

ADESÃO AO TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI: REVISÃO DE LITERATURA

Immunosuppressive treatment adherence in kidney transplanted patients: a literature review

Helen Kris Zanetti¹, Diego Gnatta^{1,2,3}, Mariana Ferraz Rodrigues¹, Luciana Mello de Oliveira³, Isabela Heineck², Elizete Keitel^{1,4}, Valter Duro Garcia¹

RESUMO

Introdução: Pacientes transplantados renais necessitam do uso de imunossupressores para bloquear a resposta imunológica e prevenir a rejeição. A adesão ao tratamento imunossupressor é essencial para a sobrevida do enxerto. O aumento da incidência de rejeição e consequente perda do enxerto são fortemente associados a não adesão. **Objetivo:** Revisar a literatura existente a respeito da não adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes transplantados renais. **Métodos:** Foi realizado um levantamento literário do período de janeiro de 2002 a outubro de 2012 nas plataformas de dados PubMed, Scielo e Lilacs. **Resultados:** Não há consenso quanto à nomenclatura e definição da não adesão. A prevalência varia conforme o estudo (1,6 a 50%). São utilizados diferentes métodos para mensurar a não adesão. Múltiplos fatores interferem na ocorrência da não adesão e, como consequência desta, há maior incidência de desfechos clínicos e econômicos negativos. As intervenções envolvem abordagens multidimensionais e a inclusão do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar de transplante mostra-se favorável. **Conclusões:** É necessária a padronização da nomenclatura e da definição da não adesão. Deve ser determinada qual combinação de métodos de mensuração é mais precisa. A avaliação dos fatores preditores para a não adesão deve conter uma amostra que represente todos os tipos de pacientes, e deve permitir o delineamento de perfis de risco. A eficácia das intervenções deve ser testada através de estudos randomizados; já a avaliação da não adesão, dos fatores de risco e dos desfechos necessita ser realizada em estudos longitudinais e prospectivos.

Descritores: Adesão ao Medicamento; Imunossupressores; Transplante de Rim.

INTRODUÇÃO

A doença renal em estágio terminal requer o emprego de terapia renal substitutiva, sendo o transplante o tratamento de escolha. Quando comparado à diálise, o transplante renal mostra-se superior em diversos aspectos, incluindo qualidade de vida, morbidade e custos econômicos.¹

No ano de 2011, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), foram realizados 4957 transplantes de rim e, até o primeiro semestre de 2012, um total de 2689 transplantes, estimando-se um aumento anual de 8,8%.^{2,3}

Após o transplante, é necessário o uso de medicamentos imunossupressores que irão atuar em diferentes etapas da ativação do sistema imunológico, bloqueando a resposta imune e prevenindo a rejeição do rim transplantado. Isso faz com que o paciente depare-se diariamente com associações de imunossupressores em diferentes doses e frequências, exigindo rigorosa adesão ao tratamento imunossupressor.^{4,5}

A adesão ao tratamento imunossupressor é essencial para a sobrevida do enxerto. Desfechos clínicos negativos, como o aumento da incidência de rejeição (aguda ou crônica) e consequente perda do enxerto são fortemente associados à não adesão.⁶

Diante de tal fato, torna-se de extrema importância revisar e avaliar as bases atuais de discussão do tema, almejando melhor compreensão dos fatores que cercam a não adesão, a fim de estabelecer padrões de definição, métodos de mensuração e intervenções.

Instituição:

¹ Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Serviço de Nefrologia. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Universidade de Caxias do Sul. Centro de Ciências da Saúde. Curso de Farmácia. Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Patologia. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Correspondência:

Helen Kris Zanetti

Av. Independência, 155 - 6º andar - CEP 90035-074, Porto Alegre/RS, Brasil.

Hospital Dom Vicente Scherer, Coordenação de Transplante de Rim.

Fone/Fax: (51) 3225 3998

E-mail: helenzanetti@yahoo.com.br

OBJETIVO

Revisar a literatura existente a respeito da não adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes transplantados renais.

MÉTODOS

Foi realizado um levantamento de estudos publicados em inglês, espanhol e português, em revistas indexadas nas plataformas de dados PubMed, Scielo e Lilacs. Foram pesquisados os descritores em inglês “kidney transplantation”, “adherence”, “compliance”, “nonadherence”, “pharmacy service”, “clinical outcomes”, “economics outcomes” no período de janeiro de 2002 a outubro de 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Definição de não adesão

A fim de se avaliar a não adesão, é importante determinar as nomenclaturas e definições atuais.

A Conferência Consenso de não adesão realizada em Tampa, Flórida, no ano de 2008 reuniu pesquisadores de diferentes instituições que consideraram as seguintes definições: Compliance “a extensão do quanto o comportamento do paciente coincide com a recomendação do prescritor”; Adherence “a extensão do quanto o comportamento do paciente coincide com a recomendação acordada com o prescritor”; Concordance “o acordo alcançado após negociação entre o paciente e o profissional da saúde que respeita as crenças e desejos do paciente em determinar se necessita, como e quando os medicamentos devem ser tomados”.⁷

Embora muitos dos estudos analisados tenham avaliado a não adesão, a ausência de nomenclatura padrão resulta em dados confusos. Termos como compliance e adherence foram utilizados como sinônimos.^{8,9} A definição do termo adesão também não é consensual; alguns estudos^{5,10,11} abordaram como “extensão do quanto o comportamento do paciente coincide com a recomendação acordada com o profissional da saúde” referindo-se ao conceito da Organização Mundial da Saúde (OMS).¹² Outro estudo adotou como definição “não tomar o medicamento prescrito”¹³ e ainda observou-se ausência de definição.^{14,15}

Por fim, a Conferência Consenso definiu não adesão como “desvio do regime medicamentoso prescrito suficiente para influenciar adversamente o efeito pretendido do medicamento” a fim de auxiliar na determinação da prevalência da não adesão, sua mensuração e na relação com desfechos clínicos.⁷

2. Prevalência da não adesão

Nos estudos analisados, a prevalência da não adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes transplantados renais adultos variou de 1,6%¹⁶ a 50%.¹¹ Tal variação deve-se ao fato dos estudos apresentarem diferenças quanto à definição e aos métodos de mensuração para a não adesão. Constatou-se também a seleção arbitrária de pontos de corte e de porcentagens de níveis de concentração do fármaco, geralmente definidos pelo que os autores subjetivamente entendem por não adesão. Além disso, a adesão é um processo

dinâmico e, qualquer que seja o método utilizado para mensurá-la, deverá ser repetido ao longo do tempo, o que não foi observado nos estudos.

