



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TACROLIMO EM CRIANÇAS SUBMETIDAS AO
TRANSPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO**

Janete Teresinha Pires de Oliveira

Porto Alegre, abril 2017

Faculdade de Medicina - FAMED

Programa de Pós-Graduação:

Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

**Avaliação da adesão ao tacrolimo em crianças submetidas
ao transplante hepático ortotópico**

Janete Teresinha Pires de Oliveira

**Dissertação apresentada à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul como requisito para
obtenção do título de Mestre.**

Orientador: Profa. Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira

2017

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

de Oliveira, Janete Teresinha Pires
Avaliação da adesão ao tacrolimo em crianças
submetidas ao transplante hepático ortotópico /
Janete Teresinha Pires de Oliveira. -- 2017.
95 f.

Orientador: Sandra Maria Gonçalves Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. adesão à medicação. 2. transplante de fígado. 3.
pediatria. 4. tacrolimo. 5. imunossupressão. I.
Vieira, Sandra Maria Gonçalves, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Ao meu querido pai (*in memoriam*) e
à minha amada mãe que sempre me incentiva, acredita e apoia as minhas escolhas.

“A felicidade não significa ausência de problemas, mas sim a habilidade de lidar com eles. Para você ser feliz, não precisa ter tudo de melhor e sim tornar melhor o que você tem.”

(Autor Desconhecido)

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e a equipe de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que me proporcionaram momentos de aprendizado para além do espaço físico do trabalho.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço, em especial, algumas pessoas que se destacaram nesta caminhada como enfermeira e membro da equipe do Programa de Transplante Hepático Infantil do HCPA:

À Prof.^{fa}. Dr.^a. **Sandra Maria Gonçalves Vieira**, minha orientadora, por me aceitar, me incentivando e colaborando com seu conhecimento e experiência nessa caminhada.

Aos meus queridos colaboradores, Dr. **Carlos Kieling**, Dr. **Jorge Luiz dos Santos** e Dr.^a. **Maria Lucia Zanotelli**.

Aos colaboradores da equipe multiprofissional, **Marcia Anton**, **Maria da Graça Grossini** e **Maria Carolina Witkowski**.

Aos bolsistas de iniciação científica, **Anaís Back da Silva** e **Joel Stefani**, pela ajuda nas coletas de dados.

À Prof.^a Dra.^a. **Vania Naomi Hirakata**, pela colaboração na análise estatística.

Aos colegas da enfermagem, da **unidade de internação pediátrica 10^o Sul**, com os quais pude conviver neste período.

Ao meu marido **José Antonio** e às minhas filhas **Mariana** e **Monique** pela paciência, carinho, amor e incentivo nessa caminhada, por sempre encontrarem as palavras certas para não me deixar desistir desse desafio.

Aos **amigos** que, mesmo longe, mantiveram-se sempre atentos, incentivando essa conquista.

Aos pacientes e familiares aos quais dedico essa pesquisa e que foram os principais estímulos para a realização desse estudo.

Por fim, a todos que contribuíram de alguma forma para a realização do estudo.

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	3
APRESENTAÇÃO	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS	9
LISTA DE TABELAS	10
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Transplante de órgãos sólidos no Brasil	12
2.2 Transplante de órgãos sólidos em crianças e adolescentes: considerações gerais	15
2.3 Transplante hepático ortotópico pediátrico:	17
<i>2.3.1 Considerações gerais</i>	17
<i>2.3.2 Indicações e contraindicações</i>	18
<i>2.3.3 Imunossupressão- princípios gerais</i>	21
2.4 Tacrolimo - aspectos farmacológicos e terapêuticos	26
2.5 Adesão e não adesão terapêutica: definições e fatores associados	28

2.5.1 Não adesão em transplante de órgão sólido	31
2.5.2 Não adesão no transplante hepático ortotópico pediátrico	33
2.5.3 Consequências da não adesão medicamentosa	37
2.5.4 Métodos de avaliação da adesão medicamentosa	40
2.6 O papel da enfermeira no atendimento ao paciente transplantado	46
3 JUSTIFICATIVA	48
4 QUESTÕES DE PESQUISA	49
5 HIPÓTESES	49
6 OBJETIVOS	49
6.1 Objetivo geral	49
6.2 Objetivos específicos	50
7 MATERIAIS E MÉTODOS / RESULTADOS	50
7.1 Artigo em inglês	51
8 CONCLUSÃO	71
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
10 REFERÊNCIAS	75
ANEXOS	81

RESUMO

Introdução: No contexto do transplante de órgãos, a adesão à imunossupressão é imprescindível para evitar episódios de rejeição celular, perda do enxerto e óbito do paciente. No transplante hepático infantil, as taxas de não adesão aos imunossupressores variam de 10 a 70,4%, são aparentemente mais frequentes em pacientes adolescentes e raramente estudada em crianças abaixo de 12 anos de idade. **Objetivos:** determinar a prevalência de não adesão ao tacrolimo em crianças (idade no transplante < 12 anos), acompanhadas no Programa de Transplante Hepático Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, transplantados por no mínimo 1 ano, traçar o perfil dos pacientes classificados como sem adesão e identificar as possíveis repercussões desta sobre o enxerto. **Material e métodos:** Trata-se de uma coorte histórica de um único centro, onde os pacientes foram recrutados do banco de dados da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram revisados os registros médicos de todos os pacientes pediátricos que receberam um enxerto hepático. Critérios de inclusão: procedimento realizado entre os períodos de 1999-2011, por qualquer indicação, em uso de tacrolimo como imunossupressão de manutenção e com no mínimo cinco níveis séricos do imunossupressor em intervalos de aproximadamente três meses. Excluídos pacientes em uso de medicamentos que pudessem interferir no nível sérico do imunossupressor. Não adesão ao tacrolimo foi definida como valores de desvio-padrão do medicamento ≥ 2 , considerando-se no mínimo cinco medidas consecutivas do nível sérico (índice de variabilidade do nível do tacrolimo). As características clínicas, sociais, e demográficas dos pacientes, idade e nível educacional maternos definiram a variável perfil do paciente. ALT > 60 IU / l (excluídas infecção e hepatotoxicidade), rejeição celular histologicamente comprovada, perda do enxerto e morte do paciente definiram repercussão da

não adesão sobre o enxerto. **Análise Estatística:** foram utilizados os testes T de Student para as variáveis descritivas e o qui-quadrado para as variáveis categóricas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Oitenta e seis pacientes menores de 12 anos foram submetidos ao transplante hepático nos períodos entre 1999 e 2011. Destes, sessenta e cinco preencheram os critérios de inclusão. Quinze foram excluídos, resultando em uma amostra final de cinquenta pacientes. Vinte e oito eram do sexo masculino (56%) sendo a média de idade de $4,0 \pm 3,5$ anos. A atresia biliar representou 62% das indicações de transplante, 87,7% eram lactentes e escolares. Não adesão medicamentosa foi observada em 22 (44%) dos pacientes e nas famílias com maior renda ($p=0,045$). Houve uma tendência da não adesão ser mais frequente nas famílias cujas mães tinham maior escolaridade ($p=0,051$). A média de idade materna foi de 31 anos e esta variável não esteve associada aos desfechos. ALT > 60 UI/l foi mais frequente nos pacientes sem adesão medicamentosa ($p=0,035$) e prontamente resolvida após ajuste da imunossupressão. A rejeição celular aguda foi semelhante entre os grupos ($p=0,90$). Óbito ou perda do enxerto não foram observados. **Conclusão:** Houve alta variabilidade do nível de tacrolimo na amostra estudada. Esta foi mais prevalente nas famílias com maior renda. Elevação transitória da ALT foi a principal repercussão dessa variabilidade sobre o enxerto. O índice de variabilidade do nível sérico de tacrolimo $\geq 2DP$ pode sugerir alguma falha da adesão medicamentosa.

Palavras-chave: Transplante de fígado, imunossupressão, pediatria, tacrolimo, adesão à medicação

ABSTRACT

Introduction: In the context of organ transplantation, the adherence to immunosuppression is important to avoid cell rejection episodes, graft loss and patient death. In pediatric liver transplantation, the rates of non-adherence to immunosuppressors vary from 10 to 70,4%. This is more frequent in teenage patients and it is rarely studied in children younger than twelve years old. **Objectives:** Determining the prevalence of non-adherence to tacrolimus in children (age at transplant below 12 years) followed in the Pediatric Liver Transplantation Program of Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA) for at least 1 year in order to establish these patients' profile and identify possible repercussions of non-adherence of the graft. **Materials and methods:** This is a matter of a single center historical cohort in which patients were recruited from the Pediatric Gastroenterology Unit at HCPA. We verified medical records of all pediatric patients who received a liver graft. Inclusion criteria are: procedure carried out from 1999 to 2011 under any recommendation, using tacrolimus as a maintenance immunosuppressor, and with at least five serum levels of tacrolimus in approximately every three months. Patients in treatment with medication that could interfere in the suppressor's serum level were excluded. Non-adherence to tacrolimus was defined when the medication standard deviation was greater than or equal to 2, considering at least five consecutive measurements of serum level (variability rates of the tacrolimus level). Each patient profile was defined by their clinical, social and demographic characteristics, as well as their mother's age and educational level. Alanine transaminase (ALT) higher than 60 UI/l (infection and hepatotoxicity were excluded), histologically proved cell rejection, graft loss and patient death defined the repercussions on non-graft adherence. **Statistical Analysis:** We used T tests for the

descriptive variables and chi-squared for the categorical variables. Values of p lower than 0.05 were considered as significant. **Findings:** Eighty-six patients younger than 12 years old were subject to liver transplantation between 1999 and 2011. From these, sixty-five patients fulfilled the inclusion criteria. Fifteen patients were excluded, resulting in a sample of fifty patients. Twenty-eight were male (56%) and the average age was 4.0 ± 3.5 years. Biliary atresia represented 62% of the transplant indications. 87.7% were infants and students. Non-adherence to medication was observed in 22 (44%) patients and it more prevalent in families with greater income ($p = 0.045$). Non-adherence tended to be more frequent in families in which mothers had a better level of education ($p = 0.051$). The average age of the mothers was 31 years old and this variable was not associated with the outcomes. ALT > 60 IU/l was more frequent in patients without adherence to medication ($p = 0.035$) and immediately solved after an adjustment of the immunosuppression. Acute cell rejection was similar among groups ($p = 0.90$). Death and graft loss were not observed. **Conclusion:** There was a high variability in tacrolimus levels in the sample studied. This was more prevalent in families with higher income. Temporary elevation of ALT was the main effect of this variability on the graft. The variability rates of the serum level of tacrolimus, which was greater or equal to 2 SD (Standard deviation), may suggest failure of the medication adherence.

Keywords: liver transplantation, pediatrics, tacrolimus, immunosuppression, medication adherence.

