejeição, a imposição de um complexo regime medicamentoso, a convivência com seus efeitos colaterais e as repetidas hospitalizações e infecções. (FALLON et al 1997, CHEN et al 2010).

Falhas na comunicação entre paciente e equipe e de saúde, assim como planejamento inadequado dos cuidados posteriores podem acarretar quadros depressivos e diversos níveis de ansiedade favorecendo a não adesão (GREMIGNI et al, 2007, CONSTANTINER & CUKOR, 2011, CHAMPMAN, 2004).

A educação ao tratamento e ao uso das drogas imunossupressoras normalmente é abordada apenas na fase inicial do transplante diminuindo sua abordagem com o passar do tempo. Estas intervenções devem ser contínuas ao longo das consultas do transplante visando aumentar adesão e diminuir o risco de rejeição. Outro problema é o acesso ao medicamento, pois se sabe que é um fator importante gerador de não adesão. As principais dificuldades estão relacionadas ao acesso a farmácia de dispensação e dificuldades na renovação de receitas (TONG et al 2011).

CONSEQUÊNCIAS DA NÃO ADESÃO

A não adesão, além dos desfechos clínicos indesejáveis como a rejeição, acarreta um impacto econômico negativo, pois, gera desperdício de investimentos. A não adesão tem por consequência um maior número de internações, exames laboratoriais, maior número de biópsias do enxerto e tratamentos de rejeição com consequentemente maior custo financeiro.

As drogas imunossupressoras no Brasil fazem parte da lista de medicamentos especiais financiados pelo SUS e ocupam a maior fração de gastos públicos quando comparados aos demais tratamentos medicamentosos. O custo em medicamentos imunossupressores no ano de 2007 ultrapassou 241 milhões de reais dados estes que mostram que o investimento público brasileiro na área de transplantes é grande(CARIAS et El 2011)

Nos EUA o custo anual para falha do enxerto no primeiro ano após o transplante renal decorrente de não adesão é de aproximadamente US\$ 100 milhões de dólares e para tratar um episódio de rejeição o custo estimado é de US\$ 15 à 18 mil dólares por paciente(HANSEN et al 2007),Estudo americano analisou as diferenças no custo financeiro entre pacientes transplantados renais aderentes e não aderentes, sendo o custo por paciente não aderente, depois de três anos é em média US\$33 mil dólares a mais do que a dos pacientes aderentes(PINSK et al 2009).

Outro estudo verificou a porcentagem de incidência de falha de enxerto em pacientes aderentes e não aderentes ao regime de imunossupressão após um ano de transplante e concluiu que a incidência de falha de enxerto entre os pacientes com baixa adesão foi de 11,5%, comparados a 7,4% do grupo com boa adesão (PINSK et al

2009).

Quanto à rejeição tardia do enxerto comprovada por biópsia, um estudo acompanhou 146 transplantados renais por cinco anos e verificou que 22,6% eram não aderentes e 21,2% deles apresentavam rejeição tardia do enxerto. Dentre os aderentes a porcentagem de rejeição tardia aconteceu em 8% dos casos(VLAMINCK et al 2004).

Uma metaanálise avaliou as taxas de não adesão entre pacientes transplantados renais estimando a mediana de 36,4% de perda do enxerto associada a não adesão(BUTLER et al 2004). O risco de perda da função foi sete vezes maior quando comparado a pacientes aderentes (TAKEMOTO et al 2007).

Pinsk e colaboradores (2009) concluíram que se o cumprimento da medicação não for perfeito ocorrerá perda do enxerto e consequente aumento dos custos. Por isso, este autor enfatiza a necessidade de se maximizar a aderência. Muitos centros de transplante fazem grupos de discussão sobre adesão o que pode contribuir para soluções adequadas. Atualmente as opções disponíveis na imunossupressão permitem melhor flexibilidade visando menos efeitos adversos e regimes com dosagens simplificados maximizando a aderência.

INTERVENÇÕES

Um dos maiores desafios no seguimento a longo prazo do paciente transplantado é a identificação precoce do paciente não aderente (FINE et al 2009, Marsicano et al 2012). Chisholm e colaboradores (2005), detectaram que as falhas na adesão começam, em média, 10 meses após o transplante.

Não há diretrizes de triagem de adesão no pré-transplante e há poucos estudos sobre intervenções para minimizar a não adesão na população transplantada (DE BLESER et al 2009), mas é de extrema importância identificar os pacientes de risco para má aderência nesta fase inicial e intensificar sua monitorização (PRENDERGAST et al 2010). Investir em ações preventivas é fundamental para reduzir os riscos de não adesão (DE GEEST et al 2005, KRIPALANI et al 2007, HAYNES et al 2008; DE BLESER et al 2009, FINE et al 2009).

Os centros transplantadores precisam avaliar seus pacientes identificando as principais barreiras que dificultam o seguimento do tratamento. Devem ser alvos de intervenções os fatores de risco modificáveis, como a falta de conhecimento, o baixo apoio social e a baixa capacidade de comunicação (DE BLESER et al 2009; DE GEEST 2010). Assim deve-se reconhecer que o tratamento pós- transplante é complexo e que a educação dos pacientes deve-se iniciar durante a internação (CHAPMAN, 2004). O treinamento no gerenciamento das medicações já durante a internação demonstra ser uma opção no auxílio da adesão (RUPPAR & RUSSEL 2009).

Como estratégias para atingir resultados satisfatórios recomendam-se intervenções com equipe interdisciplinar, que atua de forma multidimensional, contemplando três categorias: aspectos educacionais ou cognitivos, comportamentais

ou de aconselhamento e psicológicos ou afetivos (DE BLESER et al 2009). Estas equipes são de fundamental importância para identificar os diversos fatores de risco associados à má adesão desde o período pré-transplante e desenvolver estratégias individualizadas para preveni-las (CHISHOLM et al 2005). As ações devem prever os vários níveis de atenção: sistema de saúde, o centro transplantador e o binômio cuidador-paciente (DE GEEST 2010).

Combinar várias estratégias possibilita melhores resultados como uma combinação de educação, intervenções no comportamento e apoio social (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2009).

Um planejamento claro por parte da equipe, a prescrição médica precisa, simplificada e direcionada é um fator que melhora a aderência (KAUR 2013). Esquemas de medicação com dosagem uma vez ao dia demonstram maior garantia de uso dos pacientes quando comparados a duas ou três vezes ao dia (CHAPMAN 2004).

Algumas estratégias podem ser aplicadas para aumentar a aderência: (1) relacionar as tomadas de medicação com atividades rotineiras (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE,2009); (2) medicações com ilustrações das cápsulas/comprimidos; (3) o uso de diários que contém as informações básicas sobre cuidados pós-transplante (CHISHOLM et al 2005); (4) porta comprimidos;(5) caixa organizadora para uso diário das pílulas; (6) tabelas ou planilhas com a relação das medicações(CHAPMAN 2004); (7) métodos de lembretes; (8) despertadores programados para o horário das doses; (9) dispositivos eletrônicos como alarmes, uso de “*Pager*” ou sistema de telefonia (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE,2009); (10) manter reserva do medicamento no local de trabalho para evitar esquecimento(RUPPAR & RUSSEL, 2009) e (10) utilização de sistema informatizado de envio de mensagens curtas de texto (CAR et al 2012).

De Blesser e colaboradores (2005), em um estudo de revisão sistemática, abordaram as melhores formas de adesão que foram divididas nas categorias: (1) cognitiva/ educacional: qualquer tipo de informação educacional sobre a doença, por meio de vídeos, informações verbais e informações por escrito; (2) comportamental/ aconselhamento: reforço de comportamento para que os pacientes assumam cuidado consigo mesmo; (3) Psicológico/afetivo: suporte emocional e nas relações sociais do paciente. Os autores concluíram que medidas isoladas não trazem impacto sobre a adesão e que apenas estudos com intervenções mistas mostraram redução da não adesão.

Estudo randomizado e controlado acompanhou 15 pacientes não aderentes por um período de seis meses. Oito pacientes receberam intervenções para o auto-aperfeiçoamento contínuo sobre os cuidados na administração dos medicamentos e os demais formaram o grupo controle. O auto-aperfeiçoamento contém quatro passos: (1) o planejamento: é onde se identifica e avalia o momento ideal para tomar a medicação dentro da rotina diária do paciente; (2) prática: incorporar mudanças nas rotinas existentes e experimentar mais de uma solução planejada para a tomada dos medicamentos; (3) verificar os dados fornecidos pelo dispositivo eletrônico; (4) avaliar resultados dos dados, tanto do sistema de monitoramento eletrônico como os resultados do planejamento. Para o grupo de auto-aperfeiçoamento utilizaram-se as etapas do planejamento de mudanças no dia a dia, de revisões mensais e de monitoramento eletrônico para controle das doses. Já o grupo controle recebia apenas mensalmente folhetos explicativos. A conclusão foi que o grupo de auto-aperfeiçoamento apresentou maior taxa de adesão durante seis meses quando comparados ao grupo controle (RUSSELL et al 2010).

No Manual de Adesão a Tratamentos de Longo Prazo idealizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) 2003, o padrão de comportamento de cada indivíduo é importante para propor um tratamento, pois pacientes que não contemplam mudanças imediatas precisam de estratégias diferentes daqueles que ativamente estão envolvidos com uma mudança de atitude.

Este manual propõe um modelo de estágios de comportamento frente a possíveis mudanças: (I) estágio de pré-contemplação: não considera mudanças nos próximos seis meses; (II) estágio de contemplação: considera mudança de comportamento em seis meses; (III) estágio de preparação: planeja mudanças nos próximos trinta dias; (IV) estágio de ação: comportamento de mudança; (V) estágio de manutenção: sucesso por seis meses.

Morrissey e colaboradores (2007) resumem intervenções para melhorar a aderência ao tratamento medicamentoso, este resumo foi adaptado por Pinheiro e colaboradores (2012), e divide as intervenções em duas partes:

- Educação e intervenções clínicas:
 1. Assegurar que os pacientes conheçam seus medicamentos, por meio de dosagem, nome e razão da prescrição. Reforçar estes pontos durante todas as consultas;
 2. Informar sobre os efeitos adversos das drogas;
 3. Fornecer instruções escritas para cada mudança na dosagem de medicamento ou da frequência;
 4. Reduzir o número e a frequência das medicações. Sempre que possível os medicamentos devem ser dados uma, ou no máximo duas vezes ao dia;

5. Desenvolver o entendimento que o paciente precisa tomar os imunossuppressores, mesmo que o órgão transplantado esteja com boa função;
 6. Informar sobre problemas em cada visita clínica e atender aos interesses específicos de cada paciente;
 7. Monitorar o cumprimento da realização dos exames laboratoriais, consultas clínicas e fornecimento da medicação pelo sistema de saúde.
- Abordagens comportamentais e psicossociais:
 1. Identificar e envolver um sistema de apoio backup (família ou amigos;
 2. Tratar a ansiedade, depressão ou outros problemas psicológicos;
 3. Usar uma abordagem de não julgamento para a discussão de aderência;
 4. Resolver os problemas sociais, tais como seguro de saúde, ou dificuldade na escola ou no trabalho;
 5. Integrar a tomada de medicação na rotina diária;
 6. Considerar lembretes como alarmes e ou alertas digitais;
 7. Proporcionar educação permanente de discussão e aconselhamento de fácil acesso.