Antes de serem utilizados, os dados de prevalência devem ser analisados, pois devido às divergências de valores entre os estudos, sugere-se que a não adesão ao tratamento imunossupressor possa ser maior do que a relatada.⁷

3. Métodos de mensuração da não adesão

Os estudos analisados utilizaram diferentes métodos para mensurar a não adesão como autorrelato,^{5,8,15,17-19} monitoramento eletrônico,^{13,14} controle de dispensação²⁰ e combinação de métodos.^{6,9,16,21,22}

Os métodos são classificados em duas categorias: métodos indiretos e métodos diretos de mensuração. Os métodos diretos incluem observação da administração do medicamento, ensaios de concentração do fármaco e marcadores biológicos. Os métodos indiretos envolvem autorrelato, relato familiar, relato da equipe assistente, monitoramento eletrônico, contagem de comprimidos e controle de dispensação.²³

A Conferência Consenso de 2008 mostra uma diferente classificação. Os métodos são divididos em objetivos e subjetivos. O método objetivo inclui a mensuração direta – através da observação da administração do medicamento – e a mensuração indireta – ensaios de concentração do fármaco, marcadores biológicos, monitoramento eletrônico, contagem de comprimidos e controle de dispensação. O método subjetivo refere-se à aplicação de autorrelato.⁷ A **Tabela 1** mostra de forma resumida as vantagens e desvantagens de cada método.¹²

Tabela 1 - Métodos de mensuração para a não adesão*

Método	Vantagens	Desvantagens
Observação	Mais preciso	Impraticável na rotina
Autorrelato	Simple, barato	Fatores subjetivos ao paciente
Relato familiar	Simple	Baixa sensibilidade
Relato da equipe assistente	Simple, fácil aplicação	Outros fatores podem afetar o relato
Monitoramento eletrônico	Preciso, resultados quantificáveis, facilmente rastreável	Caro, não confirma que o medicamento foi administrado
Controle de dispensação	Fácil obtenção de dados	Requer controle da farmácia, não confirma que o medicamento foi administrado
Contagem de comprimidos	Quantitativo, fácil aplicação	Dados podem ser distorcidos pelos pacientes
Ensaio de concentração do fármaco	Objetivo	Variações no metabolismo, “adesão ao jaleco branco”
Marcadores biológicos	Objetivo	Coletas frequentes de amostras.
Combinação de métodos	Precisão	Falta da combinação adequada

* Osterberg & Blaschke, 2005

3.1 Observação da administração do medicamento

Esse seria o método de mensuração de não adesão mais confiável e o único isento de desvantagens, pelo fato de se observar o exato momento da administração do medicamento.^{7,12} Porém, o método se torna impraticável diariamente. É possível aplicá-lo apenas em internações hospitalares ou em hospital-dia.

3.2 Autorrelato

O autorrelato é o método mais utilizado para mensurar a não adesão, devido a sua simplicidade e fácil aplicação, através de questionários ou entrevistas. Porém, pode gerar resultados altamente variados, por envolver fatores subjetivos ao paciente, como a honestidade ao responder as questões (a adesão tende a ser superestimada), capacidade de entendimento e interpretação e fatores relacionados ao aplicador/entrevistador que deve manter uma postura acolhedora e não julgadora.^{12,23}

3.2.1 Questionários aplicados

Nos estudos analisados, os questionários foram aplicados tanto para avaliar a prevalência da não adesão como para avaliar comportamentos de não adesão. Geralmente, os instrumentos são elaborados pelos próprios autores e o resultado é obtido através de uma escala de pontuação.

Chisholm et al. desenvolveram e validaram a Escala sobre Aderência à Terapia Imunossupressora (Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument – ITAS), que avalia os três meses anteriores de tratamento e contém quatro questões a respeito do uso dos imunossupressores (esquecimento, descuido, parar por se sentir mal e parar por qualquer razão) com quatro alternativas de escolha com escores codificados.²⁴

Outro instrumento utilizado é a Escala de Siegal que avalia as quatro semanas anteriores de tratamento, questionando a respeito da não administração, esquecimento, julgamento de necessidade e redução da quantidade em relação à prescrição, avaliada numa escala de sete pontos entre zero (nunca) a seis (diariamente).^{16,21}

Recentemente, foi validada em português a escala “Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressives Medication (BAASIS)”, composta por quatro questões: 1) Tomada de doses individuais: Você se lembra de não ter tomado seus remédios imunossupressores alguma vez nas últimas quatro semanas? 2) Tomada de doses sucessivas: Você deixou de tomar doses consecutivas de sua medicação imunossupressora nas quatro últimas semanas? 3) Horários das tomadas: Você se lembra de ter tomado seus remédios imunossupressores com mais de duas horas de diferença em relação ao horário prescrito nas últimas quatro semanas? 4) Reduções arbitrárias de doses: Você tomou uma dose menor do que a dose prescrita pelo seu médico nas últimas quatro semanas? Nas três primeiras questões, as respostas são dicotômicas e, no caso de resposta afirmativa, aplica-se uma escala de zero (nunca) a cinco (diariamente). Já a questão quatro requer apenas a resposta afirmativa (um ponto) ou negativa (zero ponto).²⁵

3.3 Relato familiar

Esse método depende exclusivamente da colaboração e comprometimento dos familiares em fornecer informações quanto ao uso diário do imunossupressor pelo paciente transplantado renal. Apresenta como desvantagem a superestimação e baixa sensibilidade.