APRESENTAÇÃO

Janete Teresinha Pires de Oliveira é graduada em Enfermagem (1992) e possui Licenciatura em Enfermagem (2004) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Atua como enfermeira assistencial na Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e membro da equipe multidisciplinar do Programa de Transplante Hepático Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Completou os créditos necessários para defesa da dissertação de mestrado no Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT - Alanina aminotransferase

AB - Atresia biliar

AASLD - Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado

CAP - Célula apresentadora de antígeno

CMV - Citomegalovírus

DP - Desvio padrão

EBV - *Epstein-barr virus* (Vírus Epstein-Barr)

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIV - *Human immunodeficiency virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

IVD - Índice de variabilidade da droga

IVT - Índice de variabilidade do tacrolimo

MS - Ministério da saúde

MLVI – Índice de Variabilidade do Nível de Medicação

NK - Natural *killer*

NFAT - *Nuclear factor of activated T cells* (Fator nuclear das células T ativadas)

OMS - Organização Mundial de Saúde

RBT - Registro Brasileiro de Transplantes

RCA - Rejeição celular aguda

RAT - Rejeição aguda tardia

SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos

SUS - Sistema Único de Saúde

THI - Transplante hepático infantil

Tx - Transplante

TxH - Transplante hepático

UTI - Unidade de terapia intensiva

UTIP - Unidade de terapia intensiva pediátrica

VO - Via oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de resposta imunológica ao transplante de órgãos	22
Figura 2 - Fatores favorecedores de não adesão terapêutica	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais indicações de transplante de órgãos sólidos em pediatria	17
Quadro 2 - Contraindicações de transplante hepático ortotópico pediátrico	20
Quadro 3 - Diretrizes para o acompanhamento e avaliação de crianças e adolescentes candidatos ao transplante hepático ortotópico	21
Quadro 4 - Imunossuppressores farmacológicos utilizadas no transplante hepático pediátrico – mecanismo de ação e eventos adversos	24
Quadro 5 - Principais drogas que interferem com o nível sérico do tacrolimo.....	28
Quadro 6 - Classificação dos episódios de rejeição no transplante hepático ortotópico	38
Quadro 7 - Métodos de avaliação da adesão medicamentosa: princípios, vantagens e desvantagens	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de transplantes de órgãos sólidos entre janeiro e junho de 2015	14
Tabela 2 – Sobrevidas do paciente e do enxerto em crianças submetidas ao transplante de órgão sólido	16
Tabela 3 - Indicações de transplante hepático ortotópico pediátrico	19
Tabela 4 - Estudos da não adesão em pacientes pediátricos transplantados de fígado.....	35

1 INTRODUÇÃO

O perfil do paciente pediátrico que necessita de tratamento médico tem se modificado, de modo que há maior prevalência de crianças com doenças crônicas complexas necessitando de hospitalizações, admissões em unidades de cuidados intensivos, intervenções cirúrgicas e envolvimento multidisciplinar e subspecializado^{1,2}. No que se refere aos hepatopatas crônicos, o grupo pediátrico parece ter uma repercussão maior da doença descompensada do que os adultos. Em estudo do nosso grupo, houve perda do fígado nativo (morte do paciente ou realização de transplante) em 91% dos pacientes que apresentaram episódio de peritonite bacteriana espontânea, no período de apenas 12 meses após infecção, mostrando significativa diferença quando comparados aos adultos com doença de gravidade semelhante (dados não publicados). Para os pacientes pediátricos ou adultos com hepatite fulminante, o transplante hepático (TxH) tem sido o tratamento definitivo².

O primeiro TxH em humanos foi realizado por Thomaz Starzl, em 1963, em Denver, nos Estados Unidos. O receptor era uma criança de três anos de idade com diagnóstico de cirrose secundária à atresia biliar (AB)^{3,4}. O procedimento não teve sucesso, tendo como desfecho o óbito ainda no intraoperatório³. Até o início da década de 1980, havia baixas taxas de sobrevivência relacionadas especialmente à inadequada imunossupressão^{3,5,4}.

A introdução da ciclosporina, no tratamento imunossupressor desses pacientes, reduziu consideravelmente as taxas de rejeição, possibilitando uma maior sobrevivência dos pacientes e chamando a atenção para a importância dessa classe de medicamentos na manutenção dos enxertos³. O procedimento cirúrgico do transplante (Tx) tem evoluído e acumulado progressos. Além dos avanços na técnica cirúrgica, o arsenal de drogas imunossupressoras efetivas permite que, na atualidade, se estime uma sobrevida anual pós-transplante de aproximadamente 90%^{6,7,3,8}.

A necessidade de acompanhamento por longo tempo após o Tx exige que os pacientes e as suas famílias adaptem-se a uma realidade que inclui diversas consultas médicas e uma série de exames ambulatoriais^{9,10}. Ressalta-se que a não adesão às orientações médicas podem estar associadas ao desenvolvimento de episódios de rejeição celular e ao aparecimento de eventos adversos sérios^{11,12,13,14}. Entre os pacientes transplantados hepáticos adultos, as taxas de abandono às drogas imunossupressoras variam de 15% a 40%, enquanto no abandono aos compromissos clínicos estas taxas variam de 3% a 47%¹⁵. Quando se trata de pacientes pediátricos, especialmente adolescentes, a não adesão atinge cifras quatro vezes maiores do que as relatadas em pacientes transplantados adultos^{16,15}. Na década de 1980, Cooper *et al.* avaliaram a adesão em transplante cardíaco e demonstraram que a não adesão foi responsável por 21% de todos os insucessos dos transplantes e 26% de todas as mortes pós-transplante¹⁷.

Outro estudo apontou taxas de não adesão de 22,6%¹⁸. Os principais fatores de risco associados a esta problemática são o sofrimento psicológico, a disfunção familiar e o impacto de efeitos colaterais dos imunossupressores^{14,15}.

As pesquisas no Brasil sobre a temática da adesão medicamentosa em crianças transplantadas ainda são escassas e não dispomos de dados epidemiológicos disponíveis em crianças menores de 12 anos, suscitando a necessidade de estudos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transplantes de órgãos sólidos no Brasil

O Brasil tem hoje o maior sistema público de transplante do mundo, sendo que cerca de 95% dos procedimentos e cirurgias são feitos com recursos públicos. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece assistência integral aos pacientes transplantados, o que inclui: os exames preparatórios para cirurgia, o procedimento cirúrgico, o acompanhamento do paciente, os

exames periódicos, os medicamentos pós-transplante e ainda os procedimentos necessários após o transplante¹⁹.

Em 2015 o país contava com 27 centrais de notificação, captação e distribuição de órgãos, 11 câmaras técnicas nacionais, 748 serviços distribuídos em 481 centros de transplante, 1180 equipes de transplantes e 71 organizações de procura de órgãos²⁰.

Nos últimos dez anos, o Brasil dobrou o número de doadores, passando de 7.500 para 15.141 cirurgias²¹.

No ano de 2015, o estado do Rio Grande do Sul realizou um total de 752 transplantes de órgãos sólidos, sendo que 148 destes foram transplantes de fígado, correspondendo a 19,7% do total de transplantes de órgãos sólidos no estado e 8,15% dos transplantes de fígado do país²². O número total de transplantes de órgãos sólidos realizados no Brasil, no período de janeiro a junho de 2015 está demonstrado na Tabela 1.

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), mais de 50% das famílias brasileiras, ao perder um familiar, são favoráveis à doação de órgãos²¹. Segundo dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), no primeiro trimestre de 2015 foram notificados 168 potenciais doadores de órgãos no Rio Grande do Sul, sendo que somente 67 doações foram efetivadas. Com relação às famílias gaúchas que consentem as doações, das 118 famílias que foram entrevistadas, 70 (59%) destas foram favoráveis à doação de órgãos. Há aproximadamente 20.694 pacientes na lista de espera por um transplante de órgão sólido²³.

Os transplantes com maior crescimento proporcionalmente nos últimos dez anos foram: fígado (176%), pulmão (96%) e rim (84%)²⁰.

O transplante hepático não implica em gastos somente no momento do procedimento, mas também durante todo o período de acompanhamento desses pacientes, seja na sua recuperação em um leito de unidade de terapia intensiva (UTI), na unidade de internação

pediátrica, no acompanhamento ambulatorial, na realização dos exames de controle ou na dispensação de medicações para uso domiciliar.

O SUS paga em torno de R\$ 68.838,89 para cada transplante com doador falecido e R\$ 68.803,27 para transplante intervivos²⁴. Este valor engloba gastos com o procedimento e o período de internação imediatamente após a cirurgia. Deste modo, a cada reinternação do paciente, um novo valor é acrescido a estes custos, tendo em vista que sua permanência no hospital implica ainda na utilização de outros medicamentos, realização de novos exames laboratoriais e de imagem, acrescido também da liberação dos medicamentos específicos do transplante que já estavam sendo utilizados pelos pacientes no domicílio (Comunicação pessoal). Parte destas reinternações decorrem do paciente com comportamento de má adesão ao tratamento medicamentoso, sendo necessários gastos para a investigação das complicações, pois novos exames são realizados para detectar alterações que possam advir deste comportamento.

Tabela 1 - Transplantes de órgãos sólidos realizados no Brasil entre janeiro e junho de 2015.

Órgãos	Total	Vivo	Falecido	PMP	Nº Equipes
Coração	175		175	1,7	26
Fígado	835	72	763	8,2	56
Pâncreas	10		10	0,1	12
Pâncreas/Rim	45		45	0,4	
Pulmão	41	3	38	0,4	5
Rim	2664	579	2085	26,3	118
Total	3770	654	3116		

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes, 2015²³.

Os investimentos no Tx não ficam restritos apenas aos recursos materiais e equipamentos tecnológicos, mas estendem-se aos recursos humanos necessários para o acompanhamento desses pacientes que costumam envolver uma grande equipe multidisciplinar. Profissionais médicos das diversas especialidades são necessários para o atendimento dos pacientes transplantados além de psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, nutricionistas, fisioterapeutas, equipe de enfermagem, dentre outros.

2.2 Transplante de órgãos sólidos em crianças e adolescentes: considerações gerais

O transplante de órgãos sólidos tem transformado a vida de muitas crianças e adolescentes, antes destinados ao óbito frente à falência de órgãos nobres como os rins, o fígado, o coração e os pulmões²⁵. O primeiro Tx bem-sucedido ocorreu em 1954 e foi um transplante renal entre gêmeos idênticos²⁶. Desde então, novos progressos foram surgindo, destacando-se: a adição à imunossupressão de agentes como os corticosteroides (década de 1950) e a ciclosporina (década de 1970)²⁷, a incorporação de técnicas cirúrgicas de microanastomose²⁸ e a utilização da biologia molecular nos testes de histocompatibilidade entre doadores e receptores²⁵. Atualmente, o Tx de órgãos sólidos é um tratamento convencional, com excelentes resultados. As taxas de sobrevida do paciente pediátrico e do enxerto após o Tx de rim, fígado, coração, pulmão e intestino estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2-Taxas de sobrevida do paciente e do enxerto em crianças submetidas ao transplante de órgão sólido.