II TESE



RESUMO

Introdução: Os receptores de transplante de órgãos sólidos apresentam elevada incidência de não adesão medicamentosa. Existem poucos estudos de intervenção com abordagens visando o aumento da adesão. **Objetivo:** Avaliar o impacto da estratégia educacional e comportamental na adesão de transplantados renais no período dos três primeiros meses após o transplante. **Métodos:** Estudo prospectivo de pacientes incidentes em transplante renal. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: Grupo controle de orientações usuais da equipe médica e grupo intervenção de orientações usuais somadas à educação complementar (orientações sobre a importância dos imunossupressores e modificações comportamentais com duração de 30 minutos). A adesão foi avaliada pelo questionário de adesão ITAS ao fim de três meses. Foram avaliadas a função renal aos 3, 6 e 12 meses e a incidência de rejeição. **Resultados:** A não adesão foi de 46,4% no grupo controle e 14,5% no grupo de tratamento ($p=0,001$). O razão de chance para não adesão foi 2,59 (IC: 1,38 – 4,88) vezes maior no grupo controle. A análise multivariada mostrou que pertencer ao grupo controle aumentou o risco de não adesão em 5,84 vezes (IC: 1,8 – 18,8, $p=0,003$). Não houve diferenças na função renal e nas taxas de rejeição entre os grupos. **Conclusão:** A não adesão é elevada nos três primeiros meses do transplante. A estratégia comportamental e educativa objetivando maior esclarecimento da importância do uso dos imunossupressores aumentou significativamente à adesão a terapia imunossupressora.

Keywords: transplante renal; adesão a medicação; imunossupressão.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é a melhor opção de tratamento da Insuficiência Renal Crônica Terminal (IRCT), promovendo melhor qualidade de vida (GRIVA K et al 2002; REIMER et al 2006, SHERESTH, et al 2008), maior reabilitação profissional (LOBO & BELLO 2007), menor custo e maior sobrevida do paciente (IANHEZ 1996; ONISCUNU et al 2005, MOLINA et al 2005, CUNHA et al 2007, PINSKY, et al 2009), quando comparado ao tratamento dialítico.

A sobrevida após um ano do paciente e do enxerto nas últimas décadas tem aumentado significativamente (MATAS, 2007) devido aos avanços no manejo imunológico com a introdução de novas drogas imunossupressoras e do aprimoramento das técnicas cirúrgicas (SALA, 2005), entretanto, não houve melhora nos resultados em longo prazo, sendo a não adesão uma das causas apontadas para a perda tardia do enxerto (MATAS 2007).

A adesão ao tratamento pode ser definida como o empenho pela qual se cumpre a recomendação médica ao seguir uma dieta, modificar um estilo de vida ou tomar uma medicação (WHO, 2003). Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO 2003) a não aderência ao tratamento medicamentoso em pacientes portadores de doenças crônicas pode ocorrer em até 50% dos casos.

Os receptores de transplante de órgãos sólidos apresentam elevada incidência de não adesão medicamentosa sendo que dentre eles os transplantados renais são os que apresentam os maiores índices variando entre 15 e 55% (BUTLER et al 2004, DENHAERYNCK et al 2005, De GEEST et al 2005, DEW et al 2007, GORDON et al 2007, O'GRADY et al 2010).

A não aderência medicamentosa não é um fato previsível, não tem uma razão identificável e embora possa ocorrer em qualquer momento pós-transplante, sua frequência aumenta com o passar dos anos (SCHWEITZER et al 1990, MATAS 2007). Na experiência da Universidade de Minnesota os receptores com diminuição de adesão nos primeiros três meses pós-transplante tiveram aumento dos episódios de rejeição aguda, perda do enxerto e óbito (MATAS 2007). Estima-se que a não aderência se associa com 15 a 60% das rejeições agudas tardias e com 5 a 36% das perdas dos enxertos (BUTLER et al 2004, DENHAERYNCK K et al 2005; DE GEEST et al 2005).

Como estratégias para atingir resultados satisfatórios recomendam-se intervenções com equipe interdisciplinar contemplando três categorias: aspectos educacionais ou cognitivos, comportamentais ou de aconselhamento e psicológicos ou afetivos (DE BLESER et al 2009). A estratégia comportamental envolve uma maior interação entre o paciente e o profissional de saúde visando uma participação ativa do paciente no seu tratamento. Em estudo prospectivo randomizado onde esta estratégia foi aplicada houve significativa melhora da adesão no grupo de tratamento (Chisholm-Burns ,, 2013). Existem poucos trabalhos prospectivos na literatura de intervenção visando à redução da não adesão (De Blesser 2009, Chisholm 2001, DE Geest 2006, Hardstaff 2003, Russell 2001), assim pretendemos avaliar o impacto que um maior grau de informação a respeito da importância da medicação imunossupressora (estratégia educacional/comportamental) possa levar na adesão numa uma população de transplantados renais no período inicial dos três primeiros meses de transplante.

OBJETIVO

PRIMÁRIO

Avaliar o impacto da estratégia educacional e comportamental (educação complementar) na adesão em pacientes transplantados renais após 3 meses.

SECUNDÁRIOS

- Avaliar o impacto da educação complementar na função renal aos três, seis e 12 meses após o transplante renal;
- Avaliar o impacto da educação complementar na incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia ao fim de 12 meses;
- Avaliar o impacto da educação complementar na variação dos níveis séricos dos imunossupressores aos três meses após o transplante renal.
- Avaliar se a não adesão é frequente nos três primeiros meses de transplante renal

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

Estudo prospectivo randomizado de pacientes incidentes em transplante renal na Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” (UNESP), Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, no período de março de 2011 a dezembro de 2012.

A randomização foi gerada por um programa de computador disponível em www.randomization.com. e foi realizada 1:1 por meio da abertura de envelopes lacrados numerados seqüencialmente.

Participantes do Estudo

Os participantes do estudo foram então divididos em dois grupos: grupo Controle e grupo educação Complementar (tratamento).

Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 21 anos concordantes em participar do estudo, que tivessem capacidade cognitiva de entender o questionário de adesão e incidentes no primeiro retorno ambulatorial após a alta hospitalar. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética local sob o número 3817/2011.

Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado tomando-se por base uma frequência média de não adesão no pós-transplante de 28% e supondo uma redução de 20% da não adesão no grupo de tratamento com a intervenção comportamental. Considerando um erro beta de 20% e alfa de 5% calculamos uma amostra total de 108 pacientes (Pocock SJ, 1983).

Intervenção

Os pacientes do Grupo Controle durante sua primeira avaliação em ambulatório após a alta hospitalar receberam orientações usuais da equipe médica de transplante sobre o uso de drogas imunossupressoras e em cada consulta do pós-transplante sem qualquer intervenção ou mudança da rotina do serviço de pós-transplante.

Os pacientes do Grupo educação Complementar (tratamento) durante sua primeira avaliação em ambulatório após a alta hospitalar, receberam as orientações dadas pela equipe de transplante igual ao grupo controle, e a seguir, a educação complementar. Esta abordagem comportamental foi realizada por um único profissional da área da saúde, uma enfermeira, com conhecimento em transplante renal. A avaliação complementar foi realizada pelo período dos três meses em todas as consultas ambulatoriais após a consulta médica de rotina com aproximadamente 10 intervenções.

Esta estratégia teve como objetivo intervir no conhecimento dos pacientes sobre o uso correto das drogas imunossupressoras e tornar o paciente apto a dar continuidade ao seu tratamento durante sua rotina diária. Constava de uma abordagem educacional com explicações sobre a importância das drogas imunossupressoras e de uma abordagem comportamental. Assim a educação complementar era iniciada com uma conversa informal utilizando-se de vocabulário simples e com duração média de trinta minutos. Foram abordados itens de educação/intervenção e abordagens comportamentais sugeridos por Morrissey et al

(2007) e Pinheiro et al (2012) como detalhado à seguir:

- (1) Assegurar que os pacientes conheçam seus medicamentos, por meio de dosagem, nome e razão da prescrição. Estes pontos foram reforçados durante todas as consultas;
- (2) Informar sobre os possíveis efeitos adversos das drogas;
- (3) Fornecer instruções escritas além da prescrição média sobre cada mudança na dosagem dos medicamentos ou de sua frequência;
- (4) Desenvolver o entendimento de que o paciente precisa tomar os imunossupressores mesmo que o órgão transplantado esteja com boa função. Assim verificamos se o paciente conhecia o termo rejeição e esclarecíamos que grande parte dos pacientes (até 50%) perde o enxerto por não tomarem suas medicações imunossupressoras adequadamente. Explicávamos por meio de desenhos impressos (ANEXO I e II) como poderia ocorrer a rejeição;
- (5) Estimular que o paciente fale sobre problemas ocorridos em cada visita clínica e atender aos interesses específicos de cada paciente;
- (6) Monitorar o cumprimento da realização dos exames laboratoriais, consultas clínicas e fornecimento da medicação;
- (7) Usar uma abordagem de não julgamento para a discussão de aderência;
- (8) Integrar a tomada da medicação com a rotina diária;
- (9) Introdução de lembretes como alarmes ou alertas digitais;
- (10) Tentativa de produzir um comportamento proativo do paciente em relação a seu tratamento.

Dados demográficos e clínicos

Os dados demográficos coletados foram idade, sexo, escolaridade, tipo de doador (vivo ou falecido), tipo de diálise prévia o transplante, tempo em diálise prévia ao transplante; doença de base, painel de reatividade contra anticorpos HLA classe I (painel), número de incompatibilidades ao sistema HLA (mismatches), retardo de função do enxerto, rejeição aguda comprovada por biópsia, tipo de terapia de indução (basiliximab ou timoglobulina) e terapia imunossupressora de manutenção. A classe econômica foi avaliada pelo questionário de Critério de Classificação Econômica Brasil. Este questionário divide as classes econômicas em sete sendo classificado como: Classe E, menor poder de compra e a Classe A, maior poder de compra (ANEXO IV).