3.4 Relato da equipe assistente

O relato da equipe assistente depende da familiaridade do profissional relator com o paciente. Trata-se de um método qualitativo da avaliação de adesão, através da opinião de mais de um profissional, onde cada um define a sua impressão a respeito da adesão do paciente.²¹

3.5 Monitoramento eletrônico

O monitoramento eletrônico fornece informações detalhadas sobre o uso do medicamento através do registro de data e hora de cada abertura da tampa do recipiente/frasco, sendo assim recomendado como padrão-ouro para a mensuração da não adesão ao medicamento. Suas limitações incluem a incerteza de que o medicamento ou a dose correta foram tomados, além do custo e inviabilidade na rotina clínica.^{7,14,21,26}

Denhaerynck et al., em um estudo prospectivo com 249 receptores renais após um ano do transplante utilizando o monitoramento eletrônico por três meses, demonstraram a prevalência da não adesão de quatro diferentes formas: porcentagem total de doses tomadas (2%), porcentagem de dias utilizando a dose correta (4%), porcentagem dos intervalos entre as doses não excedendo 25% do prescrito (7%) e pelo número de dias sem tomar o imunossupressor (1,1 dia).¹⁴

3.6 Controle de dispensação

O controle de dispensação é utilizado para mensurar o acesso ao medicamento, e assim, presumir a adesão. Analisando-se os dados de dispensação registrados na farmácia, verifica-se a adesão através da data que o medicamento é inicialmente retirado, das recargas durante esse período e também possíveis interrupções. Porém, torna-se problemático para avaliar adesão por não fornecer nenhuma informação sobre quando a dose foi tomada ou em que quantidade.²³

Chisholm-Burns e colaboradores utilizaram como método de mensuração para avaliar características associadas a não adesão o controle de dispensação. Os autores reconhecem que o método não indica se o medicamento foi realmente tomado, porém, baseiam-se em estudos anteriores próprios para associar significativamente o controle de dispensação com taxas alvo de concentração do medicamento no sangue.²⁰

3.7 Contagem de comprimidos

A contagem de comprimidos contabiliza o número dos comprimidos que permanecem com o paciente. O método pode tornar-se inválido quando os pacientes acumulam ou descartam medicamentos.¹²

3.8 Ensaio de concentração do fármaco

A análise do nível sanguíneo (mais utilizado) ou urinário do fármaco ou metabólito, aparentemente seria uma evidência direta de adesão, entretanto, está sujeita a significativa variabilidade. A concentração do imunossupressor reflete uma imagem momentânea da administração, e pode ser confundida com a chamada “adesão ao jaleco branco”, na qual o paciente passa a tomar o imunossupressor corretamente dias antes da avaliação do nível.^{6,26} Também está sujeito a uma variabilidade significativa, devido às inconsistências nos valores de corte dos níveis sanguíneos dos imunossupressores entre níveis subterapêuticos, não terapêuticos ou supraterapêuticos, devendo ser utilizados com cautela, também considerando-se que os alvos desejáveis são diferentes para cada paciente.²¹ Em estudo realizado, 75% dos pacientes não aderentes apresentaram níveis não terapêuticos de inibidores de calcineurina comparados com 24% de pacientes aderentes que apresentaram níveis subterapêuticos do fármaco.²⁷

3.9 Marcadores biológicos

A utilização de marcadores biológicos para mensurar a não adesão exige coletas frequentes de amostras para a realização da análise. Denhaerynck et al. utilizaram os níveis séricos de creatinina, comparando-os com diversos métodos para mensurar a não adesão, não encontrando relação entre não adesão e perda da função renal pelo aumento da creatinina sérica; entretanto, obtiveram um nível excepcionalmente alto de adesão: 98,4%.¹⁶

3.10 Combinação de métodos de mensuração

Pelo fato de não existirem métodos perfeitos de mensuração da não adesão disponíveis para uso na prática clínica, é recomendado utilizar mais de uma abordagem para mensurá-la.¹²

Schäfer-Keller et al. mostraram que a mensuração da não adesão através do autorrelato e relato da equipe assistente produziu maior sensibilidade (72%) e especificidade (42%) quando comparada ao monitoramento eletrônico.²¹

Griva et al. em um estudo transversal com 218 pacientes analisou a intenção da adesão versus o esquecimento, utilizando autorrelato e ensaios de concentração sérica dos imunossupressores. A não adesão intencional foi baixa (13,8%); 62,4% admitiram não adesão sem intenção, e desses, 25,4% tiveram níveis de imunossupressão abaixo do alvo. Os pacientes que admitiram não adesão sem intenção mostraram-se mais propensos a terem níveis séricos do imunossupressor abaixo do alvo esperado.⁶

Para Schäfer-Keller e colaboradores, as diferenças entre os métodos, como a estrutura e o período de avaliação, interferem nos resultados encontrados.²¹ São necessários estudos para determinar qual combinação de métodos objetivos e subjetivos mostram-se mais precisos em mensurar a não adesão.⁷

4. Fatores preditores para a não adesão

Avaliar e caracterizar fatores de risco para a não adesão torna-se necessário para estabelecer uma relação direta, e

assim, desenvolver mecanismos que a evitem. Entretanto, a identificação de variáveis para a não adesão mostra-se inconsistente, devido às diferenças tanto nas populações avaliadas quanto nos métodos de mensuração utilizados, gerando assim resultados conflitantes entre alguns dos estudos analisados. Na **Tabela 2** encontram-se os principais preditores da não adesão.⁷

Tabela 2 - Principais preditores para a não adesão*

Relacionados ao paciente	Relacionados ao tratamento	Relacionados à equipe assistente
Adolescência	Regime medicamentoso complexo	Pouca comunicação com a equipe assistente
Etnia	Efeitos colaterais do medicamento	Relação ruim com a equipe assistente
Baixa renda	Custo do medicamento	Falta de orientações pré-transplante
Menor escolaridade	Falta de acesso ao medicamento	Falta de oportunidades educativas pós-transplante
Baixa autoeficácia	Falta de conhecimento sobre o medicamento	
Pouco suporte social	Crenças negativas quanto ao medicamento	
Doenças psiquiátricas	Não ter métodos de lembrete	
Comprometimento cognitivo		
Abuso de substâncias		
Crenças negativas quanto à doença		
Histórico de não adesão		

* Conferência Consenso, 2008.