Órgão	Sobrevida do paciente (%)			Sobrevida do enxerto (%)		
	1 ano	5 anos	10 anos	1 ano	5 anos	10 anos
Rins (vivo)	98,4	96,1	92,4	96,5	84,3-87	54
Rins (falecido)	97,4	93,3	86,6	95,1	66-78,0	51
Fígado (15)	84-89,8	82-84,8	77	84-93	81-88	75
Coração (13)	80	68	58	86-90	68-75	
Pulmão (12)	83	54	44	78-88	35-41	
Intestino (3,4)	80-95	77	46	88	74	58

Fonte: Kim J & Marks, 2014 ³⁰.

Há peculiaridades a serem consideradas quando se trata de transplantar crianças e adolescentes, tais como a compatibilidade entre o tamanho do doador e do receptor; o cuidado pré-transplante; o intervalo habitualmente curto entre o diagnóstico da doença e a descompensação; o período crítico do crescimento e do desenvolvimento; as questões psicossociais e a impossibilidade de autocuidado²⁹. As indicações ao procedimento diferem daquelas apresentadas pelos pacientes adultos e incluem uma diversidade não desprezível de doenças congênitas, algumas delas associadas às manifestações multissistêmicas. No quadro 1, destacamos algumas das principais indicações de transplante de órgãos sólidos em pediatria.

Quadro 1 - Principais indicações de transplante de órgãos sólidos em pediatria

Órgãos Sólido	Indicações
Rins	Displasia renal Uropatia obstrutiva Nefropatia de refluxo
Fígado	Atresia biliar Doença genético-metabólicas Hepatite fulminante
Coração	Doença cardíaca congênita Miopatia
Pulmões	Fibrose cística Hipertensão arterial pulmonar idiopática Bronquiolite obliterante
Intestino	Volvo Atresia intestinal Gastrosquise

Fontes: Schweger *et al.*, 2016³¹; Squire RH *et al.*, 2014³²; Dharnidharka *et al.*, 2014³³; Kirkby S & Hayes D, 2014³⁴; Nayyar N *et al.*, 2010³⁵.

2.3 Transplante hepático ortotópico pediátrico: considerações gerais, indicações e contraindicações

2.3.1 Considerações gerais

Mesmo com o significativo crescimento da hepatologia pediátrica, muitas crianças evoluem para doença hepática crônica ou desenvolvem insuficiência hepática aguda, tornando difícil ou até mesmo impossível a vida com o fígado nativo.

O Tx ortotópico de fígado consiste na retirada do fígado doente e na implantação do enxerto no sítio original. Foi desenvolvido em 1963, por Starzl, na Universidade do Colorado, como já enfatizado³⁶. No período entre os anos de 1963 e 1967, o transplante de fígado foi tentado sem sucesso novamente no Colorado, em Boston-Massachusetts e em Paris-França. O primeiro TxH bem-sucedido foi alcançado em uma menina de 19 meses de vida em 1967, portadora de hepatocarcinoma^{36,37}.

Nas primeiras duas décadas do TxH, os receptores com idade de 18 anos ou menos representavam cerca de 30% do total de transplantes hepáticos feitos no mundo. Dados americanos mais recentes atestam que nos Estados Unidos, entre os períodos de janeiro de 2009 a outubro de 2013, 75 programas realizaram pelo menos um Tx pediátrico. Destes, 43 realizaram 9 ou mais procedimentos em menores de 12 anos de idade²⁶. Atualmente, as taxas de sobrevida do Tx pediátrico situam-se em torno de 90% no primeiro ano após o procedimento e 70% em 20 anos²⁹.

No Brasil, cinco tentativas de TxH foram realizadas entre 1968 e 1972, todas sem sucesso³⁸. Novas tentativas iniciaram-se em 1985, e o primeiro TxH bem-sucedido na América Latina deu-se no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo³⁸. Em 1988, o mesmo grupo descreveu o primeiro TxH com doador vivo³⁹. O segundo grupo a executar o TxH com êxito no Brasil foi o do Instituto da Criança, também do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 1989⁴⁰.

No Rio Grande do Sul, o primeiro TxH foi efetivado no Hospital São Francisco da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em junho de 1991⁴¹.

O programa de transplante hepático infantil (THI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) completou 21 anos. Desde então, foram realizados 182 TxH/170 pacientes. A média de idade dos pacientes foi 4,1 anos. Cento e cinquenta e sete receberam enxerto de doador falecido e 20 de doador vivo. A sobrevida geral dos pacientes em um ano foi de 78,4%².

2.3.2 Indicação e contraindicação

As doenças hepáticas que levam à indicação de transplante de fígado podem ser classificadas da seguinte forma: doença hepática crônica; insuficiência hepática aguda;

doenças metabólicas e tumores hepáticos (tabela 3). A principal indicação de TxH pediátrico permanece sendo a atresia biliar(AB) que corresponde a cerca de 50% das crianças submetidas ao Tx^{42, 3, 43, 32}. Nos pacientes transplantados no Programa de THI do HCPA, a AB (82/165:49,7%) foi a principal indicação seguida de doenças genético-metabólicas (20/165:12,1%)².

Tabela 3 - Indicações de transplante hepático ortotópico pediátrico

Diagnósticos	Percentual de Casos que se Submetem ao Transplante (%)
Atresia Biliar	32-65,7
Doenças Genético-Metabólicas	13-22
Insuficiência Hepática Aguda	2,4-11
Cirrose Criptogênica	1,5-9
Autoimunidade (parenquimatosa e biliar)	1,9-4
Tumores	3,4-9
Outras	7-13

Fontes: Squires RH *et al.*, 2014³²; Spada M *et al.*, 2009⁴²; Neto J *et al.*, 2012⁴³.

As contraindicações absolutas e relativas estão apresentadas no quadro 2. Ressalta-se que as contraindicações relativas devem ser avaliadas individualmente e em intervalos regulares durante o período de espera para o Tx.

Quadro 2 - Contraindicações de transplante hepático ortotópico pediátrico

Contraindicações Absolutas	Contraindicações Relativas
Malignidade extra-hepática incurável (critério oncológico)	Malignidade curada ou curável (critério oncológico)
Sepse não controlada	Sepse tratável
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	Sorologia positiva para HIV
Lesão Cerebral Irreversível	Doença extra-hepática progressiva
Anomalias Congênitas irreversíveis afetando órgãos nobres	Abuso de substâncias
Severa hipertensão portopulmonar	Não adesão irresponsiva às intervenções

Fonte: Kamath BM & Olthoff KM, 2010³; Squires RH *et al.*, 2014³².

Em 2014, a Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) determinou diretrizes para o acompanhamento e avaliação de crianças e adolescentes candidatos ao TxH. Enfatizam a necessidade de equipe multidisciplinar experiente e uma avaliação focada nas indicações, contraindicações, identificação de co-morbidades e esclarecimento sobre as possíveis complicações do Tx (quadro 3).

O acompanhamento em longo prazo após o Tx inclui a monitoração rotineira do crescimento e desenvolvimento, da recidiva da doença, dos efeitos adversos da imunossupressão (doença renal crônica, hipertensão arterial, hiperlipidemia), o desenvolvimento de tumores malignos e da doença linfoproliferativa, além do gerenciamento da transição dos adolescentes aos cuidados de um adulto^{2,14}.

A imunossupressão e a adesão ao regime de medicamentos prescrito são essenciais para a sobrevivência do enxerto e do paciente e serão discutidos nas seções subsequentes.

Quadro 3 - Diretrizes para o acompanhamento e avaliação de crianças e adolescentes candidatos ao transplante hepático ortotópico

Confirmar o diagnóstico de encaminhamento
Avaliar manifestações sistêmicas da doença de base
Estimar a gravidade da doença e avaliar a urgência do transplante
Otimizar o tratamento clínico
Avaliar opções terapêuticas não cirúrgicas
Identificar contraindicações ao transplante
Considerar a possibilidade de doação intervivos
Avaliar a imunização e estabelecer estratégias de imunização apropriada antes do transplante
Estabelecer vínculos entre o paciente, os familiares e a equipe de transplante
Assegurar suporte econômico
Antecipar potenciais complicações
Estabelecer contato com equipe médica original do paciente
Estabelecer a logística de acesso do paciente ao centro transplantador quando da disponibilidade de um doador

Fonte: Squires RH *et al.*, 2014³²

2.3.3 Imunossupressão: princípios gerais

O transplante de órgãos entre indivíduos geneticamente diferentes, mesmo que da mesma espécie, promove uma resposta imunológica mediada por células T, que se não controlada, resulta em rejeição celular, com eventual perda do enxerto (figura 1).