Medidas de Desfecho

Ao término de três meses, os dois grupos responderam o questionário específico para mensurar a adesão ao uso das drogas imunossupressoras aplicados individualmente pelo pesquisador (Immunosuppressant Therapy Adherence Scale - ITAS) (ANEXO III). O ITAS é um instrumento que foi desenvolvido especificamente para avaliar a aderência do paciente à terapia imunossupressora após o transplante de órgão sólido (CHISHOLM-BURNS, M.A, et AL). Este questionário consta de quatro perguntas objetivas:

1) Qual a frequência que você se esqueceu de tomar suas medicações imunossupressoras;

2) Com que frequência você foi negligente com suas medicações imunossupressoras;

3) Com que frequência você deixou de tomar suas medicações imunossupressoras devido a se sentir mal;

4) Com que frequência você deixou de tomar suas medicações imunossupressoras por qualquer outra razão.

As opções de respostas foram:

A = 0% do tempo ou 3 pontos;

B = 1 – 20 % do tempo ou 2 pontos;

C = 21 – 50% do tempo ou 1 ponto;

D = maior que 50% do tempo ou 0 pontos.

Assim uma maior pontuação está associada a melhor aderência e menor pontuação a pior aderência. Cada questão pontua de zero a 3 pontos sendo zero a pior adesão e 3 a melhor adesão. O somatório total das quatro questões (ITAS total) varia de 0 a 12 pontos sendo zero a pior adesão e 12 a melhor adesão. A definição de não adesão neste trabalho foi qualquer pontuação inferior a 12.

Adicionalmente foi avaliada a adesão por um método que combina três instrumentos - triangulação (SABATÉ 2003, Schafer-Keller 2008, OSTERBERG 2005). Para o cálculo deste método foram somados três quesitos: o questionário de adesão, a variação no nível sérico dos imunossupressores e a opinião da equipe de saúde. Na construção do modelo foi somado a não adesão do ITAS (0=aderente e 1 ponto=não aderente), a dosagem sérica média de imunossupressor (0 para nível sérico adequado e 1 para nível sérico não adequado ou fora da faixa de referência) e a opinião da equipe de saúde (0 para aderente e 1 para não aderente). Dessa forma obtemos uma

somatória de 0 a 3 pontos onde zero é o mais aderente e 3 o menos aderente.

A função renal e as dosagens sanguíneas das drogas imunossupressoras foram avaliadas em cada consulta ambulatorial até os três meses. Comparou-se a média dos resultados das dosagens séricas de tacrolimus, da creatinina e do clearance de creatinina em todos os retornos até os três meses após transplante. A função renal também foi avaliada ao fim de 6 meses e 1 ano. A incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia foi avaliada no período de 12 meses.

O Clearance de Creatinina foi estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault e corrigido pela superfície corpórea para $1,73\text{m}^2$. As dosagens séricas dos imunossupressores foram dosadas pela manhã antes da próxima tomada da medicação.

Análise Estatística

Para a análise estatística das variáveis contínuas foi utilizado o test t para as variáveis com distribuição paramétrica e o teste de Mann-Whitney para as com distribuição não paramétrica. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriados. Para análise multivariada foi utilizado a regressão logística binária considerando risco para não adesão e corrigidas para escolaridade, classe social, idade, sexo, tipo de doador, tipo de diálise, tempo em diálise e grupo (controle ou tratamento). O nível de significância de $p < 0,05$. O software utilizado foi o SPSS versão 13.

RESULTADOS

No período de março de 2011 a dezembro de 2012 foram transplantados 152 pacientes, dos quais foram incluídos 111. Foram excluídos: 20 pacientes por critério de exclusão (menores de 21), 12 óbitos após o transplante, 5 perdas de enxertos e 4 pacientes por falha de alocação.

Assim foram avaliados um total de 111 pacientes incidentes de forma consecutiva sendo 56 no grupo controle e 55 no grupo de tratamento. Os resultados mostraram que na maioria das características demográficas e clínicas, as duas populações foram homogêneas quanto a escolaridade e classe social. Analfabetos e com escolaridade primária completa ou incompleta somavam 48% no grupo controle e 40% no grupo de tratamento. A classe social predominante foi a C com 53,6% no grupo controle e 50,9% no grupo tratamento. A idade média nos grupos foi respectivamente no controle e tratamento: $(49,2 \pm 12,1$ e $46 \pm 14,1$ anos, $p > 0,05$). O sexo predominante foi o masculino em 62,5% no grupo controle e 56,4% no grupo de tratamento. A modalidade de diálise prévia ao transplante predominante foi a hemodiálise em 91,1% no grupo controle e 87,3% no grupo de tratamento, $p > 0,005$. Quanto a doença de base houve uma maior percentagem de glomerulonefrite crônica no grupo de tratamento (23,6%) em comparação ao controle (3,6%), $p = 0,019$. O tempo em diálise prévio ao transplante também foi menor no grupo de tratamento em relação ao grupo controle respectivamente $(25,1 \pm 18,2$ x $41,79 \pm 31,4$ meses, $p = 0,007$). Observamos uma maior percentagem ($p = 0,017$) de doadores falecidos no grupo controle (82,1%) em relação ao grupo de tratamento (61,8%). Quanto ao painel de reatividade de anticorpos e número de mismatches não houve diferenças entre os grupos. A percentagem de

rejeição aguda foi de 14,3% no grupo controle e 16,4% no grupo de tratamento, $p=NS$. A maioria dos pacientes foi induzida com basiliximab sem diferenças entre os grupos. A percentagem de indução com timoglobulina foi de 10,7% no grupo controle e 14,5% no grupo de tratamento (tabela 1). Quanto a imunossupressão de manutenção a maioria dos pacientes estava em uso da combinação de tacrolimus, micofenolato sódico e prednisona em ambos os grupos.

Tabela 01. Características demográficas e clínicas da população em estudo pré-randomização e evolução em 12 meses nos grupos controle e tratamento.

		Controle (n=56)	Tratamento (n=55)	p
Escolaridade	Analfabeto + Primário	48,2%	40%	0,52+
	Ginásio	25%	20%	
	Médio	21,4%	30,9%	
	Superior	5,4%	9,1%	
Classe Social	D+E	21,4%	16,4%	0,61+
	C	53,6%	50,9%	
	A+B	25%	32,7%	
Idade (anos)		49,29±12,1	46±14,1	0,19#
Sexo Masculino		62,5%	56,4%	0,50+
Raça Não Branca		32,1%	25,5%	0,43+
Tipo Diálise	Hemodiálise	91,1%	87,3%	0,46+
	Diálise peritoneal	7,1%	5,5%	
	Conservador	1,8%	7,3%	
Tempo em Diálise (meses)		41,79±31,4	25,1±18,2	0,007*
Doença de Base	HAS	28,6%	18,2%	0,019+
	Diabetes	21,4%	25,5%	
	GNC	3,6%	23,6%	
	Indeterminada	25,0%	21,8%	
	Outras	21,4%	10,9%	
Painel Reatividade (%)		8,35±21,3	9,66±22,3	0,98*
Doador Falecido		82,1%	61,8%	0,017+
Mismatches (n)		2,84±1,5	2,96±1,7	0,64*
Tacrolimus		94,6%	92,7%	0,67+
Ciclosporina		0%	1,8%	0,31+
Micofenolato		80,4%	81,8%	0,84+
Azatioprina		21,4%	16,4%	0,49+
Prednisona		100%	100%	1+
Indução	Nada	7,1%	20,0%	0,09+
	Basiliximab	82,1%	65,5%	
	Timoglobulina	10,7%	14,5%	
Retardo Função	Enxerto	46,4%	41,8%	0,65+
Evolução em 12 meses				
Rejeição Aguda	(até 1 ano)	14,3%	16,4%	0,76+
Perda Enxerto	(até 1 ano)	7,1%	1,8%	0,17+
Óbito	(até 1 ano)	1,8%	1,8%	1+

+Teste do qui-quadrado; # Teste t de student; * Teste de Mann-Whitney

Quanto aos resultados do questionário de adesão ITAS a análise mostrou que para a primeira questão houve melhor adesão no grupo de tratamento em relação ao controle com média de 3 ± 0 pontos no grupo tratamento e $2,79 \pm 0,5$ pontos no grupo controle, $p=0,002$. A segunda questão mostrou média de $2,82 \pm 0,5$ pontos no grupo tratamento e $2,54 \pm 0,6$ pontos no grupo controle, $p=0,007$. A terceira questão mostrou média de 3 ± 0 pontos no grupo tratamento e 3 ± 0 pontos no grupo controle, $p=NS$. A quarta questão mostrou média de 3 ± 0 pontos no grupo de tratamento e $2,89 \pm 0,3$ pontos no grupo controle, $p=0,013$ (tabela 2, gráfico 1).

Tabela 02. Resultados do questionário de adesão (ITAS) e triangulação nos grupos controle e tratamento.

	Controle (n=56)	Tratamento (n=55)	p
ITAS Questão 01 Qual a frequência que você se esqueceu de tomar suas medicações imunossupressoras	$2,79 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,0$	0,002*
ITAS Questão 02 Com que frequência você foi negligente com suas medicações imunossupressoras	$2,54 \pm 0,6$	$2,82 \pm 0,5$	0,007*
ITAS Questão 03 Com que frequência você deixou de tomar suas medicações imunossupressoras devido a se sentir mal	$3 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,0$	1,0*
ITAS Questão 04 Com que frequência você deixou de tomar suas medicações imunossupressoras por qualquer razão	$2,89 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,0$	0,013*
Adesão (Total ITAS)	$11,2 \pm 1,0$	$11,82 \pm 0,5$	0,001*
Não Adesão (%)	46,4%	14,5%	0,001+
Triangulação	$1,43 \pm 0,8$	$1,07 \pm 0,8$	0,031*

+Teste do qui-quadrado; * Teste de Mann-Whitney

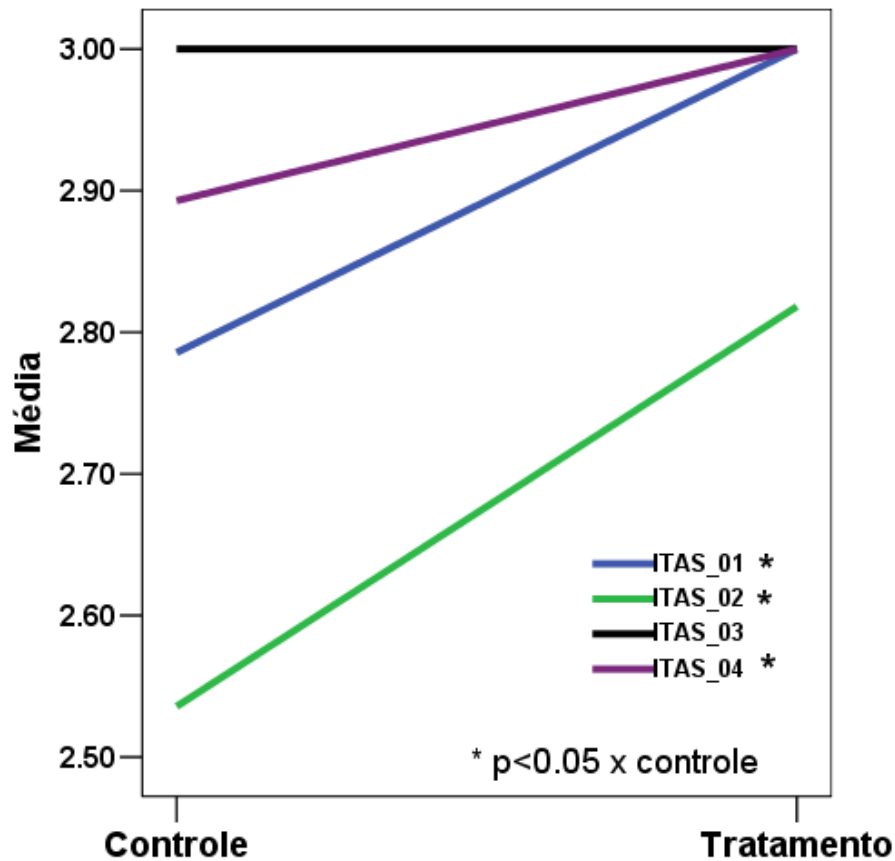
Questões ITAS variam de 0-3 pontos. Zero pior adesão e 3 melhor adesão

ITAS Total varia de 0 – 12. Zero pior adesão e 12 melhor adesão.