4.1 Relacionados ao paciente

4.1.2 Características demográficas

Diversos estudos mostram que receptores adultos possuem maior taxa de adesão à terapia imunossupressora quando comparados a receptores adolescentes.^{14,20,28} Pinsky et al. observaram que pacientes com idade entre 19 e 24 anos são mais propensos a não adesão do que pacientes com idade entre 25 a 44 anos.²⁹ Os adolescentes tendem a ter comportamento imaturo e preocupações relacionadas às mudanças no corpo devido à terapia imunossupressora.⁵

Porém, em outro estudo, Chisholm et al. encontraram que pacientes jovens são mais aderentes do que pacientes idosos, pelo fato de pacientes idosos esquecerem de tomar o medicamento com maior frequência.⁸ Ao analisar a diferença entre sexos, os achados também são controversos; Gheith et al. identificaram menor adesão ao tratamento imunossupressor entre mulheres (p=0,002), já Griva et al. identificaram os homens como maioria entre os não aderentes (p=0,031).^{30,6}

Em relação à etnia, pacientes negros têm mostrado menor adesão quando comparados aos não negros (42% negros versus 29% não negros; $p=0,006$).³¹ Um estudo realizado no Brasil avaliou o uso de imunossuppressores em transplantados renais através dos métodos de autorrelato, controle de dispensação, níveis sanguíneos e uma combinação dos métodos autorrelato/dispensação. No autorrelato e na combinação de autorrelato/dispensação, encontrou-se associação significativa ($p<0,05$) entre não adesão e etnia não branca, confirmada por análise multivariada, tendo apresentado os pacientes não brancos um risco de cerca de 40% para comportamento não aderente.²² Não está clara a relação entre etnia e adesão; acredita-se que fatores intrínsecos ao paciente influenciam nos resultados.²⁶

4.1.3 Características socioeconômicas e psicossociais

Algumas características sociais, como morar sozinho, não manter um relacionamento estável e receber um suporte social inadequado têm demonstrado relação com a não adesão.³² Entretanto, estar insatisfeito com a vida matrimonial e as preocupações da vida de casado podem também interferir negativamente na adesão ao tratamento.³³ Pacientes que recebem suporte emocional são três vezes mais propensos a aderir ao tratamento imunossupressor.³⁴

Baixa renda, menor escolaridade e estar desempregado também mostraram contribuir para uma menor adesão.⁵ Pacientes com níveis de escolaridade mais elevados mostram maiores índices de adesão; segundo Jindal et al., 94% dos pacientes com 12 anos de escolaridade ou mais mostram-se aderentes ao regime imunossupressor.³⁵ Para Gordon et al., estar profissionalmente ativo mostrou-se fator de risco para a não adesão devido à influência sobre o esquecimento das doses.¹

O conhecimento e as perspectivas, assim como crenças relacionadas à doença e ao tratamento interferem na adesão.

O conhecimento sobre o regime medicamentoso tende a favorecer a adesão, entretanto, crer que o medicamento imunossupressor não seja necessário ou que o seu uso possa ser adiado, são fatores fortemente associados a não adesão.^{13,36} A presença de outras comorbidades e a constatação de que o transplante renal é um tratamento – e não a cura – podem dificultar a percepção dos efeitos positivos do tratamento e reduzir a adesão.

Griva et al. identificaram dois grupos de pacientes não aderentes: os intencionalmente não aderentes (13,8%) e os sem intenção de não aderir (62,4%).⁶ Outras razões comumente citadas para a não adesão são: esquecimento, ocupações, dormir demais e estar longe de casa.¹⁵

4.1.4 Características clínicas

Pacientes que passaram por diálise e que permaneceram por mais tempo na fila de espera pelo transplante renal demonstraram menores índices de não adesão, devido à preocupação em seguir o tratamento corretamente para evitar a rejeição do enxerto.³⁷

Há menor adesão em pacientes receptores de órgãos provenientes de doadores vivos, sugerindo uma crença de que a histocompatibilidade conferiria menor necessidade de imunossuppressores para manter o enxerto.^{14,22} A adesão aos imunossuppressores é menor nos pacientes que apresentaram complicações imediatas pós-transplante, como função tardia do enxerto, rejeição e infecções.³⁸ Os estudos também indicam que, juntamente com o aumento do tempo de transplante, ocorre um aumento da não adesão ao tratamento imunossupressor.^{20,15}

O estado de saúde mental também foi associado a não adesão em longo prazo. Existem evidências de que pacientes com sintomas de ansiedade e depressão podem com o tempo não encontrar sentido na manutenção do tratamento.^{39,13} Há uma relação contrária da não adesão, de acordo com a presença e a gravidade de dependência de nicotina ou de drogas ilícitas.¹⁴

4.2 Relacionados ao tratamento

A complexidade do regime medicamentoso é inversamente proporcional à adesão ao tratamento imunossupressor. De acordo com Morales et al., mais de 30% dos pacientes transplantados relatam que “ter que tomar imunossuppressores muitas vezes ao dia” ou “ter que tomar muitas cápsulas ou comprimidos dos imunossuppressores de uma só vez”, são barreiras “incontroláveis” à adesão medicamentosa.¹⁸ Em outro estudo, a redução da frequência da dosagem, isto é, a simplificação do regime medicamentoso, resultou em melhora na adesão, na satisfação do paciente com o tratamento, na qualidade de vida e na redução de custos.⁴⁰

Outro fator inerente a não adesão são as experiências quanto aos efeitos colaterais dos imunossuppressores como fâscies lunar, ganho de peso, vômitos, diarreia, crescimento excessivo de pelos, alteração na pigmentação cutânea, entre outros.³² Pacientes identificados como pouco aderentes relataram alterações gastrointestinais (35,9%; $p<0,001$), efeito colateral comumente relacionado aos imunossuppressores.³⁸