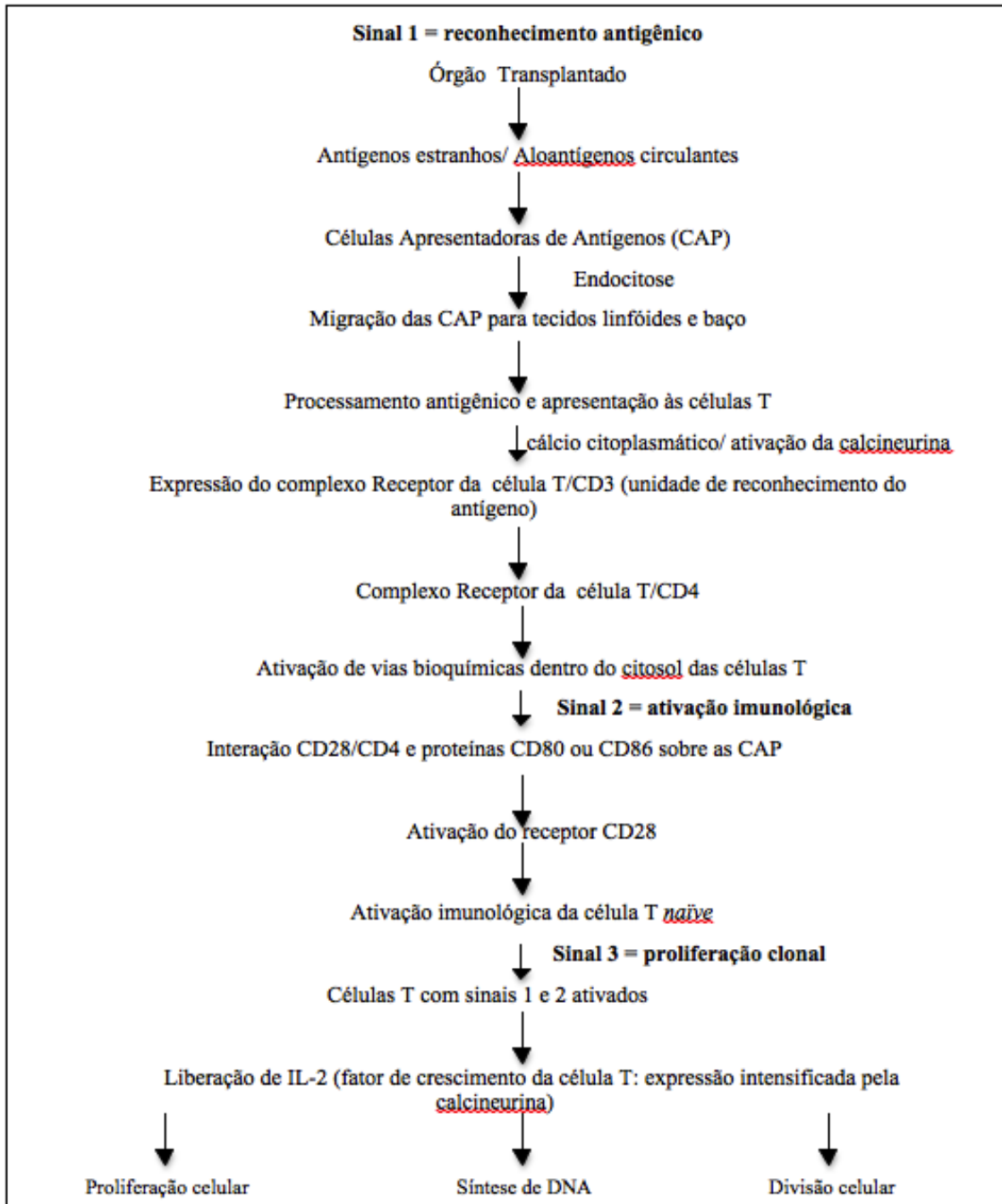


Figura 1- Mecanismo de resposta imunológica ao transplante de órgãos

Fonte: Coelho *et al.*, 2012²⁷

A magnitude desta resposta é determinada pelas diferenças antigênicas entre receptor e doador e no enxerto pela expressão de citocinas pró-inflamatórias desencadeadas tão cedo quanto no período inicial após o transplante⁴⁴.

Os diferentes órgãos variam na sua imunogenicidade. O fígado, pela constante exposição aos produtos alimentares e bacterianos, é um órgão dotado de um microambiente, no qual a tolerância é maior do que a imunidade. Recebe sangue tanto da artéria hepática quanto da veia porta, o qual contém não só nutrientes, mas também produtos metabólicos, toxinas e antígenos solúveis⁴⁵.

A despeito das diferenças, a maioria dos pacientes que recebem órgãos transplantados, incluindo os receptores de fígado, necessitam de imunossupressão específica por longos períodos. A escolha dos imunossupressores deve ser feita visando obter um balanço entre eficácia e tolerabilidade das drogas imunossupressoras e suscetibilidade do receptor²⁷. Deste modo, a imunossupressão após o transplante é complexa e está constantemente em evolução como atestam o grande número de drogas atualmente disponíveis (quadro 4).

Habitualmente, a imunossupressão é classificada em três fases: indução, manutenção e tratamento da rejeição celular aguda⁴⁶. A terapia de indução é prescrita no período perioperatório e visa evitar a rejeição do enxerto nos primeiros 30 dias após o Tx, quando há alta alorreatividade ao enxerto. Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) são a base da imunossupressão na fase de manutenção e no tratamento da rejeição celular aguda^{47,46}. Atualmente, o tacrolimo tem sido amplamente utilizado em transplantes de órgãos sólidos, incluindo o TxH^{47,27,46}.

Quadro 4 – Imunossuppressores farmacológicos utilizados no transplante hepático pediátrico – mecanismo de ação e eventos adversos

continua

Fármaco	Mecanismo de Ação	Eventos Adversos
Corticosteróides	Inibição da síntese de citocinas pelas células apresentadoras de antígenos (sinal 1);	Déficit de crescimento; obesidade; diabetes; hirsutismo; osteopenia; estrias cutâneas; hipertensão arterial; glaucoma
Ciclosporina	Inibição da calcineurina (sinal 2)	Insuficiência renal; hipertensão; diabetes; hiperplasia gengival; hirsutismo; linfoma
Tacrolimo	Inibição da calcineurina (sinal 2)	Insuficiência renal; tremores; agitação; convulsões; cardiomiopatia; anemia; diarreia crônica; diabetes; alergia; linfoma
Rapamicina (Sirolimus)	Inibição na proliferação das células T em resposta a IL-2 (inibidor mTOR- sinal 3)	Hiperlipidemia; pancitopenia; anafilaxia; reações de hipersensibilidade; linfoma; úlceras orais
Everolimus	Inibição na proliferação das células T em resposta a IL-2 (inibidor mTOR- sinal 3)	Dislipidemia; potencializa nefrotoxicidade da ciclosporina
Micofenolato Mofetil	Supressão da síntese de purinas e de DNA (depleção de guanosina); prevenção da proliferação célula T;	Anorexia; dor abdominal; diarreia; pancreatite; neutropenia
Fármaco	Mecanismo de Ação	Eventos Adversos

Nota: sinal 1= reconhecimento antigênico, sinal 2 = ativação imunológica, sinal 3 = proliferação clonal

Anticorpos receptores da IL-2 (Basilixmab)	Inibição da proliferação da célula T (sinal 3)	Reações de hipersensibilidade
Antitimoglobulina	Depleção de células T, modulação de antígenos de superfície de linfócitos (sinal 1 e 3)	Síndrome da liberação de citocinas; mielossupressão; doença citomegálica
Anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3)	Depleção de células T funcionais; liga-se ao receptor CD3 do linfócito T (sinal 1)	Síndrome da liberação de citocinas; mielossupressão; doença citomegálica; infecção por herpes simples; doença linfoproliferativa; recorrência de hepatite C
Anticorpo monoclonal anti-CD52 (Campath 1H:alemtuzumab)	Depleção de células T periféricas e células T linfonodais e em menor extensão células B, NK e monócitos ; liga-se ao receptor CD52 do linfócito T (sinal 1)	Reações de hipersensibilidade à infusão (febre, rash, hipotensão, taquicardia, dispnéia); pancitopenia; infecção

Fonte: Coelho *et al.*, 2012.²⁷

Nota: Sinal 1= reconhecimento antigênico, sinal 2= ativação imunológica, sinal 3= proliferação clonal

2.4 Tacrolimo – Aspectos farmacológicos e terapêuticos

O tacrolimo é um imunossupressor macrolídeo isolado pela primeira vez em 1985 do fungo *streptomyces tsukubaensis*, considerado imunologicamente efetivo *in vivo* em receptores murinos de enxertos de coração em 1987, e aprovado para uso no transplante de fígado nos Estados Unidos em 1994^{47,27}.

O tacrolimo, assim como a ciclosporina, é um inibidor da calcineurina e tem como principal mecanismo de ação interferir com a ativação das células T. O fármaco se liga a uma proteína intracelular denominada FKBP12⁴⁸. O complexo tacrolimo-FKPB12 inibe a atividade fosfatásica de outra proteína citosólica, que é a calcineurina, e evita assim a formação do fator nuclear de ativação de linfócitos (T:NFAT). Este fator situado no núcleo da célula tem por função iniciar a transcrição do gene de algumas interleucinas, tais como interleucina 2 e 3 e o interferon- γ . O resultado clínico desta inibição da atividade linfocitária é a imunossupressão, que tem como objetivo evitar a rejeição nos transplantes. Além disso, o tacrolimo inibe células de granulação e apoptose, bloqueia a ativação da enzima óxido nítrico sintetase e potencializa os efeitos celulares dos esteroides^{47,27}.

Este fármaco é administrado oralmente, exigindo adequada absorção gastrointestinal e subsequente distribuição. A sua biodisponibilidade oral varia entre 5% a 67% e em condições de jejum apresenta uma taxa e extensão de absorção maior. Atinge níveis sanguíneos máximos após uma a duas horas após a ingestão e apresenta meia vida entre oito e vinte e quatro horas. A maior parte dos órgãos sólidos mostra uma elevada concentração do fármaco, sobretudo o fígado, os rins, os pulmões, o coração, o baço e o pâncreas. É extensivamente metabolizado pelo citocromo P450. Menos de 1% da dose administrada é excretada inalterada na urina. A monitorização da concentração da droga é fundamental porque o tacrolimo tem

alta variabilidade farmacocinética inter e intra indivíduo e um índice terapêutico estreito^{47,48}.

A população pediátrica apresenta muitas diferenças fisiológicas que podem alterar significativamente o caráter farmacocinético e farmacodinâmico em termos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga. A distribuição da medicação depende em grande parte da composição corporal e as crianças, em geral por suas características distintas, costumam apresentar um menor nível plasmático da droga⁸. Sua administração deve ser iniciada logo após o transplante. A dose inicial recomendada é de 0,1-0,3 mg/kg/dia, por via oral (vo), dividida em duas doses e deve ser ajustada conforme as funções hepática e renal. A manutenção da dose leva em conta o peso corporal e, portanto, nos pacientes pediátricos essas doses tendem a aumentar. É necessária a manutenção da droga em níveis estáveis que sejam suficientemente altas para prevenir a rejeição e ao mesmo tempo devem estar abaixo do limiar de toxicidade para evitar efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos, principalmente⁴⁹. O uso da droga durante a lactação está sujeito a controvérsias e deve ser considerado individualmente⁵⁰.

Algumas precauções devem ser tomadas quanto à utilização, pois a medicação pode causar importantes eventos adversos (quadro 4), os quais não parecem diferir quando se utiliza a fórmula padrão ou a de liberação lenta⁵¹. A metabolização do tacrolimo é feita pelo sistema de enzimas do citocromo P450-3A e alguns fármacos podem alterar sua concentração sérica (quadro 5). A adesão à droga ainda permanece sendo um sério problema, estudado especialmente entre os adolescentes^{27,14}.

Os corticosteroides constituem até hoje a base da indução e da manutenção da imunossupressão e são habitualmente administrados em associação aos inibidores da calcineurina, imediatamente após a realização do transplante^{52,27,14}. Logo após o Tx são utilizados em altas doses que serão diminuídas nas primeiras semanas, progressivamente, até poder ser retirada completamente entre o terceiro e sexto mês, se não ocorrer rejeição^{52,14}.

Quadro 5 - Principais drogas que interferem com o nível sérico do tacrolimo

Drogas que Elevam o Nível Sérico do Tacrolimo	Drogas que Diminuem o Nível Sérico do Tacrolimo
Cloranfenicol	Rifampicina
Claritromicina	Carbamazepina
Clotrimazole	Dexametasona
Ciclosporina	Fenobarbital
Danazol	Fenitoina
Diltiazem	Hidróxido de Magnésio
Eritromicina	Hidróxido de Alumínio
Fluconazol	Bicarbonato de Sódio
Itraconazol	
Cetoconazol	
Metilprednisolona	
Teofilina	
Cimetidina*	
Cisaprida*	
Metoclopramida*	
Nifedipina*	
Verapamil*	

Fonte: Wallemacq P *et al.*, 2009⁵³.

*estudos em animais

2.5 Adesão e não adesão terapêutica: definições e fatores associados

A primeira referência sobre a importância do cumprimento das prescrições médicas foi feita por Hipócrates há 2400 anos. Entretanto, o conceito de adesão foi criado somente no

século 20 por *Haynes* (1979), designada na língua inglesa como *compliance* e definida como o grau em que o comportamento do paciente coincide com a prescrição recomendada⁵⁴.