Triangulação (somatório não adesão ITAS, dosagem do imunossupressor e opinião)

médica). Zero melhor adesão e 3 pior adesão.

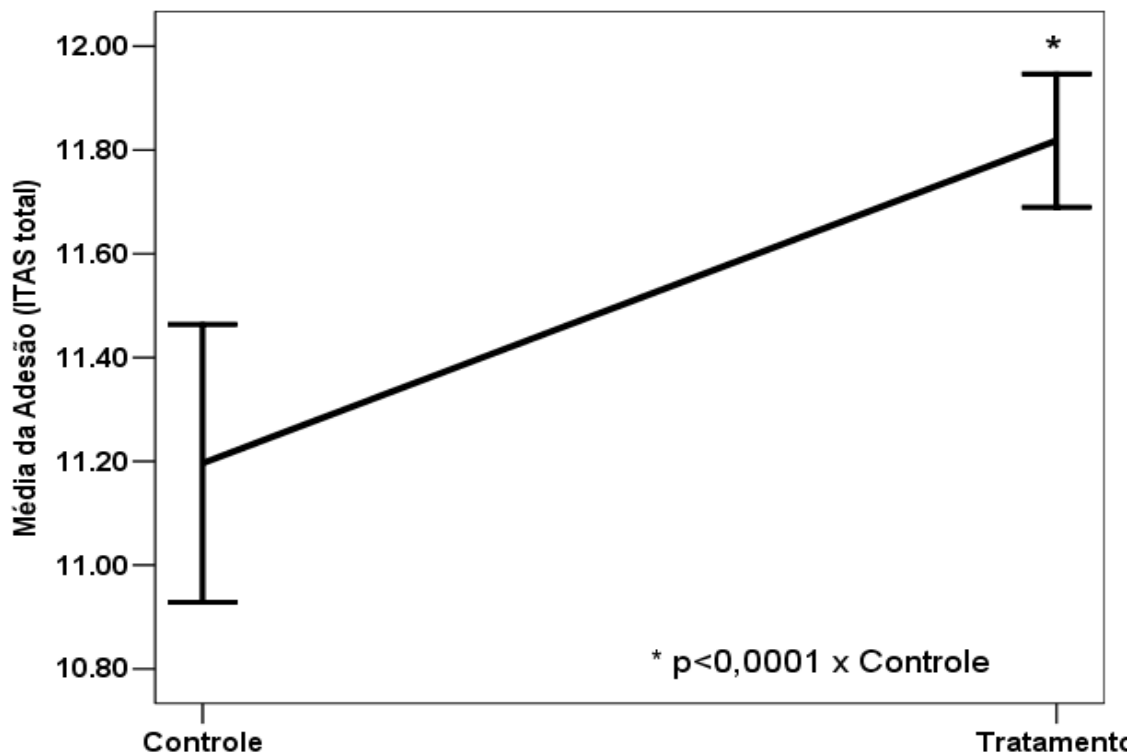
Figura 01. Média de pontos no questionário de adesão ITAS ao fim de 3 meses de estudo nos grupos controle e tratamento (questões do ITAS de 01 a 04).



Questões ITAS de 1 a 4 variam de 0-3 pontos. Zero pior adesão e 3 melhor adesão

Quanto a adesão total (somatório das quatro questões do ITAS) houve melhor adesão no grupo tratamento em relação ao controle. O grupo de tratamento teve média de $11,82 \pm 0,5$ pontos comparados a $11,2 \pm 1$ pontos no grupo de controle, $p=0,001$ (tabela 02, figura 02).

Figura 02. Média de pontos no questionário de adesão ITAS total (somatória das quatro questões) o fim de 3 meses de estudo nos grupos controle e tratamento.



ITAS Total varia de 0 – 12. Zero pior adesão e 12 melhor adesão.

Considerando a não adesão como qualquer pontuação no questionário ITAS temos uma percentagem de não adesão significativamente maior no grupo controle em relação ao tratamento. A não adesão foi de 46,4% no grupo controle e 14,5% no grupo de tratamento, $p=0,001$ (tabela 2). O risco relativo para não adesão foi 2,59 [IC: 1,38 – 4,88] vezes maior no grupo controle. A análise multivariada de regressão logística binária para avaliar o risco de não adesão mostrou que pertencer ao grupo controle teve um OR de 5,84 pra não adesão (IC: 1,8 – 18,8, $p=0,003$).

Para o método da triangulação (somatório de não adesão do ITAS, nível do

imunossupressor e opinião médica) a variação foi de 0 a 3 sendo zero o menos aderente e 3 a pior aderência. Obtivemos uma maior pontuação no grupo de controle com $1,43 \pm 0,8$ comparado a $1,07 \pm 0,8$ no grupo de tratamento, $p=0,031$ indicando melhor adesão no grupo tratamento (tabela 2).

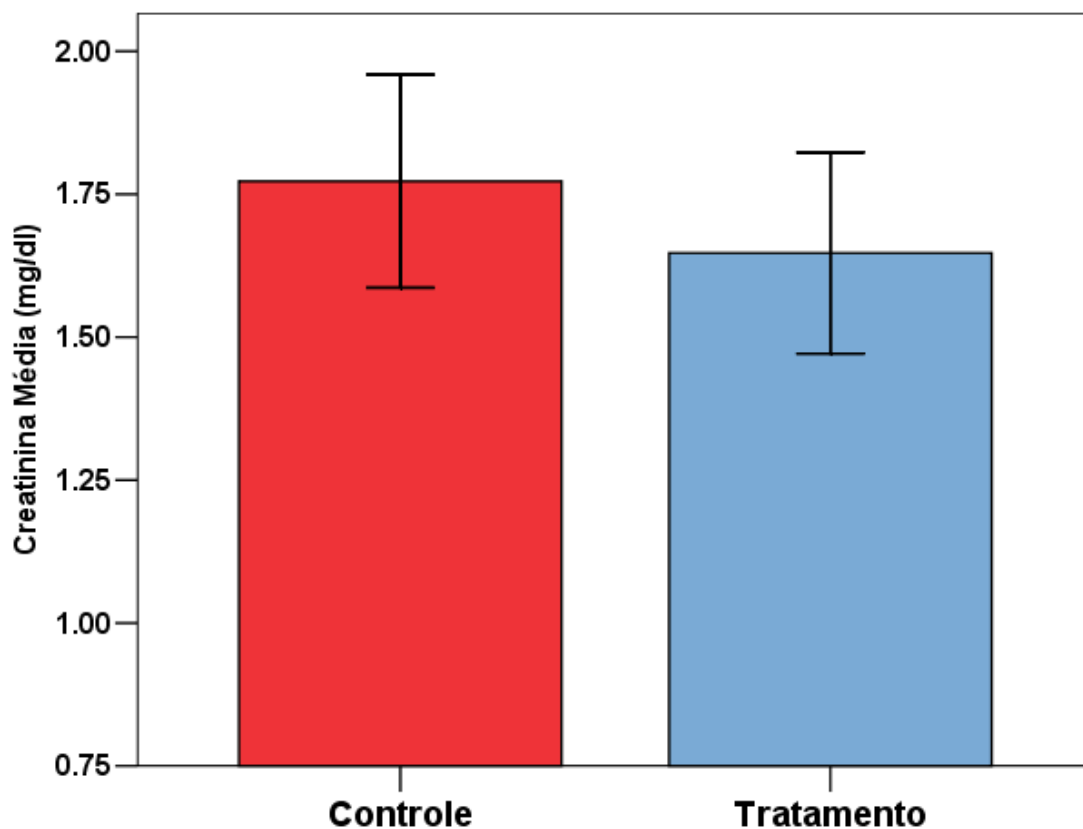
A creatinina média ao fim de 3 meses não foi diferente entre os grupos com valores respectivamente para os grupos controle e tratamento: $1,77 \pm 0,7 \text{ mg/dl}$ e $1,65 \pm 0,6 \text{ mg/dl}$, $p=0,32$ (tabela 3, figura 3).

Tabela 03. Resultados da função renal e nível sérico de tacrolimus nos grupos controle e tratamento.