Um estudo com 33 pacientes avaliou a adesão entre os imunossuppressores tacrolimo e ciclosporina por meio do controle de dispensação por um período de doze meses. Os resultados mostraram que pacientes em uso de tacrolimo apresentaram melhor adesão, na taxa média mensal, quando comparados aos que utilizam ciclosporina (95% versus 88%; $p<0,05$).²⁷ Já em outro estudo, pacientes em uso de tacrolimo foram relacionados com baixa adesão e o uso de ciclosporina como fator de proteção ($OR=1,31$; $p<0,05$).⁴¹

4.3 Relacionados à equipe assistente e ao Sistema de Saúde

Os dados encontrados sugerem que uma boa relação entre paciente e equipe assistente auxilia na adesão dos pacientes transplantados ao tratamento imunossupressor. É possível que isso decorra da sensação de confiança na equipe assistente, levando o paciente a inferir a existência de cuidado e apoio.³²

É importante reconhecer que em algumas situações não são oferecidas ao paciente orientações no pré-transplante e oportunidades educativas no pós-transplante. Centros

transplantadores que não proporcionam suporte necessário para atender e suprir o paciente em relação à mudança no estilo de vida, assim como falhas na comunicação entre paciente e profissional da saúde podem influenciar negativamente na adesão ao tratamento.⁴²

As dificuldades relacionadas à obtenção dos medicamentos estão interligadas ao acesso à farmácia de dispensação e a dificuldades na renovação das receitas.⁴³ Em muitos países, a não adesão também mostra relação com o custo dos medicamentos e a falta de cobertura do seguro de saúde para os imunossupressores; muitos pacientes relatam não ter condições financeiras suficientes para adquirir e manter o tratamento imunossupressor.^{43,44} No Brasil, tal barreira não é observada graças ao financiamento dos imunossupressores pelo governo através do Sistema Único de Saúde (SUS), fato que deveria contribuir positivamente para a adesão.

5. Consequências da não adesão para o enxerto

Estudos indicam que os receptores de transplante renal não aderentes à terapia imunossupressora são cinco a sete vezes mais propensos a apresentar falência do enxerto.^{9,41}

Em estudo prospectivo de quatro anos com 180 pacientes transplantados renais, utilizando monitoramento eletrônico para mensurar a não adesão foi determinada a relação entre não adesão e resultados clínicos. Os pacientes foram classificados em três grupos, de acordo com perdas de doses de azatioprina nos primeiros seis meses pós-transplante; grupo A (<1,5%), grupo B (entre 1,5% e 5%) e grupo C (>5%).

A adesão diminuiu em todos os grupos com o passar do tempo, mas os pacientes do grupo C apresentaram maior frequência de rejeição ($p=0,025$), longos intervalos entre as doses ($p=0,005$) e mais dias sem tomar o imunossupressor ($p<0,001$). Pacientes que apresentaram declínio nos primeiros dois meses pós-transplante foram identificados como um subgrupo ($n=23$). Nesse subgrupo foram observadas taxas de rejeição aguda tardia ($p<0,001$) e taxas de perda do enxerto ($p<0,001$) maiores do que nos outros grupos.⁴⁵

Vlaminck et al. em estudo prospectivo com 146 pacientes pelo período de cinco anos, também relacionaram a não adesão a resultados clínicos, utilizando questionário e entrevista como método de mensuração; 21% dos pacientes não aderentes tiveram rejeição aguda do enxerto em comparação a 8% dos pacientes aderentes.⁴⁶

Pacientes não aderentes também demonstraram piora progressiva da função renal ao longo do tempo, até mesmo na ausência de rejeição aguda ($p<0,001$). Eles também demonstraram estar mais propensos a ter marcadores de ativação de anticorpos na biópsia do que pacientes aderentes, além de mais fibrose intersticial e atrofia tubular.⁴⁷ Rejeição mediada por anticorpos é comum entre pacientes não aderentes, sendo a presença de anticorpo específico contra o doador um desfecho clínico indesejável. É provável que pacientes não aderentes vinculem a não adesão crônica com a perda do enxerto.⁴⁸

Denhaerynck e colaboradores avaliaram as consequências clínicas da não adesão em 356 receptores de transplante renal adultos, utilizando regimes imunossupressores que incluíam micofenolato de mofetila, tacrolimo e sirolimo, através de diferentes métodos de mensuração. Curiosamente, não foi encontrada associação entre não adesão e perda do enxerto. Segundo os autores, os resultados encontrados sugerem que adesão elevada pode proteger os pacientes de desfechos clínicos prejudiciais e/ou que regimes imunossupressores contendo novos medicamentos permitem maiores margens de não adesão do que aqueles baseados na geração anterior, como azatioprina, ciclosporina e corticosteróides.¹⁶

Os estudos existentes investigando a relação entre não adesão e desfechos clínicos utilizam diferentes métodos de mensuração, o que torna difícil chegar a um consenso sobre o quanto a não adesão é capaz de causar prejudiciais desfechos clínicos.

Alguns autores indicam que mesmo as menores infrações à adesão (em torno de 5%), possuem valor preditivo significativo para piores resultados clínicos em transplantados.^{38,45} Isso indica que, em contraste com outras doenças crônicas como hipertensão e dislipidemia, a adesão parcial pode não ser suficiente para resultados benéficos ao enxerto.⁷

A relação entre não adesão e desfechos no enxerto é complexa, sendo que a sobrevida do enxerto pode ser afetada por diferentes mecanismos, não somente a não adesão. No entanto, pelo fato das consequências clínicas da não adesão não serem imediatamente evidentes, a correlação entre não adesão e resultados em pacientes transplantados é mais difícil de ser avaliada.

Uma vez que um indesejado desfecho clínico é a consequência final para a não adesão, é importante enfatizar a importância de intervenções que previnam a não adesão.

6. Intervenções

Identificada como uma ameaça a desfechos clínicos ideais pós-transplante, a não adesão torna-se digna de atenção e intervenções.