Admite-se vários significados ao termo *compliance*, incluindo-se observância, condescendência e submissão⁵⁵. Desta forma, o termo trazia em si, uma conotação hierárquica onde o médico era o dirigente e o paciente o subordinado^{56,16}. Mais tarde, o termo *adherence* passou a ser utilizado, enfatizando a extensão na qual o comportamento de uma pessoa está de acordo com a orientação médica ou de saúde e denotando assim, uma maior cooperação e igualdade entre as equipes de saúde e os pacientes^{56,57,54,16}.

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), adesão se refere ao grau em que um comportamento do paciente (tomar o medicamento, seguir uma dieta e/ou promover mudanças de estilo de vida) corresponde às recomendações acordadas com o profissional de saúde^{16,58}. Para a maioria dos autores, a concordância entre estes deve ser de no mínimo 80% do total das recomendações, observando-se os horários, as doses e o tempo de tratamento ou acompanhamento⁵⁶. O comportamento oposto é chamado de não adesão e está habitualmente classificada como: clínica (não cumprimento às orientações, não realização de exames laboratoriais e o não comparecimento às consultas), medicamentosa (não utilização adequada da prescrição farmacológica) ou ambas¹⁰.

Na prática, é impossível uma classificação monodimensional do tema, sendo necessário considerar várias características, tais como: a temporalidade, a frequência, a motivação e a certeza diagnóstica⁵⁴.

A OMS estima uma prevalência de não adesão de 50% nos doentes crônicos em nações industrializadas⁵. Essas taxas variam de acordo com as populações estudadas, o diagnóstico que motivou ao transplante, os conceitos de adesão admitidos e os métodos de

avaliação^{59,16,60}. Fatores a serem considerados quando da avaliação desta problemática incluem: as características comportamentais e psicossociais, as barreiras financeiras e do sistema de saúde, a relação paciente-cuidador e os fatores intrínsecos ao tratamento^{54,16,61}. Neste último contexto, incluem-se: o número de medicamentos prescritos, a complexidade do esquema terapêutico, as alterações na alimentação^{9,12}, a rigidez no horário, a alta frequência de administração de cada dose⁶², os tratamentos muito longos, o aparecimento de efeitos colaterais e a disponibilidade de aquisição de medicamentos^{9,62}. Outra questão a ser considerada é a conscientização do paciente à sua doença. Os pacientes, quando não são bem informados e não apresentam bom vínculo com os serviços de saúde, recusam-se a aceitar padrões que interfiram no seu cotidiano, o que é uma forma de não sentir o estigma da doença. Segundo o modelo de decisão terapêutica, que analisa a reação do paciente frente ao tratamento proposto, há três tipos de pacientes: aqueles que aceitam e procuram cumprir a prescrição, aqueles que aceitam, mas não sem testar outras opções, e os que recusam a terapêutica⁵⁶.

Desse modo, sem entender os reais motivos que impedem a adesão adequada, alguns profissionais relacionam equivocadamente a má adesão ao tratamento à ignorância e à irresponsabilidade do paciente⁵⁶.

Os vários fatores que determinam a não adesão terapêutica estão contemplados na Figura 2.

Ainda, a não adesão pode ocorrer de maneira intencional ou não intencional. A primeira é definida como a decisão ativa ou a escolha do paciente em não seguir o regime de tratamento prescrito, enquanto a segunda é um processo passivo tal como situações de descuido ou esquecimento^{13,61}. Na situação do transplante de órgãos, o conceito de adesão é multifacetado. Pode incluir a não adesão à prescrição médica, o que significa, principalmente,

mas não exclusivamente, o não cumprimento ao regime imunossupressor ou às diversas drogas utilizados para prevenir ou tratar complicações do procedimento e outros fatores que afetam negativamente as sobrevidas do enxerto e dos pacientes^{10,5}.

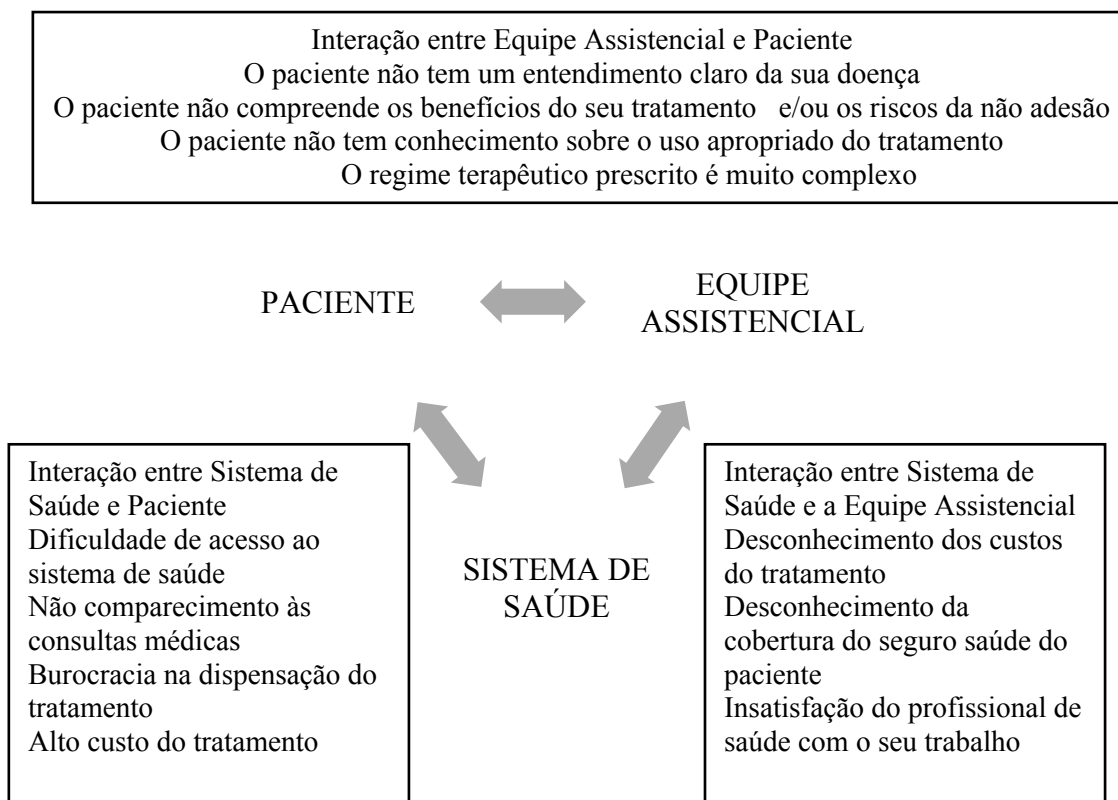


Figura 2 - Fatores Favorecedores de Não Adesão Terapêutica

Fonte: Osterberg L & Blaschke T, 2005⁶³(Adaptado).

2.5.1 Não adesão em transplante de órgãos sólidos

A prevalência média de não adesão ao tratamento em pacientes transplantados é de 25,3% (variação: 5-50%), podendo ser influenciada pelos fatores descritos acima. É uma importante causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes, contribuindo para maior incidência de tumores, perda de enxertos e episódios de rejeição aguda e crônica^{9,64,65,10,66,67,68,69,70,13}. Em uma metanálise que incluiu um total de 147 estudos e cerca de

29.000 pacientes, a taxa de não adesão em transplantados de órgãos sólidos foi de aproximadamente 33%/ paciente/ ano na América do Norte e 13,5%, na Europa⁷¹.

Em um estudo transversal, que contemplou 193 transplantes hepáticos, 87 transplantes cardíacos e 46 transplantes pulmonares, em maiores de 16 anos, as taxas de não adesão estiveram em torno de 10,5% , sem diferenças entre o tipo de órgão transplantado⁷². Estes resultados não parecem ser universais. Entre os pacientes receptores de rim, foram identificados 73% dos pacientes como não aderentes quanto à tomada das medicações imunossupressoras, em comparação com 60% dos receptores de fígado¹².

Em estudo recente, Tielen *et al.* observaram uma taxa de não adesão de 16,4% em pacientes transplantados renais, os quais apresentaram uma menor sobrevida em dois anos, quando comparados com aqueles classificados como aderentes ao tratamento⁷³.

Em adolescentes receptores de fígado, um estudo observou que os receptores não aderentes aos medicamentos imunossupressores tiveram um risco significativamente maior de rejeição aguda tardia, quando comparados com os receptores que apresentaram adesão¹⁰.

Além disso, os pacientes receptores de transplante de pulmão foram considerados menos aderentes do que os receptores de coração e fígado. Estima-se que 20% da rejeição aguda tardia e 16% da perda do enxerto esteja relacionada com a não adesão aos imunossupressores⁶⁹.

A adesão parece diminuir com o passar do tempo, segundo relato dos próprios pacientes⁷⁴.

Para tanto, a não adesão também foi associada com a dinâmica familiar e aos padrões de enfrentamento dos pais, demonstrando que as intervenções positivas dos profissionais de saúde aumentam a adesão aos medicamentos⁹.

Embora os pacientes saibam que as medicações são necessárias para manter o órgão e prevenir os episódios de rejeição, cerca de 20% dos pacientes transplantados não tomam suas medicações, seja por uso irregular, não administração da dose exata, seja por não tomar nos horários corretos⁶². Uma relevante questão ética é que o órgão rejeitado por causa da falta de adesão é um enxerto que poderia ter sido dado a alguém em risco de evoluir para óbito.

2.5.2 Não adesão no transplante hepático ortotópico pediátrico

A despeito do fígado ser um órgão com tolerância imunológica, o funcionamento adequado do órgão transplantado requer diversos cuidados, frequentes consultas clínicas e uma vida longa usando medicações imunossupressoras. Enquanto o pressuposto é que os transplantados devam estar altamente motivados para o comportamento de adesão, a literatura demonstra que a não adesão ocorre em uma proporção significativa de pacientes⁶⁵.

Aproximadamente uma dezena de estudos publicados tratam do tema não adesão no transplante de fígado envolvendo crianças e adolescentes (tabela 4). Estes nos mostram que a prevalência variou de 10 a 70,4%, na dependência do método de avaliação estudado. Cinco destes estudos foram retrospectivos e somente três destes utilizaram o conceito de variabilidade do imunossupressor como diagnóstico de não adesão^{75,76,66}. A principal faixa etária estudada é a adolescência, onde os fatores associados são múltiplos e muitas vezes não isolados. Berquist *et al.* observaram uma significativa associação entre a não adesão em adolescentes e baixo nível socioeconômico, idade maior no transplante e episódios de rejeição aguda tardia^{65,10}. Relata-se frequentemente nesse grupo: os distúrbios psicológicos devido à baixa autoestima, os problemas de ajustamento social e as dificuldades comportamentais¹⁶. No que se refere especificamente a não adesão aos imunossupressores, tornam-se importantes determinantes o esquecimento da ingestão do medicamento e os efeitos colaterais secundários

ao uso prolongado⁶⁸. Este último parece ser mais prevalente no sexo feminino e relacionado diretamente ao impacto causado por alguns dos imunossupressores na aparência física¹⁶.