	Controle (n=56)	Tratamento (n=55)	p
Função Renal			
Creatinina Média 3 meses (mg/dl)	$1,77 \pm 0,7$	$1,65 \pm 0,6$	0,32#
Clearance de creatinina médio (ml/min)	$56,5 \pm 20,9$	$61,8 \pm 24,1$	0,49#
Creatinina Média 6 meses (mg/dl)	$1,64 \pm 0,67$	$1,60 \pm 0,65$	0,72#
Clcreatinina 6 meses (ml/min)	$55,5 \pm 20,8$	$60,1 \pm 22,5$	0,38#
Creatinina Média 12 meses (mg/dl)	$1,74 \pm 1,01$	$1,51 \pm 0,52$	0,13#
Clcreatinina 12 meses (ml/min)	$55,2 \pm 23,8$	$61,3 \pm 21,2$	0,46#
Imunossupressores			
Tacrolimus Médio (ng/dl)	$8,78 \pm 1,8$	$8,74 \pm 1,56$	0,93#

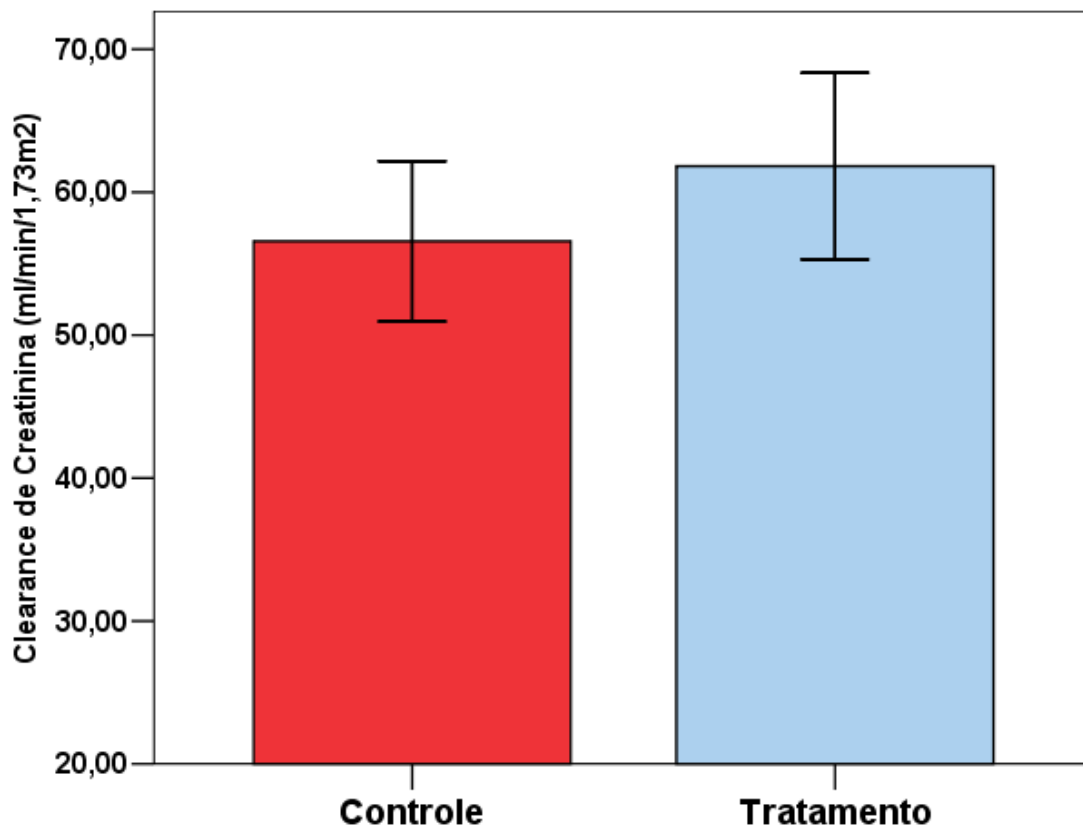
Teste t de student;

Figura 03. Creatinina média (mg/dl) ao longo de 3 meses de estudo nos grupos controle e tratamento.



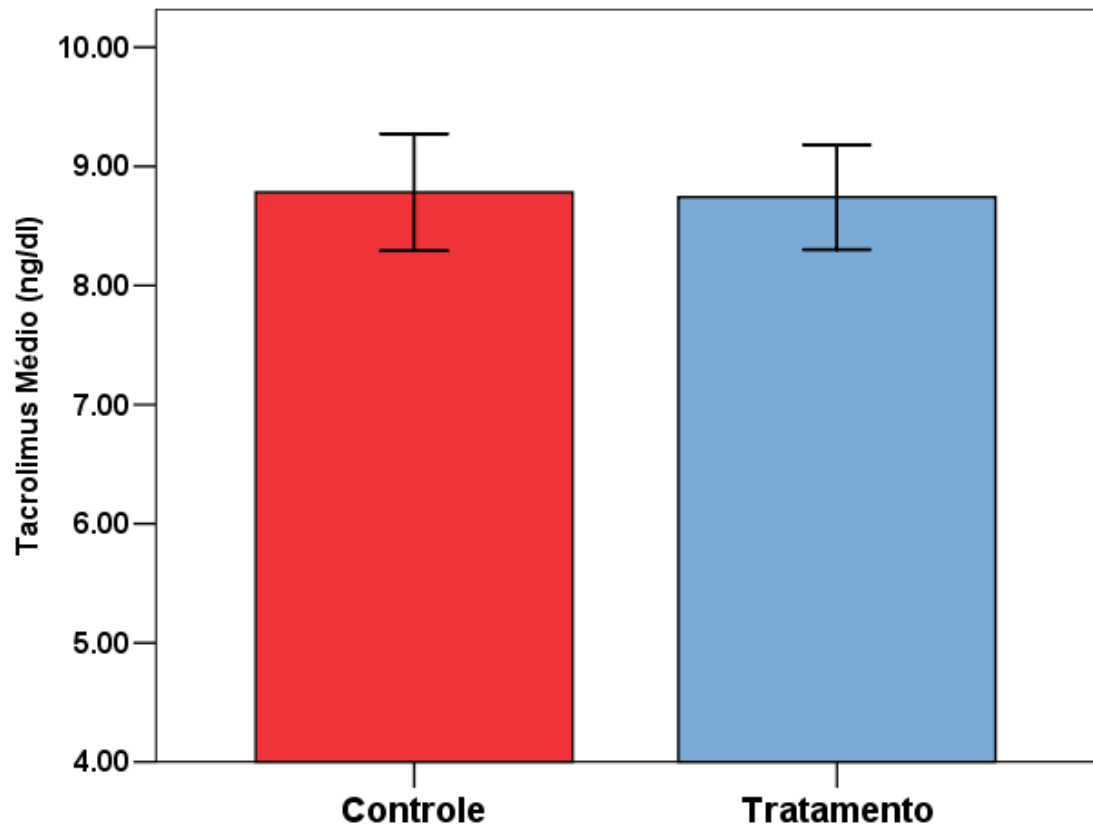
O clearance de creatinina médio ao fim de 3 meses não foi diferente entre os grupos com valores respectivamente para os grupos controle e tratamento (tabela 3, figura 4). Os dados de função renal ao fim de 6 meses mostraram um Clcreatinina de $55,5 \pm 2,8$ ml/min no grupo controle e $60,1 \pm 22,5$ no grupo de tratamento, $p=NS$. Os dados ao fim de 12 meses mostram um Clcreatinina de $55,2 \pm 23,8$ ml/min no grupo de tratamento e $61,3 \pm 21,2$ ml/min no grupo controle (tabela 03).

Figura 04. Clearance de Creatinina médio (ml/min/1,73m²) ao longo de 3 meses de estudo nos grupos controle e tratamento.



A medida da dosagem sérica do nível de tacrolimus ao longo dos 3 meses de seguimento não foi diferente entre os grupos com valores respectivamente para os grupos controle e tratamento: $8,78 \pm 1,8 \text{ ng/dl}$ e $8,74 \pm 1,56 \text{ ng/dl}$, $p=0,93$ (tabela 3, figura 5).

Figura 05. Tacrolimus sérico médio (ng/dl) ao longo de 3 meses de estudo nos grupos controle e tratamento.



DISCUSSÃO

A não adesão a terapia imunossupressora após o transplante é elevada com incidência variando de 15 a 55% (BUTLER et al 2004, DENHAERYNCK et al 2005, De GEEST et al 2005, DEW et al 2007, GORDON, et al, 2007, O'GRADY et al 2010). No presente estudo encontramos uma taxa de não adesão que variou de 14,5% no grupo de tratamento até 46,4% no grupo controle. Para avaliar a não adesão é discutida na literatura sobre qual o melhor instrumento sendo que os questionários são boas opções para avaliar a adesão. Dobbels e colaboradores avaliaram por intermédio de metaanálise vários questionários que foram utilizados como ferramentas para detecção da não aderência medicamentosa em pacientes crônicos e concluíram que na população de transplantados questionários específicos são mais adequados (DOBBELS et al 2010). Recentemente Chisholm e colaboradores desenvolveram e validaram um questionário utilizado como instrumento para mensurar a aderência à terapia imunossupressora conhecido como ITAS (Immunosuppressant Therapy Adherence Scale), (CHISHOLM-BURNS, M.A, SPIVEY, C.A, WILKS, S.E.2010, CHISHOLM et al 2005). Este foi o questionário adotado para avaliar a adesão à imunossupressão no presente estudo. A combinação de vários métodos para mensurar a não adesão é considerada mais acurada (SABATÉ 2003, Schafer-Keller 2008, OSTERBERG 2005), assim, foi incluída uma medida de adesão composta (triangulação) que consta do somatório de três variáveis: o questionário, a opinião da equipe de saúde e a variação no nível sérico dos imunossupressores. Os resultados da triangulação no presente estudo apontaram para os mesmos resultados obtidos com o questionário ITAS mostrando concordâncias nas medidas de desfecho.

Existe um intenso debate sobre como aumentar a adesão à terapia imunossupressora. Sabemos que manter uma boa relação médico paciente, programas de orientação e educação bem como reconhecer as dificuldades individuais dos pacientes parece ter impacto na redução da não adesão (SILVA et al, 2009).

Assim, sabendo que a não adesão é elevada no pós-transplante e que a desinformação pode contribuir de forma significativa neste processo planejamos uma intervenção na qual o esclarecimento foi adicionado às consultas do pós-transplante. Nesta intervenção de trinta minutos as informações sobre a posologia e a importância do medicamento foram debatidas junto com uma mudança de comportamento buscando uma atitude proativa do paciente em relação a seu tratamento. O período inicial dos três meses para a intervenção foi estabelecido por ser um período crítico, de transição, mudanças e adaptações, do qual o paciente deixa de fazer diálise e passa a ter uma nova rotina. É no período inicial do pós-transplante que surgem as maiores dúvidas sobre o uso das medicações, dietas e efeitos colaterais, sendo este um período ideal para esclarecer dúvidas e fixar a tomada da medicação imunossupressora. Trabalhos da literatura citam nesta fase diminuição da adesão com aumento significativo do índice de rejeição aguda e de perda do enxerto (Tielen MJ, Nevis TE).

Observamos que no grupo de tratamento obtivemos uma redução significativa da não adesão avaliada pelo questionário ITAS e pelo método da triangulação. Houve, no entanto, um pequeno desbalanço na randomização de tal forma que no grupo de tratamento houve um maior predomínio de doadores vivos e menor tempo de diálise pré-transplante. Estas características, no entanto, não favorecem o grupo de tratamento já que estão associadas a maior risco de não adesão (GOLDFARB-RUMYANTZEV, A.S).