A identificação de fatores preditores e de barreiras do paciente para o uso dos medicamentos pode contribuir para o desenho, implementação e avaliação de intervenções eficazes para melhorar a adesão à terapia imunossupressora.²⁰

Sendo o esquecimento a mais frequente barreira para a adesão, reduzir lapsos acidentais torna-se primordial.¹⁵ Estratégias para apoiar o paciente, como métodos de lembretes, estabelecimento de rotina, preparação para lidar com situações inesperadas, juntamente com o monitoramento e a simplificação dos regimes medicamentosos podem facilitar a adesão.⁶

Um estudo prospectivo multicêntrico com 278 pacientes receptores renais demonstrou que a probabilidade de ocorrer adesão ao tratamento foi duas vezes superior com dose única diária quando comparada a esquemas de multidoses.²⁸ De fato, a estratégia de simplificação no número de medicamentos

prescritos e na frequência de doses é um dos métodos para reduzir a não adesão. Pesquisas com novos imunossuppressores, com o intuito de redução e de espaçamento entre as doses vêm sendo realizadas. Um exemplo é o imunossupressor Tacrolimo, que quando utilizado em dose única diária, vem demonstrando igual eficácia ao medicamento de referência Prograf®, que é administrado duas vezes por dia.⁴⁹

Russell e colaboradores, utilizando monitoramento eletrônico, randomizaram 15 receptores adultos de transplante renal não aderentes ao tratamento imunossupressor. Os pacientes foram divididos em dois grupos de intervenção: autoaperfeiçoamento contínuo – que consiste em mudanças no sistema em que a pessoa vive – e gestão do controle de atenção - que foca na educação do paciente, abordando comportamentos saudáveis após o transplante. A média de adesão à terapia imunossupressora no grupo de autoaperfeiçoamento contínuo foi significativamente maior do que no grupo de gestão do controle de atenção ($p=0.03$).¹¹

A educação sobre a importância do uso correto dos imunossuppressores para garantir o sucesso do transplante deve ser um esforço contínuo. Estratégias para promover o uso correto dos medicamentos fazem-se necessárias mesmo antes do transplante. Pode-se preparar e educar o paciente previamente ao esquema terapêutico que irá receber.¹⁵

Equipes de centros de transplantes devem utilizar estratégias constantes, como perguntas abertas sobre a adesão ao imunossupressor, encorajando respostas honestas para obter soluções apropriadas, assim como avaliações frequentes dos medicamentos, visando ajustes de doses e diminuição de efeitos adversos.²⁶

Intervenções múltiplas mostram-se superiores no aumento da adesão medicamentosa em transplantes de órgãos. Combinação de intervenções focadas nas dimensões educacional, comportamental e psicológica, com uma abordagem de equipe multidisciplinar podem ser eficazes em uma perspectiva em longo prazo.⁵⁰ Segundo a Conferência de Consenso, um programa de intervenção ideal deve identificar preditores de cada paciente para não adesão, determinar abordagens relevantes para as diferentes populações de receptores e, por fim, determinar quando e onde a intervenção será iniciada.⁷

Os estudos analisados demonstram breve descrição e carência de resultados das intervenções. Além da necessidade de estudos controlados randomizados que testem a eficácia das intervenções em diferentes abordagens, nota-se que dificuldades como a falta de recursos para a implementação de um programa de intervenção individualizado e a necessidade de profissionais capacitados para educar o paciente quanto ao regime medicamentoso também são fatores que devem ser considerados.

7. Papel do farmacêutico na adesão ao tratamento imunossupressor

Na sua grande maioria, pacientes receptores de transplante renal apresentam várias comorbidades como hipertensão,

diabetes, dislipidemia e doenças infecciosas, que são favorecidas devido à terapia imunossupressora. Um típico paciente transplantado renal utiliza uma média de 10 medicamentos ao dia, que geralmente serão necessários pelo resto da vida ou até que o indivíduo tenha o enxerto funcionando.^{51,52}

A polifarmácia aumenta as possibilidades de interações medicamentosas e reações adversas, fatores conhecidamente de risco para a não adesão. No plano farmacoterapêutico, merecem destaque os medicamentos imunossuppressores, devido à necessidade de monitoramento contínuo, visando a otimização de desfechos clínicos, principalmente quanto à sobrevida do enxerto.^{53,54}

Dados os inúmeros fatores que contribuem para a não adesão ao tratamento imunossupressor, abordagens que combinem intervenção educacional, comportamental e técnica são necessárias. Para isso, o farmacêutico clínico com formação em Atenção Farmacêutica mostra-se preparado para melhorar a adesão à terapia imunossupressora nos pacientes transplantados. A Atenção Farmacêutica situa o paciente como ser ativo e corresponsável por seu tratamento, fazendo com que o farmacêutico trabalhe com a sua colaboração e de outros profissionais da saúde.^{55,56}

Os programas de Atenção Farmacêutica associam educação do paciente, aconselhamento, revisão da terapia medicamentosa e monitoramento de desfechos. Embora a adesão nunca possa ser totalmente garantida, um paciente bem informado será mais propenso a seguir as instruções do farmacêutico. Isto é especialmente relevante para os pacientes transplantados que iniciam o uso de imunossuppressores de doses complexas e com maior risco de efeitos adversos, medicamentos esses totalmente diferentes daqueles utilizados no pré-transplante.^{55,56}

A inserção do farmacêutico clínico nesse cenário desponta como oportuna e relevante, sobretudo quanto ao incremento da segurança do processo assistencial. O farmacêutico, nas visitas clínicas diárias, fornece informações à equipe médica e de enfermagem, gerencia a reconciliação medicamentosa (na internação, transferência entre unidades e alta) e atua diretamente com o paciente e seus familiares na busca pelo aumento da adesão e pela participação ativa dos pacientes na sua própria terapêutica.⁵⁷

Klein et al., em estudo prospectivo randomizado com duração de 12 meses, avaliaram o impacto da Atenção Farmacêutica na adesão aos imunossuppressores em pacientes transplantados, constatando que a taxa de adesão foi significativamente maior ($p<0,015$) em pacientes do grupo de intervenção do que em pacientes do grupo controle. O método utilizado para mensurar a adesão foi o monitoramento eletrônico e, para confirmar o resultado, foram utilizados os métodos de contagem de comprimidos, ensaios de concentração do fármaco e autorrelato.⁵⁵