A adesão aos medicamentos é um fator importante durante o processo de transição da infância para a adolescência. Os pacientes começam a experimentar uma natural transferência de responsabilidade com os cuidados sobre a saúde, dos pais ou responsáveis para o próprio indivíduo. Recentemente, Harry *et al.* relataram uma prevalência de 60% de não adesão em um grupo de adolescentes neozelandeses durante a fase de transição da pediatria para a clínica de adultos, que ocorreu entre a faixa etária dos 13 aos 16 anos⁷⁷. Dados demonstram que ocorre uma deterioração na adesão, que começa no início da adolescência e continua na fase adulta⁷⁵.

Na faixa etária pediátrica fora da adolescência, os estudos são escassos^{78,79,80}. De qualquer modo, a prevalência de não adesão em crianças menores de 12 anos não parece ser baixa. No grupo estudado por Fredericks *et al.*, cuja média de idade foi de 8,5 anos, a taxa de prevalência de não adesão foi de 42%⁸⁰. O perfil deste grupo de pacientes ainda é desconhecido.

Especialmente para pacientes entre as faixas etárias de lactentes a escolares, é fundamental o envolvimento das famílias já que estes indivíduos não possuem capacidade para o autocuidado. Demonstra-se que um ambiente estável e de apoio, com adequado envolvimento dos pais, correlaciona-se fortemente com boa adesão^{16,68,81,9}. Por outro lado, um ambiente estressante, desprovido de recursos financeiros e ainda o fato de residir com pais solteiros ou com uma família mista são frequentemente associados com redução da adesão aos regimes medicamentosos^{16,65}.

Tabela 4 – Estudos da não adesão em pacientes pediátricos transplantados de fígado

(Continua)

Autores	Ano	População	Número de pacientes	Faixa etária (anos)	Tempo decorrido após o Tx	Método de avaliação da adesão	Áreas de avaliação da não adesão	Taxas de não adesão (%)	Impacto da não adesão nos resultados
Avitzur <i>et al.</i>	2004	Pediátrica	32	0,5-17,3	153 (mediana)	Prontuários	Imunossupressão registro médico	21,8	RC* (42,8)
Falkenstein <i>et al.</i>	2004	Pediátrica	234	NR	NR	Prontuários Entrevista	Imunossupressão	17	Retransplante (10)
Rumbo <i>et al.</i>	2004	Pediátrica	14	3-20	NR	Prontuários	Imunossupressão	28,5	Retransplannte (1)
Shemesh <i>et al.</i>	2004	Pediátrica e adolescente	81	2-21	NR	Auto relato questionário p/ enfermeiros, médicos, cuidadores e pacientes Tacrolimus DP***	Imunossupressão	60,5 de acordo com os médicos 51,9 de acordo com os enfermeiros 70,4 de acordo com os cuidadores 69,8 de acordo com autorrelato	NR**
Berquist <i>et al.</i>	2008	Adolescente	111	12-21	>6	Prontuários	Imunossupressão Registros médicos Testes sanguíneos	22,5 10,9 18	RAT***** (33,5)
Fredericks <i>et al.</i>	2008	Adolescente	25	12-17,9	90 (media)	Entrevista Prontuários	Imunossupressão Registros médicos	32 48	NR

(Continuação)

Autores	Ano	População	Número de pacientes	Faixa etária (anos)	Tempo decorrido após o Tx	Método de avaliação da adesão	Áreas de avaliação da não adesão	Taxas de não adesão (%)	Impacto da não adesão nos resultados
----------------	------------	------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	---	--------------------------------	---

Fonte: Burra P *et al.*, 2011¹⁶ (Adaptada).

*RC=rejeição crônica; **NR=não relatado; ***DP=desvio-padrão; ****RAT= rejeição aguda tardi

2.5.3 Consequências da não adesão medicamentosa

Como já enfatizado anteriormente, quando um órgão ou tecido de um indivíduo é transplantado em outro receptor não idêntico geneticamente, uma série de eventos celulares e moleculares são iniciados. Algumas células, incluindo células T e B, células natural *killer*, macrófagos e células dendríticas, geram um número de eventos imunológicos celulares e humorais que podem resultar na rejeição do enxerto²⁷.

As células T desempenham um papel importante na imunidade, sendo o foco primário do desenvolvimento de drogas imunossupressoras²⁷. A rejeição é o resultado final de um processo de destruição do órgão transplantado pelo hospedeiro, o qual é iniciado e dirigido contra antígenos estranhos ou próprios do enxerto. Pode ser classificada como aguda, aguda tardia ou crônica (quadro 6).

Quadro 6 - Classificação dos episódios de rejeição no transplante hepático ortotópico.

Classificação	Aspecto Temporal	Histologia	Repercussão sobre enxerto
Celular Aguda (RCA)	Qualquer momento após Tx	<p>a) inflamação portal: linfócitos ativados, neutrófilos ou eosinófilos</p> <p>b) infiltrado inflamatório com lesão dos ductos biliares</p> <p>c) c) inflamação subendotelial dos ramos da veia porta</p>	<p>Hepatite transitória com boa resposta ao tratamento</p> <p>Evolução para formar recidivantes e crônica</p>
Aguda Tardia (RCT)	1- 6 meses após Tx	<p>a) inflamação portal e centro lobular pronunciada</p> <p>b) componente celular necroinflamatório (perivenulite)</p>	<p>Potencialmente resistente ao tratamento;</p> <p>Evolução para ductopenia e perda do enxerto</p>
Crônica (RCC)	Processo insidioso	<p>a) ductopenia</p> <p>b) fibrose portal com infiltrado inflamatório</p> <p>c) arteriopatia</p>	<p>Causa importante de perda do enxerto em longo prazo</p>

Fonte: Thomé ACO *et al.*, 2014 ².

Os sinais clínicos de rejeição podem ser muito variados, incluindo febre, dor abdominal, irritabilidade. Laboratorialmente ocorre aumento das transaminases, bilirrubinas, gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina³.

É percebida em muitas crianças em acompanhamento após o transplante e embora a rejeição seja mais comum nos primeiros três a seis meses após o procedimento, poderá ocorrer anos mais tarde e está frequentemente associada com a não adesão aos medicamentos imunossupressores³.

No que se refere à rejeição aguda, a prevalência de não adesão no grupo de adolescentes parece variar entre 31,8 a 42%^{65,80,10}. Em 2004, Avitzur *et al.* relatam uma prevalência de aproximadamente 22% de rejeição crônica em pacientes pediátricos (0,5 - 17 anos), transplantados, sem adesão medicamentosa. Rejeição aguda tardia ocorreu em 10 e 33% dos casos estudados, respectivamente, por Venkat *et al.* e Berquist *et al.*, ambos em 2008. Em adultos receptores de enxerto renal, também não são desprezíveis as taxas de rejeição aguda, crônica e perda do enxerto secundárias à não adesão aos imunossupressores⁴⁸.

A não adesão ainda está associada com as hospitalizações mais frequentes, as internações mais longas, a maior utilização dos serviços de saúde e a piora na qualidade de vida⁸².

Não seguir corretamente uma prescrição médica é um processo dinâmico: um paciente pode ser não aderente em um momento e ser aderente em outro. Portanto, idealmente, a avaliação da mesma deva se dar ao longo do tempo e de maneira contínua. Uma questão importante na literatura, refere-se aos diferentes métodos de medição e diagnóstico desta problemática⁵.

2.5.4 Métodos de avaliação da adesão medicamentosa

Os métodos de avaliação da adesão medicamentosa podem ser classificados em métodos objetivos e subjetivos. Dentre os métodos objetivos, podemos citar: a observação direta da ingestão dos comprimidos, a contagem de comprimidos, a medida da concentração do fármaco no sangue (nível sérico ou plasmático) ou urinário do medicamento em estudo e o controle das embalagens eletrônicas^{10,66,5,16,70,13}. A concentração do fármaco no sangue é medida através de técnicas analíticas que avaliam se o fármaco foi tomado ou administrado na dosagem e frequência recomendadas pela identificação do metabólito do medicamento ou de marcadores químicos⁵⁶. Quando se faz o registro de várias medidas individuais dessa concentração, ao longo do tempo, e se avalia o desvio padrão da média alcançada, temos o índice de variabilidade do fármaco⁸³. Este reflete o grau de flutuação da droga e, por ser objeto do nosso estudo, será discutido mais detalhadamente.

No quadro 7 estão demonstrados o princípio, as vantagens e as desvantagens dos principais métodos de avaliação da adesão medicamentosa. Embora existam muitos métodos de medição da adesão, o teste ideal deve ser simples, prático, objetivo, não interferir com a rotina dos pacientes e apresentar uma boa correlação com os dados clínicos^{66,76}.

Quadro 7 - Métodos de avaliação da adesão medicamentosa: princípio, vantagens e desvantagens

(continua)

Métodos Objetivos				
Método	Princípio	Vantagens	Desvantagens	Referências
Monitoração Eletrônica	Chip embutido, que grava digitalmente quando os frascos de comprimidos são abertos para dispensar medicamentos.	Informações detalhadas da dispensação: - número de dosagens; - intervalo adequado; - frequência de utilização.	Ineficaz para: - medicações líquidas; - múltiplas doses prescritas (única abertura do frasco). A abertura dos frascos não implica na tomada do medicamento. Alto custo	Shellmer DA <i>et al.</i> , 2007. Stuber ML <i>et al.</i> , 2008. Burra P <i>et al.</i> , 2011. Neiheisel MB <i>et al.</i> , 2013.
Nível sérico/plasmático/urinário (única medida)	Identificação do fármaco ou seu metabólito em momentos determinados (pico de ação ou pré-ingestão)	Diretamente relacionado à tomada da medicação. Não interfere na rotina.	Não identifica o uso esporádico Não considera variações no metabolismo	Stuber ML <i>et al.</i> , 2008. Venkat <i>et al.</i> , 2008. Burra P <i>et al.</i> , 2011. Neiheisel MB <i>et al.</i> , 2013.
Contagem de pílulas/cápsulas dispensadas	Comparar número de pílulas dispensadas com número de pílulas devolvidas em um espaço de tempo	Quantificável Simples de realizar	Inacurado Sujeito a superestimação da adesão	Neiheisel MB <i>et al.</i> , 2013.
Controle de frascos dispensados (líquidos)	Comparar o volume dispensado com aquele devolvido em um espaço de tempo	Quantificável Simples de realizar	Inacurado Sujeito a superestimação da adesão	Neiheisel MB <i>et al.</i> , 2013

(continuação)

Métodos Objetivos				
Método	Princípio	Vantagens	Desvantagens	Referências
Observação da tomada do medicamento	Monitoração do momento da ingestão do medicamento	Acurado	Alto Custo Manipulável Não prático	Burra P <i>et al.</i> , 2011. Neiheisel MB <i>et al.</i> , 2013.