Fatores clássicos associados a não adesão são a idade do paciente, gênero feminino, a raça negra, o nível sócio econômico baixo, ausência de suporte social e receptores de doadores vivos (CHAPMAN 2000, BUNZEL & LAEDERACH-HOFMANN 2000, CHISHOLM et al 2007, SILVA et al 2009, CHISHOLM et al 2010). O baixo nível sócio econômico e ausência de suporte social podem ser modificados com intervenções educacionais e comportamentais que parecem ter efeitos na redução da não adesão (Bleser 2009; Morissey, 2007). No presente trabalho apontamos como um fator significativo já que o grupo sem educação complementar apresentou um risco mais elevado de não adesão e este efeito se mostrou independente na análise multivariada. Assim uma medida simples e de baixo custo contribuiu de forma tão importante na adesão neste período inicial de 3 meses visto que as demais variáveis apontadas (tipo de doador, gênero, raça e nível sócio econômico) não podem ser modificadas.

A estratégia que foi abordada no presente trabalho é um misto de abordagem comportamental e educacional com informações a respeito da medicação e tentativas de educação sobre a importância da imunossupressão. Estas medidas educacionais e comportamentais mostraram-se efetivas em recente metaanálise de estudos sobre não aderência principalmente quando as estratégias são combinadas (LOW JK, 2014). De forma semelhante, um estudo recente com desenho prospectivo controlado randomizado utilizando as medidas comportamentais cognitivas como intervenção apontou para a redução da não adesão. As medidas comportamentais tinham duração média de 20 a 30 minutos e foram feitas através do contato telefônico do farmacêutico com o paciente transplantado (Chisholm-Burns, MA, 2013). A conclusão foi que medidas comportamentais podem ser facilmente empregadas na prática

clínica, não requerem muita experiência e não são custosas, porém apresentam ótimos resultados na redução da não adesão. De Geest e colaboradores, utilizando as estratégias comportamentais em estudo de intervenção num grupo de pacientes não aderentes mostrou que a intervenção resultou em redução significativa da não adesão. A intervenção constou de uma visita domiciliar e três contatos telefônicos e a adesão foi aferida por monitorização eletrônica (De Geest S, 2006). Outra abordagem testada em estudo prospectivo foi o auto-aperfeiçoamento que se mostrou efetivo na redução não adesão. A intervenção de 6 meses consistia em envolver o paciente e o enfermeiro na identificação das rotinas e possíveis soluções para aumentar a efetividade em seguir a prescrição das medicações (Russell C 2011).

Combinar várias estratégias facilita o acesso ao paciente e seus familiares. Assim uma combinação de educação, intervenções no comportamento e apoio social fornece melhores resultados (CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2009). Cabe ao profissional de saúde, inserido nos centros transplantadores, influenciar positivamente a adesão, pois, no momento em que consegue atingir o universo cultural do paciente, estabelecendo comunicação, e relacionamento efetivo, pode desenvolver estratégias individualizadas para prevenir a não adesão (SCHEFER-KELLER et al 2008).

No presente estudo, também tentamos avaliar o impacto da adesão na função do enxerto no curto prazo. O uso correto e sistemático das drogas imunossupressoras é essencial para o sucesso do transplante renal promovendo maior sobrevida do enxerto (BUNZEL ,B.& HOFMANN, 2000, SILVA et al 2009). Assim avaliamos o efeito da não adesão na função renal ao fim de 3, 6 e 12 meses após o transplante. Não houve diferenças na função renal medidas pelo Clearance de creatinina entre os grupos nos períodos estudados. Também não observamos diferenças quanto à incidência de

rejeição aguda. Diferente deste estudo, Tielen e colaboradores, encontraram pior sobrevida do enxerto ao fim de 2 anos no grupo de menor adesão nos primeiros meses do transplante (Tielen MJ, 2014).

CONCLUSÃO

A não adesão é freqüente nos três primeiros meses de transplante renal. A estratégia comportamental e educativa objetivando maior esclarecimento da importância do uso dos imunossupressores aumentou significativamente à adesão a terapia imunossupressora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUNZEL, B.;HOFMANN, K.L. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. **Transplantation**, v.70, n.5, p.711-716 ,2000.

BUTLER,J.A.;RODERICK P. ;MULLE,M. MASSON, J.C ;.PREVELER R.C. Frequency and impact of non-adherence to immunosuppressants at renal transplantation : a systematic review. **Transplantation**, v.77, n.5,p. 769-776, 2004.

BUTLER,J.A.;PEVELER R.C. ; RODERICK, P. ; HORNE, R.; MASON, J.C. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: Comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. **Transplantation**, v. 77, n.5, p. 786–789, 2004.

BUTKUS, D.E.; MEYDRECH, E.F.; RAJU, S.S. Racial differences in the survival of cadaveric renal allografts. Overriding effects of HLA matching and socioeconomic factors. **N Engl J Med** , v.327, p. 840–845, 1992.

CAR,J.; GUROL-URGanci, I.; DE JONHG, T.; VODOPIVER-JAMSEK,V.: ATUN, R. Mobile phone messaging reminders for attendance at healthcare appointments. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 7.Art .№ .: CD 007458, 2012.

CARIAS, C.M.; VIEIRA, F.S.; GIORDANO, C.V.; ZUCCHI, P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of health. **Revista de Saúde Pública**,Apr, v. 45, n. 2, p.233-240,2011.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY. Chapter 11: Preventing detection, and treating nonadherence. **American Journal of Transplantation** , v.9,n.3,2009.

CHAPMAN, J.R. Complice: the patient, the doctor, and the medication. **Transplantation**, v. 77, n.5, p. 782-786, 2004.

CHAU, I.; KORBSAVOLDELLI, V.; TRINQUART, ; et al. Knowledge of oral drug treatment in immunocompromised patients on hospital discharge. **Swiss Medical Weekly**, june, v 141, w.13204, 2011.

CHEN, K.H.; WENG,L.C.; LEE,S. Stress and stress-related factors of patients after renal transplantation in Taiwan: a cross-sectional study. **J.Clin Nurs** ,v.19,p. 2539-2547.

CHISHOLM, M.A.; MULLOY, L.L.,; Di PIRO J.T. Comparing renal transplant patientes adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. **Clinical Transplantation**, feb,v.19, n.1,p.77-82,2005.

CHISHOLM-BURNS, M.A.; SPIVEY, C.A.; WILKS, S.E.Social support and immunosuppressant therapy adherence among adult renal transplant recipients. **Clinical Transplantation**, v. 24, p. 312-320, 2010.

CHISHOLM-BURNS, M.A.; KWONG, W.J.; SPIVEY, C.A. Associations of characteristics of renal transplant recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. **Transplantation**,, v. 84, n. 9,p.1145-1150,2007.

CHISHOLM-BURNS, M.A.; SPIVEY, C.A.; REHFELD ,R.; ZAWAIDEH,M.; ROE, D.J. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. **Am J Transplant**, v. 9,n.11, p.2497–2504, 2009.

CHISHOLM-BURNS, M.A.; et al. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). **Patient Education and Counseling**, v.59,p. 13-20, 2005.

CHISHOLM-BURNS, M.A.; Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. . **Am J. Transplant** , set ,v.13, n.9,p.2364-237,2013.

CLAXTON, A.J.; CRAMER ,J.; PIERCE, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. **Clinical Therapeutics** , v.23, p. 1296–1310, 2001.

CLEEMPUT, I.; KESTELOOT, K.; VANRENTERGHEM,Y. DE GEEST, S.The economic implications of non-adherence after renal transplantation. **Pharmacoeconomics**, v. 22n.18, p. 1217–1234, 2004.

CONSTANTINER,M & CUKOR,D. Barriers to immunosuppressive medication adherence in high-risk adult renal transplant recipients. **Dial Transplant**, v. 40, p.60-66,2011

CUNHA, C.B., et al. Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. **Caderno de Saúde Pública**, v.23, n.4, 2007.

DE BLESER, L.; MATETESON ,M.; DOBBELS .F et al . Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. **Transplant Int**, v.22, n.8, p.780 - 797 ,2009.

DE GEEST, S.; VANHAECKE,J. Methodological issues in transplant compliance research. **Transplant Proc**, v.31, suppl. 4 A, p. 81S-83S , 1999.

DE GEEST, S.; DOBBELS,F. FLURI.C. Adherence to the therapeutic regimen in heart-lung transplant recipients. **Journal Cardiovasculare Nursing**, v. 20, n. 5, p. 88-89, 2005.

DE GEEST, S & SABATE, E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. **Eur J Cardiovasc Nurs**, v. 2, p. 323, 2003.

De GEEST, S.; SCHAFER-KELLER, P. DENHAERYNCK, K.; et al. Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): A pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimens. **Clin Transplant**, v. 20, n.3, p. 359–368, 2006.

DENHAERYNCK, K.; DOBBELS, F.; CLEEMPUT, I.; DESMYTTERE, A.; SCHAFER-KELLER, P.; et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. **Transpl Int**, v.18, n.10, p.1121-1133, 2005

DENHAERYNCK, K.; BURKHALTER, K.; SCHAFFER-KELLEY, P.; STEIGER, J.; BOCK, A. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. **Transpl Int**, v. 22, n.4, p. 441–446, 2009.

DENHAERYNCK, K.; STEIGER, J.; BOCK, A. BURKHALTER, K.; SCHAFFER-KELLEY, P.; KOFER, S. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. **Am J Transplant**, v. 7, n.1, p. 108–116, 2007.

DENHAERYNCK, K.; SCHAFFER-KELLEY, P.; YOUNG, J.; STEIGER, J.; BOCK, A. 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 Medical Research Methodology**, v. 8, n.5, 2008.

DEW, M.A.; DIMARTINI, A.F. The incidence of non-adherence after organ transplant ensuring that or at counting really count. **Liver Transplant**, v.12, n.12, p.1736-1740, 2006.

DEW, M.A.; DI MARTINI, A.F.; A.; et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. **Transplantation**, apr v.15:83, n. 7, p. 858-873, 2007.

DEW, M.A.; DABBS, A.D.; MYASKOVSKY, L.; SHYU, S.; SHELLMER, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. **Transplantation**, v. 88, n. 5, p. 736-46, 2009.

DOBBELS, F.; VANHAECKE, J.; DUPONT, L.; NEVENS, F.; VERLEDEN, G. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: An evidence base for pretransplant psychosocial screening. **Transplantation**, v. 87, n. 1497-1504, 2009.

DOBBELS, F.; RUPPAR, T.; DE GEEST, S.; DECORTE, A.; VAN DAMME-LOMBAERTS, R.; FINE, R.N. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients. A systematic review. **Pediatr Transplant**, aug, v. 14, n. 5, p. 603-613, 2010.

DOBBELS, F.; BERBEN, L.; DE GEEST, S.; et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. **Transplantation**, v. 90, n. 2, p. 205-219, 2010.

EVANS, R.W.; APPLGATE, W.H.; BRISCOE, D.M.; et al. Cost-related immunosuppressive medication nonadherence among kidney transplant recipients. **Clin J. Am. Soc. Nephrol**, dec, v. 5, n. 12, p. 2323-2328, 2010.