Hlubocky et al. avaliaram o Transplantation Specialty Pharmacy (TSP), um programa criado para auxiliar a obtenção dos medicamentos ambulatoriais e promover cuidado contínuo após o transplante. Os resultados encontrados através da comparação de controles de

dispensação antigos versus registros atuais indicaram aumento de adesão aos imunossupressores após a implementação do programa.⁵⁸

Os estudos analisados indicam que os pacientes que receberam cuidados farmacêuticos juntamente com o atendimento clínico de rotina mostraram uma melhora significativa no cumprimento à terapia imunossupressora. Esses dados demonstram evidências que apoiam a inclusão do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar. O farmacêutico clínico, através de suas habilidades, é capaz de intervir com estratégias que favorecem o desenvolvimento de relações positivas com o paciente, além de otimizar e monitorar a terapia imunossupressora a fim de melhorar a adesão.

A implementação dos serviços de farmácia clínica entre receptores de transplante renal envolve desafios como a falta de conhecimento/experiência na concepção e administração, bem como a dificuldade na obtenção de financiamento e reembolso dos serviços. No entanto, o sucesso dos programas implementados demonstra que os serviços são viáveis dentro de um ambulatório clínico de transplante e, além disso, possuem resultados positivos tanto em desfechos clínicos como econômicos.⁵⁹

8. Impacto econômico

Os custos econômicos gerados pela não adesão aos medicamentos imunossupressores são elevados. Nos Estados Unidos, pacientes não aderentes representam ao final de três anos US\$ 33.000 a mais de gastos em saúde quando comparados a pacientes aderentes.²⁹

Quando o transplante de rim falha, existem três possibilidades de desfechos: morte, retorno à diálise, ou retransplante. Como se poderia esperar, a morte é o desfecho que gera menos custos, porque não foram necessários mais gastos com tratamento.

Entretanto, a maioria dos pacientes que perdeu o enxerto retorna à diálise ou é retransplantado, ambos causando consequências economicamente negativas que poderiam ser evitadas.⁴⁴

O custo anual para um receptor com perda do enxerto nos Estados Unidos chega a US\$ 82.765. Em pacientes que retornam à diálise as despesas são de US\$ 70.581 e, se esses pacientes retransplantarem, os custos são de US\$ 106.373. Entretanto, pacientes que tiveram transplante renal bem sucedido geram custos de \$ 16.844, fazendo do transplante a opção econômica mais desejável em longo prazo.⁴⁴

No Brasil, os medicamentos imunossupressores são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e ocupam a maior fração de gastos públicos, quando comparados aos demais tratamentos. Os custos em medicamentos imunossupressores para transplante no ano de 2007 ultrapassaram R\$ 241.000.000.⁶⁰ Tais dados demonstram o alto investimento público no tratamento de receptores de órgãos e como a não adesão favorece as consequências econômicas negativas. Além do desperdício do benefício cedido, já que o tratamento é fornecido gratuitamente para o paciente, novas despesas são geradas pelas complicações resultantes da não adesão, sem levar em consideração os custos sociais do retorno à diálise ou do óbito.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nesta revisão de literatura indicam que: 1) Não se sabe exatamente a prevalência da não adesão, devido às divergências nas definições e mensurações; 2) É difícil mensurar a não adesão precisamente; 3) Ela acontece por diferentes motivos, incluindo fatores relacionados ao paciente, ao imunossupressor e à equipe assistente; 4) A não adesão tende a resultar em prejudiciais desfechos clínicos e econômicos; 5) As intervenções devem ser aperfeiçoadas para uma melhora efetiva da adesão e 6) O farmacêutico clínico com formação em Atenção Farmacêutica mostra-se o profissional ideal para orientar o paciente quanto ao esquema medicamentoso.

Para se superar os desafios metodológicos encontrados ao avaliar a não adesão, sugere-se o estabelecimento de alguns critérios que podem auxiliar os estudos: 1) Padronização da nomenclatura e da definição da não adesão, a fim de ampliar sua compreensão; 2) Utilização de mais de um método de mensuração, existindo a necessidade de estudos que determinem qual a combinação de métodos - objetivos e subjetivos - que se mostra mais precisa. Quaisquer que sejam os métodos utilizados, estes devem ser repetidamente aplicados; 3) Determinação dos preditores de risco através da análise de multifatores que permitam delinear perfis de risco, além de tamanho de amostra adequado, que represente todos os tipos de pacientes, incluindo minorias e pacientes de diferentes religiões ou culturas; 4) Os estudos para avaliar desfechos clínicos e econômicos devem ser realizados prospectivamente; 5) As intervenções devem ser aplicadas de forma multidimensional e individual e sua eficácia deve ser testada através de estudos randomizados, e, por fim, 6) Os estudos devem ser longitudinais e prospectivos, avaliando a não adesão, fatores de risco e desfechos simultaneamente.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant recipients require the use of immunosuppressive drugs to block the immunological response and prevent rejection. Adherence to immunosuppressant treatment is essential for graft survival. The increased incidence of rejection and the resulting graft loss are strongly associated to the no adherence. **Purpose:** Review the literature regarding immunosuppressive therapy no adherence in kidney transplant recipients. **Methods:** A survey of the literature from January 2002 to October 2012 in the PubMed, Lilacs and SciELO database. **Results:** There is no consensus on the definition and classification of no adherence. The prevalence ranges between articles (1.6 to 50%). Different methods are used to measure no adherence. Multiple factors influence the occurrence of no adherence and, consequently, there is higher incidence of poor clinical and economic outcomes. Interventions involve multidimensional approaches and the inclusion of the clinical pharmacist in a multidisciplinary transplant team is proven to be favorable. **Conclusions:** It is necessary to standardize the nomenclature and the definition of no adherence. It must be determined which is the most accurate combination of measurement methods. A review of predictive factors for no adherence should contain a sample representing all types of patients, and should facilitate the design for risk profiles. The intervention effectiveness should be tested by randomized studies. The assessment of no adherence, risk factors and outcomes needs to be performed by prospective longitudinal studies.