Métodos Subjetivos				
Método	Princípio	Vantagens	Desvantagens	Referência
Auto Relato	Paciente ou cuidador se auto refere como sem adesão frente a uma pergunta direta	Simples de realizar Não interfere na rotina	Inacurado Sem correlação com medidas objetivas	Shemesh E <i>et al.</i> , 2004.
Avaliação da resposta clínica	Observação direta do efeito esperado da medicação	Simples de realizar Não interfere na rotina	Inacurado Não considera variações no metabolismo	Osterberg L e Blaschke T, 2005.
Medida de marcador fisiológico (frequência cardíaca, pressão arterial, peso)	Observação direta do efeito esperado da medicação	Simples de realizar Não interfere na rotina	Inacurado Não considera variações no metabolismo	Osterberg L e Blaschke T, 2005. Neiheisel MB <i>et al.</i> , 2013.
Diário do paciente ou Respostas a questionários	Avaliação retrospectiva da tomada de medicações	Corrigir eventuais equívocos	Facilmente manipulável	Osterberg L e Blaschke T, 2005

Fontes: Burra *et al.*, 2011¹⁶; Neiheisel *et al.*, 2014⁵⁸; Osterberg&Blaschke, 2005⁶³; Shellmer *et al.*, 2011¹⁵; Stuber *et al.*, 2008¹; Shemesh *et al.*, 2004⁶⁴; Venkat *et al.*, 2008⁶⁶ (Adaptado).

Os métodos subjetivos têm como base o relato da adesão/não adesão feito pelo próprio paciente, pelos profissionais de saúde e/ou pelos familiares^{84,56,64,54,10,66,5,16,13,85} e a avaliação de marcadores fisiológicos como: dados de exame físico (efeitos colaterais) e evidências de complicações clínicas associadas a não adesão^{86,76,11}. Não existe um método considerado padrão ouro para avaliar a adesão, cada método utilizado tem pontos fortes e limitações¹³.

Faz parte da prática médica corrente que quando uma determinada droga é mensurada nos seus diversos sítios de distribuição (sangue total, soro, plasma, urina, liquor etc.), níveis indetectáveis ou sub terapêuticos significam não seguimento da prescrição. Entretanto, está bem demonstrado que a interpretação de um único nível pode não retratar o padrão de uso do medicamento individualmente, a longo prazo⁷⁶.

Como anteriormente citado, o Índice de Variabilidade da Droga (IVD) avalia o grau de flutuação dos níveis sanguíneos de um determinado medicamento ao longo do tempo, através do cálculo do desvio padrão (DP) de mensurações consecutivas do fármaco de interesse. Admite-se que quanto maior este valor, maior a variabilidade no sítio de distribuição estudado⁸³. O limiar de flutuação varia um pouco de centro para centro. Habitualmente, valores de DP entre 1,8 e 3,5 parecem ser significativos^{66,87,83}.

Esta variabilidade ou flutuação sugere um padrão de ingestão irregular do medicamento e provavelmente está associada aos fatores comportamentais, tais como a falta de adesão, aos parâmetros farmacocinéticos da droga (absorção ou o metabolismo), ou uma combinação de ambos^{76,87}.

Para a monitoração medicamentosa de pacientes transplantados, o cálculo do IVD é de fácil aplicabilidade, é simples de calcular e não interfere na rotina de acompanhamento ambulatorial, uma vez que utiliza a informação obtida rotineiramente na prática clínica^{76,83,48}.

O método é menos preciso para indivíduos que apresentam perda do funcionamento do enxerto por causas não relacionadas à adesão. Assim, deve ser utilizado com cautela em pacientes que apresentaram recidiva da doença de base (hepatite viral C e doenças autoimunes), nas quais a diferença entre rejeição e recorrência nem sempre é possível. O ponto de corte limite desta variável para diferenciar o aumento do risco de alterações não está completamente estabelecido entre as diferentes faixas etárias⁸³.

De acordo com Shemesh e Benton (2010), o uso do IVD para monitorar adesão medicamentosa em pacientes transplantados “não é uma novidade”. De fato, há aproximadamente dez anos, em 2005, Bucuvalas J *et al.* conduziram um estudo com 217 pacientes pediátricos transplantados de fígado e entre os seus objetivos estava a determinação da variabilidade do imunossupressor utilizado, através do cálculo do DP. Havendo variação excessiva (> 2 DP), os pacientes e familiares eram submetidos à entrevista e à avaliação pela enfermeira do grupo, tentando identificar a causa dessa e corrigir equívocos. Cerca de 50% dos pacientes foram identificados com valores flutuantes do imunossupressor. Após intervenção este número caiu para 15%. Nenhum episódio de rejeição foi identificado e os autores atribuíram o primeiro desfecho às falhas na prescrição⁸⁸.

Os estudos atuais, tanto envolvendo crianças quanto adultos, enfatizam a associação entre altos índices de variabilidade dos inibidores da calcineurina, especificamente tacrolimo (IVT) e episódios de rejeição do enxerto⁴⁸.

Em estudo de 2008, Venkat *et al.* realizaram um estudo de coorte retrospectivo, com 101 receptores de transplante hepático pediátrico, com no mínimo um ano após o procedimento e em uso de tacrolimo para a imunossupressão de manutenção. O desfecho primário avaliado foi a rejeição do enxerto histologicamente comprovada e entre os secundários estava o DP dos níveis sanguíneos de tacrolimo (um marcador do nível de

variabilidade da droga). Houve onze episódios de rejeição aguda tardia, durante o período de estudo. Dez destes episódios ocorreram em pacientes com IVT > 2 DP. A chance de rejeição foi de 3,49 (95%CI 1,31-9,29) para cada aumento de uma unidade no DP do nível sanguíneo de tacrolimo⁶⁶.

Pollock-Barziv SM *et al.* (2010) investigaram os fatores associados à rejeição tardia, seis meses após o transplante, em 144 receptores de coração, rins, fígado e pulmão em pacientes com idades entre 8 e 18 anos, recebendo tacrolimo. Também para estes autores, cada aumento acima de 2 DP de tacrolimo esteve associado a um risco de 1,58 de perda do enxerto ($p = 0,003$). No que se refere à sobrevida do enxerto em um ano, esta foi significativamente maior para aqueles pacientes com DP de tacrolimo < 2. Para estes autores, o cálculo do IVT proporciona uma boa oportunidade para triagem de não adesão, possibilitando intervenções sobre o risco de perda de enxertos de órgãos sólidos⁸¹.

Em estudo realizado em 2014, Supelana C *et al.* revisaram os prontuários de 150 receptores de fígado, selecionados aleatoriamente. O objetivo principal foi validar os resultados pediátricos na população de transplantados adultos. Mais uma vez, o IVT foi significativamente mais elevado ($p < 0,01$) em pacientes que tiveram episódios de rejeição confirmados por biopsia ($3,8 \pm 3,2$) em comparação com o resto da coorte ($2,3 \pm 1,5$; $p < 0,01$). O índice de variabilidade não só esteve associado com rejeição, mas também previu a sua ocorrência. O ponto de corte de 2,0 resultou em uma sensibilidade de 77% e especificidade de 60% em prever a rejeição, com uma área sobre a curva de 0,71 (IC 95%: 0,61-0,81). Concluíram que valores de IVT entre 2,5-2,6 estão associados aos episódios de rejeição e aqueles entre 1,8-2,0 podem ser utilizados para prever o risco de rejeição⁸³.

Em estudo de 2015, Shuker N *et al.* enfatizaram a importância do cálculo do IVT na prevenção dos episódios de não funcionamento do enxerto em transplantados renais de

qualquer faixa etária. Concluem que afastadas as causas de interferência na farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, “melhorar a não-adesão ao regime imunossupressor pode ser a intervenção mais importante para reduzir o índice de variabilidade do tacrolimo e melhorar os resultados do transplante em longo prazo”.

2.6 O papel da enfermeira no atendimento ao paciente transplantado

O desafio dos profissionais de enfermagem não se limita apenas em compreender e auxiliar no tratamento, mas buscar desenvolver uma prática humanizada, em que possamos continuamente refletir sobre o sentido de nossas ações, reações e atitudes com os nossos pacientes^{89,90}.

Esses pacientes devem ser vistos em sua totalidade, isto é, em sua história, em seu lugar na família, na sociedade, em seus sentimentos, em sua cultura, em seus medos e em sua doença⁸⁹. Quando inicia o processo de cuidar, o enfermeiro precisa utilizar o conhecimento científico e também sua capacidade de observação e percepção, planejando cada etapa do processo e identificando as necessidades individuais dos pacientes⁹¹.

O atendimento no TxH enfatiza a importância da capacitação e da qualificação de enfermeiros especialistas. Para que a assistência de enfermagem seja de qualidade e diferenciada é necessário, além do domínio técnico, uma sistematização das ações. Além disso, desenvolver e pensar em intervenções que alcancem as reais necessidades das famílias e dos pacientes^{89,92}. O acompanhamento do enfermeiro acontece nas diversas fases do tratamento, seja antes, durante ou após o transplante. Sua participação junto com a equipe multidisciplinar é fundamental para promover a recuperação destes pacientes e assim permitir o seu retorno ao convívio familiar e social.

A atuação do enfermeiro inicia no ambulatório ou na internação quando o paciente é

encaminhado para avaliação ao transplante. Este acompanhamento não se restringe somente ao paciente, mas também as suas famílias. O enfermeiro está presente no bloco cirúrgico, na sala de recuperação, na unidade de terapia intensiva, na unidade de internação e no ambulatório.

O conhecimento prévio dos candidatos ao transplante, as informações na avaliação e o acompanhamento pós-operatório desses pacientes e suas famílias são importantes para o planejamento das ações que objetivam seus cuidados e as orientações necessárias após a realização do procedimento. É essencial conhecer o motivo da indicação para o transplante, as características e o estágio da doença. A percepção de aspectos sociais e emocionais do paciente e sua família também constituem informações relevantes para o enfermeiro que ao considerá-las poderá implementar um cuidado mais humanizado e individualizado⁹¹.

O enfermeiro deve ter sensibilidade para considerar e avaliar o impacto que o transplante provoca nas relações sociais e familiares de seus pacientes pediátricos, na sua formação escolar, na obrigatoriedade da adesão ao regime imunossupressor proposto. Também é importante valorizar e entender que as mudanças em seu estilo de vida frequentemente os levam aos sentimentos de incompreensão e revolta por acharem que podem realizar muitas atividades, as quais a equipe e seus pais sentem-se inseguros em permitir⁹³.

O enfermeiro precisa contribuir para a adesão familiar a um regime terapêutico que inclui restrições na dieta e em atividades de lazer, especialmente nos primeiros meses, administração rigorosa e controlada de medicamentos pelo resto da vida, visitas médicas frequentes, exames de controle além de outros cuidados que exigem mudanças de comportamentos e atitudes. O trabalho do enfermeiro com essas famílias é de apoio e orientação para ajudá-los a incorporar estes cuidados em sua rotina, desde o início do pós-transplante.