FALLON, M.; GOULD, D.; WAINWRIGHT, S.P. Stress and quality of life in the renal transplant patients: a preliminary investigation. **J Adv Nurs**, v. 25, p. 562-570, 1997.

FINE, R.N.; BECKER, Y.; DE GEEST, S.; EISEN, H.; ETTINGER, R.; et al. Nonadherence consensus conference summary report. **American Journal of Transplantation**, v. 9, n. 1, p. 35-41, 2009.

GHEIT, O.A.; EL SAADANY, A.S.; DONIA, S.A.A. et al. Compliance with recommended life style behaviors in kidney transplant recipients does it matter in donor kidney transplant? **Iranian Journal of Kidney Diseases**, oct, v. 2, n. 4, p. 218-226, 2008.

GREMIGNI, P.; BACCHI, F.; TURINI, C.; et al. Psychological factors associated with medication adherence following renal transplantation. **Clin Transplant**, v. 21, p. 710-715, 2007.

GOLDFARB-RUMYANTZEV, A.S.; WRIGHT, S.; RAGASA, R.; et al. Factors associated with nonadherence to medication in kidney transplant recipients. **Nephron Clin Pract**, v. 117, n. 1, p. 33-39, 2011.

GORDON, E.J.; PROHASKA ,T.R.; GALLANT, M.P.;SIMINOFF, L.A. Adherence to immunosuppression: a prospective diary study. **Transplant Proc**,v.39,n.10, p. 3081-3085,2007.

GORDON, E.J.;GALLANT, M.;SEHGAL< A.R.; CONTI, D.; SIMINOFF, A.A Medication-taking among adult renal transplant recipients: Barriers and strategies. **Transpl Int**, v.22, p. 534–545, 2009.

GRIVA, K; ZIEGELMANN,J.P.; THOMPSON,D.;JAYASENA,D.. et al .Quality of life and emotional responses in cadaver and living related renal transplant recipients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.17, p.2204-2211, 2002.

HANSEN,R.; SEIFELDIN,R.; NOE,L. Medication adherence in chronic disease: Issues in posttransplant immunosuppression. **Transplant Proc**,v.39,n.5,p.1287-1300,2007.

HAYNES, R,B.; ACKLOO,E.; SAHOTA,N. et al. Interventions for enhancing medical adherence. **Cochrane Database Syst Rev** v.2, CD 000011, 2008.

HOLT, D.W. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. **Curr Opin Nephrol Hypertens**,v.11, n.6,p.657-663,2002.

HARDSTAFF,R.; GREEN,K.; TALBOT,D. Measurement of compliance posttransplantation — The results of a 12-month study using electronic monitoring. **Transplant Proc** ,v. 35,n.2,p. 796–797,2003.

IANHEZ, L. E. **Manejo Clínico do Transplante Renal** in: Riella M.C., Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroelétrólitos. 657p., 1996.

ICHIMARU,N.; KAKUTA Y.; ABE,t.; et al. Treatment adherence in renal transplant recipients: a questionnaire survey on immunosuppressants . **Transplant Proc**, june,v.40,n.5,p.1362-1365,2008.

ISRANI, A.K.; WENG, F.L.; CEN, Y.Y.; et al. Electronically measure adherence immunosuppression medication and kidney function after deceased donor kidney transplantation: **Clinical Transplantation**, mar-apr, v. 25, n. 2, p.124- 131, 2011.

JINDAL, R.M. NEFF, K.C., ABBOTT, F.P.; et al. Association between depression and nonadherence in recipients of kidney transplant: Analysis of the United States renal Data system. **Transplant Proc**, nov, v.41, n.9, p.3662- 3666, 2009.

KAUR, G. Polypharmacy: the past, present and future. **J. Adv Pharm Technol Res**, v.4, n.4, p.224-225, 2013

KRIPALANI, S. YAO, X.; HAYNES, R.B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. **Arch Intern Med**, v.167, p. 540-550, 2007.

KUGLER, C.; GEYER, S.; GOTTLIEB, J.; SIMON, A.; HAVERICH, A. Symptom experience after solid organ transplantation. **J Psychosom Res**, v. 66, n.2, p. 101–110, 2009.

KUYPERS, D.R. Influence of interactions between immunosuppressive drugs on therapeutic drug monitoring. **Ann Transplant**, v. 13, n.3, p. 8-11, 2008.

LOW JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. **Nephrol Dial Transplant**. Jun, v. 20. pii: gfu204.

LEVY, G.; ZAMACONA, M.K.; JUSKO, W.J. Developing compliance instructions for drug labeling. **Clin Pharmacol Therapeutics** v. 68, p. 586– 591, 2000.

LOBO, M.C.S.G., & BELLO, V.A.O. Reabilitação profissional pós transplante Renal. **Journal Brazilian Nephrology**, v.29, n.1, p.31, 2007.

MATAS, A.J. Impacto da não-adesão do receptor nos desfechos em longo prazo de transplante. Revisão da literatura e experiências da Universidade de Minnesota. **Jornal Brasileiro de Transplante**, v.10,p. 828-831,2007

MARSICANO, E. O.; SANDERS, H.P.; BRITO ,D.C.S.; et al. Fatores associados à não aderência do paciente transplantado renal à terapêutica imunossupressora. **Anais do congresso Brasileiro de Transplante**. Belém, 2011

MARSICANO,E.O. ;FERNANDES, .N. S.; COLUGNATI,F.; FERNANDES, N.M.; DE GEEST,S. SANDERS,P. Transcultural adaptation and initial validation of the Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications scale(BAASIS) in kidney transplants. **BMC Nephrol**, v.14,p. 108-116,2012.

MCDONNELL.P.J.;& JACOBS M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. **Ann Pharmacother**, v. 36,n.9, p. 1331–1336, 2002

.

MEIER-KRIESCHE, H.U.,; PORT, F.K.; OJO, A.O.; RUDICH, S.M.; HANSON, J.A. Effect of waiting time on renal transplant outcome. **Kidney Int**, v. 58, n3,p. 1311–1317, 2000.

MENDES,K.D.S; SILVEIRA, R,C.C.; CURVO, P.A.; et al. Cuidados de enfermagem na administração de medicamentos imunossupressores no transplante de fígado:revisão integrativa da literatura. **Jornal Brasileiro de Transplante**, v.11,p.874-877,2008.

MOLINA, J.M.C.; GÁLVEZ, P.L.;GARCIA,J.B.A. Potenciales beneficios Del trasplante renal de donante vivo. **Archivos Españoles de Urologia** v.58,n.6,p.485-489,2005.

MORRISEY ,P.E.; GREEN ,L.W.; LEVINE,D.M. Concurrent and predictive validity of a self-report measure of medication. **Med Care**, v.24, n. 1, p. 67-68, 1986.

MORRISEY , P.E.;REINERT .S.; YANGO .A; GAUTAN, A. et al. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. **Transplant Proc**, v.37,n.5,p.2044-2047,2005.

NEVINS, T.E.; KRUSE, L.; SKEANS, M.A.; THOMAS, W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. **Kidney Int**, v. 60,n.4, p. 1565–1570, 2001.

NEVINS, T.E.; THOMAS, W.; Quantitative patterns of azathioprine adherence after renal transplantation. **Transplantation**, v.87,n.5, p. 711-718, 2009.

NEVINS, T.E.; ROBIER, W.N.; THOMAS, W. Predictive Patterns of Early Medication Adherence in Renal. **Transplantation**, v.14, 2014

O'GRADY, J.G.M.; ASDERAKIS, A.; BRADLY, R.; BURNAPP, P. et al. Multidisciplinary insights into optimizing adherence after solid organ transplantation. **Transplantation**, v. 15:89,n.5, p. 627-632, 2010.

ONISCU, G.C.; BROWN, H.; FORSYTHE, J.L.; et al. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. **Journal American Society Nephrology**, v.16, n.6, p.1859-65, 2005

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **New England Journal Medicine**, v.353,n5,p.487-497, 2005.

PINHEIRO, H.S.; MARISCANO, E.O.; BRITO, D.C.S. Atualidades em nefrologia in: CRUZ, J. CRUZ H.M.M. Aderência em transplante renal, p. 568-575, 2014.

PINSKY, B.W.; TAKEMOTO, S.K.; LENTINE, K.L.; BURROUGHS, T.E.; SCHNITZLER, M.A. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. **American Journal of Transplantation**, v. 9,n.11 p. 2597-2606, 2009.

PRENDERGAST, M.B.; GASTON, R.S. Optimizing Medication Adherence: An Ongoing Opportunity To Improve Outcomes After Kidney Transplantation. **Clinical J Am Soc Nephrol**, v. 5, n.7, p. 1305-1311, 2010.

HANSEN,R.; SEIFELDIN ,R.; NOE,L. Medication adherence in chronic disease: issues in postransplant immuosuppresion. **Transplant Proc** , v. 39,n.5. p. 1287-1300, 2007.

REIMER, J.; RENSING, A.;HAASEN,C.; PHILIPP.T.; et al. The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. **Transplantation**, v.81, n.9, p.1259-60, 2006.

RICHTER, A.; ANTON, S.E.; KOCH, P.; DENNETT, S.L. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. **Clin Ther** , v. 25,n.8 p.2307-2335, 2003.

RUPPAR,T.M.; RUSSELL, C.L.; Medication adherence in successful kidney transpalnt recipients. **Prog Transplant**, v.19,n.2,p.167-172,2009.

RUSSELL, C. CONN, V.; ASHBAUGH, C et al . Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. **Clinical Transplantation**, nov, v.25,n.6,p.864-870,2011.

SABATÉ, E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. **Word Health Organization** : Geneva , Switzerland, 2003.

SALA, J.M.M. Nefrectomia de donantes vivo para el transplante renal. **Archivos Españõles de Urologia**, v.58,n.6,2005.

SCHAFER-KELLER, P.; STEIGER,J.; BOCK, A, DENHAERYNCK, K. GEEST, S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. **Am J Transplant**, v. 8, p.616–626, 2008.

SENST ,B.L.; ACHUSIM L.E.; GENEST,R.P.; COSENTINO, L.A.; FORD, C.C. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. **Am J Health Syst Pharm**, v. 58,n.12 p. 1126–1132, 2001.

SCHMID-MOHLER ,M.G.;THUT, M. P.; WUTHRICH, R.P.; et al. No-adherence to immunosuppressive medication in renal recipients within the scope of the integrative model behavioral prediction : a cross sectional study. **Clínical Transplantation** , v.24,n.(2). P .213-222,2010.

SCHWEIZER, R.T.; ROVELLI .M. ; PALMERI, D. ; VOSSLER. E. ; et al . Noncompliance in organ transplant recipients. **Transplantation**, v.49, n.2, p.374-377, 1990.