Keywords: Medication Adherence; Immunosuppressive Agents; Kidney Transplantation.

REFERÊNCIAS:

1. Perovic S, Jankovic S. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregled*. 2009;66:639-44.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage na Internet]. Registro de Transplantes, ano XVII (4) Jan./Dez. 2011 [acesso em 2012 Out 12]. Disponível em: <<http://www.abto.org.br>>.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage na Internet]. Registro de Transplantes, ano XVIII (2) Jan./Junh. 2012 [acesso em 2012 Out 12]. Disponível em: <<http://www.abto.org.br>>.
4. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83:858-73.
5. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:318-23.
6. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med*. 2012;44:85-93.
7. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant*. 2009;9:35-41.
8. Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient factors associated with adherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1775-81.
9. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation*. 2004;77:786-89.
10. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Medication adherence in successful kidney transplant recipients. *Prog Transplant*. 2009;19:167-72.
11. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25:864-70.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
13. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Smith PW, Horne R, Mason JC. Modifiable risk factors for non-adherence to immunosuppressants in renal transplant recipients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3144-9.
14. Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schäfer-Keller P, Köfer S, Thannberger N, et al. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2007;7:108-16.
15. Gordon EJ, Gallant M, Sehgal AR, Conti D, Siminoff LA. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int*. 2009;22:534-45.
16. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of nonadherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int*. 2009;22:441-6.
17. Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to immunosuppressant therapy: a prospective analysis of the theory of planned behavior. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2339-48.
18. Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant*. 2012;26:369-76.
19. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología*. 2011;31:690-6.
20. Chisholm-Burns MA, Kwong WJ, Mulloy LL, Spivey CA. Nonmodifiable characteristics associated with nonadherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1242-7.
21. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:616-26.
22. Brahm MM, Manfro RC, Mello D, Cioato S, Gonçalves LF. Evaluation of adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplantation by control of medication dispensing. *Transplant Proc*. In press.

23. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: Issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007;39:1287-1300.
24. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005;59:13-20.
25. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation.* 2010;90:205-19.
26. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1305-11.
27. Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. *Clin Transplant.* 2005;19:77-82.
28. Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1839-48.
29. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009;9:2597-606.
30. Gheith OA, El-Saadany SA, Abu Donia SA, Salem YM. Compliance with recommended life style behaviors in kidney transplant recipients: does it matter in living donor kidney transplant? *Iran J Kidney Dis.* 2008;2:218-26.
31. Israni AK, Weng FL, Cen YY, Joffe M, Kamoun M, Feldman HI. Electronically measured adherence to immunosuppressive medications and kidney function after deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25:124-31.
32. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Internat.* 2005;18:1121-33.
33. Einollahi B, Tavallahi SA, Bahaaloo-Horeh S, Omranifard V, Salehi-Rad S, Khoddami-Vishteh HR. Marital relationship and its correlates in kidney recipients. *Psychol Health Med.* 2009;14:162-9.
34. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Wilks SE. Social support and immunosuppressant therapy adherence among adult renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2010;24:312-20.
35. Jindal RM, Neff RT, Abbott KC, Hurst FP, Elster EA, Falta EM, et al. Association between depression and nonadherence in recipients of kidney transplants: analysis of the United States Renal Data System. *Transplant Proc.* 2009;41:3662-6.
36. Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;60:266-9.
37. Caplin B, Kumar S, Davenport A. Patients' perspective of hemodialysis associated symptoms. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2656-63.
38. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2704-11.
39. Jindal RM, Joseph JT, Morris MC, Santella RN, Baines LS. Noncompliance after kidney transplantation: a systematic review. *Transplant Proc.* 2003;35:2868-72.
40. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003;25:2307-35.
41. Chisholm MA, Kwong WJ, Spivey CA. Associations of characteristics of renal transplant recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. *Transplantation.* 2007;84:1145-50.
42. Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation.* 2004;77:782-6.
43. Tong A, Howell M, Wong G, Webster AC, Howard K, Craig JC. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:344-54.
44. Evans RW, Applegate WH, Briscoe DM, Cohen DJ, Rorick CC, Murphy BT, et al. Cost-Related immunosuppressive medication nonadherence among kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2323-8.
45. Nevins TE, Thomas W. Quantitative patterns of azathioprine adherence after renal transplantation. *Transplantation.* 2009;87:711-8.
46. Vlaminck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4:1509-13.
47. Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, Cleutjens J, Vlaminck H, Vanrenterghem Y, et al. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: A distinct morphology. *Clin Transplant.* 2007;21:344-51.
48. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1033-41.
49. Silva, HT. Tacrolimus once-daily formulation in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs.* 2007;67:1944-5.
50. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2009;22:780-97.
51. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18:50-4.
52. Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc.* 2008;40:2319-23.
53. Chisholm MA. A renal transplantation advanced pharmacy practice experience. *Am J Pharm Educ.* 2006;70:1-8.
54. Souza TR, Lopes DM, Freire NM, Salmito GA, Vasconcelos HC, Oliveira AB, et al. Importância do farmacêutico residente em uma unidade de transplante hepático e renal: intervenções farmacêuticas. *JBT J Bras Transpl.* 2010;13:1329-92.
55. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2009; 87:839-47.
56. Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S, Kaiser TE, Taber DJ, Tichy EM, et al. Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. *Am J Transplant.* 2011;11:1576-83.
57. Maldonado AQ, Seiger TC, Urann CL, McCleary JA, Goroski AL, Ojogo ON. Billing for outpatient transplant pharmacy services. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69:144-7.
58. Hlubocky JM, Stuckey LJ, Schuman AD, Stevenson JG. Evaluation of a transplantation specialty pharmacy program. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:340-7.
59. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Garrett C, McGinty H, Mulloy LL. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant recipients' adherence and outcomes. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:287-92.
60. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica.* 2011;45:233-40.