SHERESTHA,A.; VALLANCE ,C.; MAKANE, W.S.; et al .Quality of life of living kidney donors: A single-center experience.**Transplantation Proceedings**,jun v.4D, n.5 ,p. 1375-77,2008.

SILVA, D.S.; et al. Adesão ao tratamento imunossupressor no transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** ,v.31,n.2,p.139-146,2009.

SIMMONS,L.E.; GILLELANDJ. ; BLOUNT, R.L.; AMARAL,S;.BERG, A;MEE,L.L. Multidimensional adherence classification system: intial development with adolescent transplant recipients. **Pediatric Transplant Ation** ,v. 13,n.5, p. 590-598, 2009.

SOUZA D.S.;LIVRAMENTO M.; PEREIRA L.M; DAVI NETO,E.Adesão ao tratamento imunossupressor no transplante renal.**Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.31,n.2,p.139-146,2009.

TIELEN.;M.; EXEL, J.V.; LAGING, M.; BECK, D.; et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: A 2-Year Follow-Up Study. **Journal of Transplantation**. 2014. <http://dxdoi.org/10.1155/2014/675301>

TAKAMOTO S.K.; PINSKY B.W.; SCHNITZLER M.A. et al . A retrospective analysis of immunosuppression complice, dose reduction an discontinuation in Kidney transplant recipients. **Am J Transplant** , dez v.7,n12,p.2704-2711,2007.

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**, jan,v.26,n.1,p.344-354,2011.

VASQUES, E.M.; TANZI, M.; BENEDITTE, E.; POLLACK, R. Medication noncompliance after kidney transplantation. **Am J Health Syst Pharm**, v. 60, n. 266–269, 2003.

VLAMINCK,H; MAES,B. EVERS,G.; et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppression therapy in renal transplant patients. **Am J Transplant**,v.4,n.9,p.1509-1513,2004

WENG, F.L.; ISRANI, A.K.; JOFFE, M.M.; HOY, T.; GAUGHAN, C.A.; et al Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation.**J Am Soc Nephrol**, v. 16,n.6 p. 1839–1848, 2005.

WILKS, S.E.; SPIVEY, C.A. CHISHOLM-BURNS ,M.A. Psychometric re-evaluation of the immunosuppressant therapy adherence scale among solid-organ transplant recipients. **J Eval Clin Pract.**, Feb;v.16, n.1, p.64-68. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01115.x., 2010.

WHO HEALTH ORGANIZATION (WHO) . Adherence to long-term therapies: evidence for action.[online].2003.[acesso 5 out 2010].Disponível em: <http://www.who.int/>.

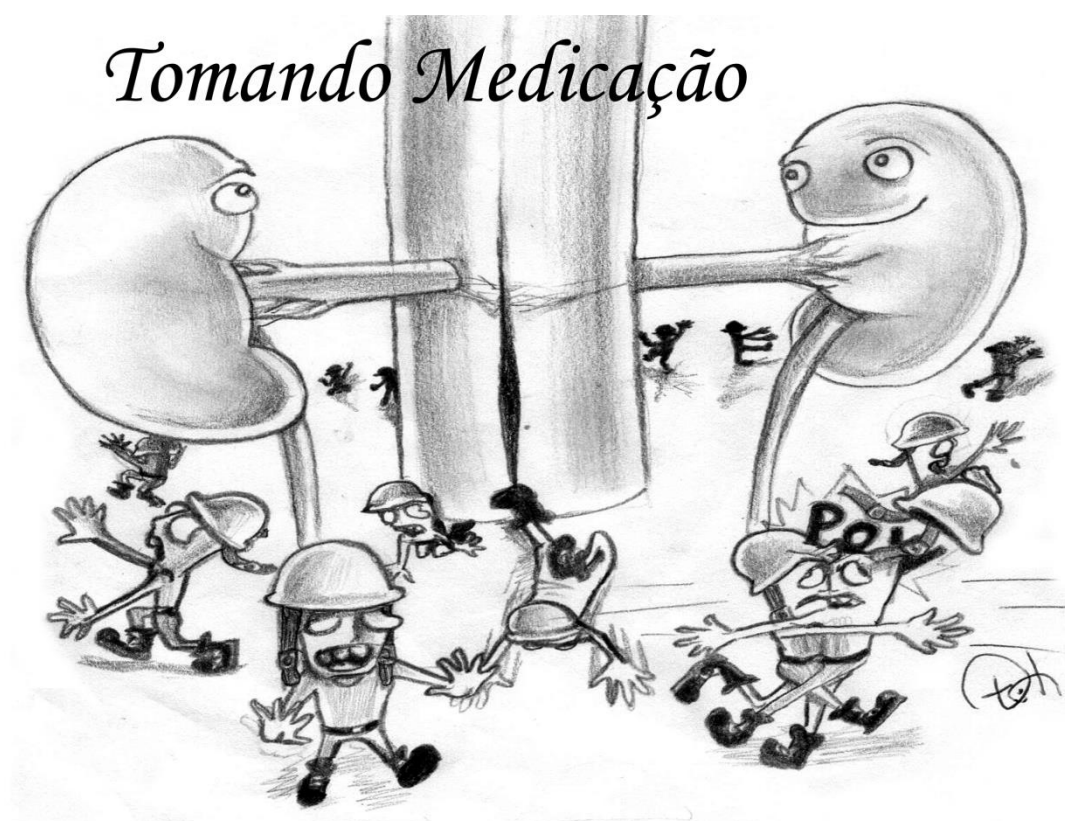
WHO Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003 http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html

WOODWARD, R.S.; SCHNITZLER, M.A.; LOWELL, J.A. SPITZNAGEL, E.L.; BRENNAN, D.C. Effect of extended coverage of immunosuppressive medications by medicare on the survival of cadaveric renal transplants. **Am J Transplant**, v. 1, p.69–73, 2001.

YOUNG, C.J;& GASTON, R.S. Renal transplantation in black Americans. **N Engl J Med**, v.23: 343, p. 1545–1552, 2000 .

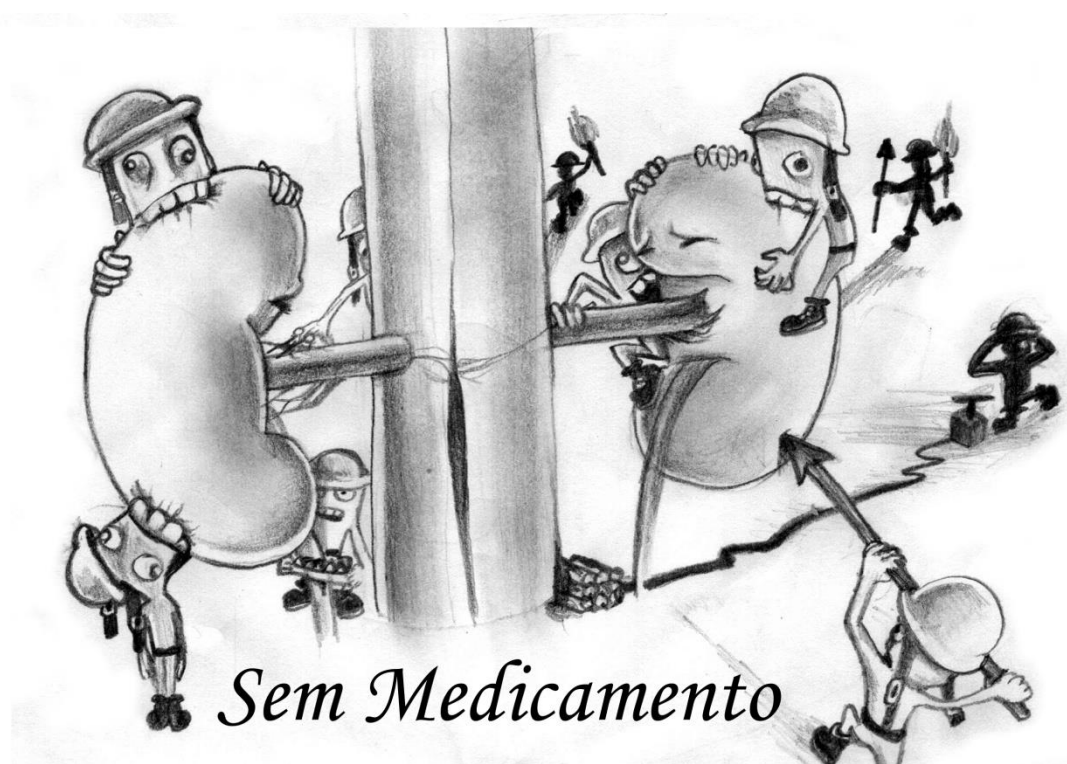
ANEXO I

Figura ilustrativa demonstrando boa função renal quando os usos das medicações imunossupressoras estão adequadas afugentando os linfócitos do sistema imunológico.



ANEXO II

Figura ilustrativa demonstrando sofrimento renal quando os usos das medicações imunossupressoras não estão adequadas levando ao ataque do sistema imunológico.



ANEXO III**Questionario ITAS**

	0% nenhuma	1%-20%	21%-50%	Mais que 50%
	3	2	1	0
1- Nos últimos 03 meses, com que frequência você esqueceu-se de tomar sua medicação imunossupressora?	A	B	C	D
2- Nos últimos 03 meses, com que frequência você se descuidou sobre tomar sua medicação imunossupressora?	A	B	C	D
3- Nos últimos 03 meses, com que frequência você parou de tomar sua medicação imunossupressora porque se sentiu mal?	A	B	C	D
4- Nos últimos 03 meses, com que frequência você deixou de tomar sua medicação imunossupressora por nenhuma razão?	A	B	C	D

ANEXO IV**Questionário de classe Social Brasil****Classes sociais IBGE**

O Critério Brasil define as classes sociais em função do poder de compra e consumo de determinados itens. Se uma família tem acesso a cada um dos itens, ela ganha pontos, que são somados e comparados com uma tabela. A classe social desta família é determinada pelo número de pontos que ela conseguir somar, e existem 7 classes econômicas diferentes (A1, A2, B1, B2, C, D, E). Para a classificação deve-se somar os pontos abaixo:

Posse de itens	0 1 2 3 4+
TV em cores	0 2 3 4 5
Rádio	0 1 2 3 4
Banheiro	0 2 3 4 4
Automóvel	0 2 4 5 5
Empregada mensalista	0 2 4 4 4
Aspirador de pó	0 1 1 1 1
Máquina de lavar	0 1 1 1 1
Videocassete/DVD	0 2 2 2 2
Geladeira	0 2 2 2 2
Freezer independente	0 1 1 1 1

Grau de instrução do chefe da família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

A classe econômica segue a tabela abaixo:

Classe Pontos

A1	30-34
A2	25-29
B1	21-24
B2	17-20
C	11-16
D	6-10
E	0-5