A expectativa do paciente transplantado e sua família após a realização do transplante é conseguir a normalidade em suas vidas, ou seja, viver como as outras pessoas, adequando o transplante a sua rotina diária. Entretanto, o transplante coloca uma enorme responsabilidade nas crianças e suas famílias, que consiste, na visão destas, na administração constante de medicações diárias que tem a função de “salvar vida” e ainda se deparam em conviver diariamente com o medo de uma possível rejeição⁹³.

Este complexo contexto será um desafio constante na rotina de planejamento de cuidados desses pacientes e seus familiares, pois o tratamento exigido após o transplante deve ser para toda a vida. Cabendo ao enfermeiro a tarefa de prepará-los para assumir os cuidados no domicílio, bem como manter a motivação para o comparecimento às revisões ambulatoriais, a realização dos exames de laboratório e de imagem e principalmente o compromisso de tomar as medicações imunossupressoras diariamente.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A despeito da alta prevalência de não adesão medicamentosa relatada na literatura no grupo de adolescentes transplantados de fígado, há dados escassos nas demais faixas etárias pediátricas.

O conhecimento da prevalência de não adesão poderá permitir a monitorização mais efetiva da adesão aos cuidados pós transplante, preservando a sobrevivência do enxerto, do paciente e sua qualidade de vida.

No Brasil, de uma maneira geral, trabalhamos com uma população não plenamente esclarecida, com importantes encargos familiares, desfavorecida econômica e socialmente, o que em tese, dificultaria a adesão. Apesar disto, em nosso meio, a prevalência da não adesão medicamentosa em receptores de TxH pediátrico é desconhecida.

4 QUESTÕES DE PESQUISA

Com este estudo pretendíamos responder às seguintes perguntas:

- a) Qual a taxa de não adesão medicamentosa (definida como índice de variabilidade do tacrolimo $\geq 2DP$) nos pacientes transplantados pediátricos menores de 12 anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre?
- b) Quais fatores interferem na não adesão?
- c) Qual a repercussão da não adesão sobre o enxerto?

5 HIPÓTESES

Supomos que:

- a) a taxa de não adesão medicamentosa é alta, situa-se entre 30-40%.
- b) interferem diretamente na adesão: pouco suporte da rede familiar (famílias com um único componente parental, renda familiar < 2 salários mínimos e baixa escolaridade materna), maior tempo de transplante e maior número de medicamentos em uso.
- c) a não adesão pode promover a perda do enxerto ou do paciente decorrente de episódios de rejeição celular aguda, aguda tardia e crônica.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo geral

Avaliar a taxa de não adesão ao tacrolimo em pacientes pediátricos (< 12 anos) submetidos ao transplante de fígado com no mínimo 12 meses de acompanhamento pós-transplante, traçar o perfil epidemiológico dos pacientes classificados como não aderentes e identificar as repercussões da eventual não adesão sobre o enxerto.

6.2 Objetivos específicos

- a) Calcular o índice de variabilidade do tacrolimo e determinar a prevalência da não adesão medicamentosa.
- b) Caracterizar a amostra quanto às suas características demográficas (sexo, raça).
- c) Caracterizar a amostra quanto às características clínicas, ao tipo de doador e à doença de base.
- d) Caracterizar a amostra quanto as suas características sociais (idade e escolaridade materna, renda familiar e rede de apoio).
- e) Estudar a relação entre não adesão e o número total de medicamentos em uso.
- f) Avaliar a relação entre as características sociais e a taxa de não adesão.
- g) Avaliar a relação entre adesão e o tempo de transplante.
- h) Estudar a frequência de alterações de ALT, rejeição celular aguda, aguda tardia e crônica (definição histológica) nos pacientes classificados como não aderentes.
- i) Comparar as taxas de valores de ALT > 60U/L, rejeição celular aguda, aguda tardia e crônica entre os grupos de pacientes.

7 MATERIAIS E MÉTODOS/RESULTADOS

Respeitando as normas do nosso programa de pós-graduação, os itens materiais e métodos e resultados serão apresentados no artigo anexo, intitulado: *Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years: nonadherence or risk of nonadherence?* e submetido a revista *Pediatric Transplantation* em fase de revisão das sugestões dos revisores.

7.1 Artigo em inglês

Original Article 1

Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years: nonadherence or risk of nonadherence?

Janete Teresinha Pires de Oliveira¹, Carlos Oscar Kieling², Anaís Back da Silva³, Joel Stefani³, Maria Carolina Witkowski⁴, Camila Ribas Smidt⁵, Carolina R Mariano da Rocha³, Vania Naomi Hirakata⁶, Maria da Graça Grossini⁷, Maria Lúcia Zanotelli⁸, Sandra Maria Gonçalves Vieira⁹.

¹ Postgraduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pediatric Unit.

² PhD, Pediatric Unit, Pediatric Liver Transplant Program.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Medical School.

⁴ MSc. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pediatric Unit.

⁵ Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Postgraduate Program in Gastroenterology and Hepatology.

⁶ MSc. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Postgraduate and Research Unit

⁷ Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Social Care Unit.

⁸ PhD. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Surgery Unit. Pediatric Liver Transplantation Unit.

⁹ PhD. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Department of Pediatrics, Postgraduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Pediatric Unit, Pediatric Liver Transplant Program.

Correspondence to:

Sandra Maria Gonçalves Vieira

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Rio Branco /Sala 1143

CEP 90035-903 – Porto Alegre/RS – Brazil

E-mail: smvieira@hcpa.edu.br

Keywords: medication adherence, tacrolimus, liver transplantation, children

Abstract:

Introduction: Medication Level Variability Index (MLVI) has been used to assess adherence.

Objectives: To determine the MLVI in children < 12 years of age at transplantation, to identify demographic correlates and consequences for the graft. **Materials and methods:**

This is a retrospective study of 50 outpatients (4.0 ± 3.5 years), at least 13-month post-liver transplantation. The outcomes evaluated were MLVI, alanine aminotransferase (ALT) > 60 IU/L, acute cellular rejection (ACR), death, and graft loss. We analyzed demographic and socioeconomic characteristics, indication for transplantation, drug administration and type of donor. Student's t-test and the chi-square test were used. Statistical significance was set at $P \leq$

0.05. **Results:** Seventy-two percent were infants or preschoolers, 62% biliary atresia.

Seventy-four percent of the mothers had middle-school education, 54% of the families had an income \leq 3632.4 US\$/year. Twenty-two (44%) patients had a $MLVI \geq 2$ SD; this was more prevalent in families with higher incomes ($p = 0.045$). ALT levels > 60 IU/L were more common in $MLVI \geq 2$ SD group ($p = 0.035$). ACR episodes were similar between groups ($p = 1.000$). No patient died or lost the graft. **Conclusion:** $MLVI \geq 2$ SD may be an indicator

of the risk of medication nonadherence.

Introduction

Organ transplantation between genetically different individuals (even those of the same species) triggers an immune response mediated by T cells. If not properly managed, this response may lead to cellular rejection with possible graft loss [1]. Therefore, most transplant recipients require specific long-term immunosuppression [1-5].

Starting in 1990, tacrolimus has been widely used as a primary immunosuppressant in solid organ and tissue transplantation [1]. Tacrolimus is classified as a calcineurin inhibitor and interferes with T-cell activation [6]. Additionally, tacrolimus has wide interindividual and intraindividual pharmacokinetic variability and a narrow therapeutic index [1, 7, 8]. Routine drug concentration monitoring is therefore essential for effective patient follow-up [1,4,7,9,10]. However, it is well established that the interpretation of a single measurement may not accurately reveal the long-term pattern of use of an individual drug [4,11].

Medication Level Variability Index (MLVI) is obtained by computing the standard deviation (SD) of consecutive measurements and indicates the degree of variability of tacrolimus in total blood for a given patient over time. A higher SD is usually thought to reflect greater variability of the immunosuppressant [9]. The variability threshold varies between institutions, but SD values ranging from 1.8 to 3.5 typically indicate the occurrence or risk of occurrence of medication nonadherence and graft rejection episodes. Previous studies have shown that a threshold MLVI of 2.0 resulted in 77% sensitivity and 60% specificity in predicting rejection. In other cohort by Venkat et al, nine of 32 (28%) patients with an SD greater than two had at least one episode of late allograft rejection [7,9].

The MLVI has been measured in transplant recipients for approximately ten years and has more recently been evaluated in adults and children to monitor medication adherence.

However, in the field of pediatric transplantation, studies have focused primarily on the adolescent age group [2-4,7,11-13]. Studies have previously identified correlation between nonadherence and certain demographic variables such as female gender, low socioeconomic status, younger age and single parent home suggesting a risk profile that may be used to identify patients at greatest risk of adverse consequences for the graft [3,7,10]. This was demonstrated both in adolescents and children under 10 years old. [10]. The application of MLVI as an objective marker of adherence in child-age pediatric transplant recipients has been understudied.

We aimed to answer the following question: “Does an interindividual tacrolimus variability ≥ 2 SD indicate medication nonadherence in children under 12 years of age who underwent a liver transplant?” To give an affirmative answer to this question, patients with higher MLVI were expected to have some factors associated with nonadherence such as older age, disorganized biological families, low parental education level, more people in the household and inappropriate medical management [10,16]. Regarding adverse outcomes, we expected that higher MLVI as a non-adherence marker was associated with cellular rejection, graft loss or death as previously reported [7,9,10]. This issue in younger age is unusual as compared with previous published data.

Materials and Methods

Patients

This retrospective chart review study was based on data collected from the computerized medical records of 50 patients who received liver transplantation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) between 1999 and 2011. Patient data were collected from January 2009, to December 2011, and included records from the period between 13 and 35-

month post-liver transplantation. The frame time for eligibility was determined according with introduction of tacrolimus in our immunosuppression regimen. Eligible participants were all outpatients that underwent transplantation before the age of 12 years, of both sexes, who were at least 13-month post-liver transplantation. All patients were monitored by the Pediatric Liver Transplant Program at HCPA and used tacrolimus as the primary immunosuppressant. Exclusion criteria included death prior to 13 month post-transplantation (5), use of other immunosuppressive regimen (7), frequently hospitalizations (1), Hepatitis B(1), and lost to follow up (1) (Figure 1).

Procedures and Methods

Tacrolimus was provided in 1-mg and 5-mg capsules or diluted in drinking water and given orally, with a 1-hour fast before and after drug administration.

The main exploratory outcome was the proportion of patients with a $MLVI \geq 2$ SD. For each patient, we studied sociodemographic features, prevalence of cellular rejection episodes, elevated alanine aminotransferase (ALT) levels, death, and graft loss.

The final sample consisted of at least five individual serial measurements of serum tacrolimus levels made on an outpatient basis. All blood measurements were performed at the HCPA laboratory as part of the routine evaluation of transplant recipients in the Clinical Pathology Unit of the institution. Whole blood samples were collected 12 hours after drug ingestion. A fully automated chemiluminescent microparticle immunoassay (Abott ARCHITEC®) was used for the quantitative determination of serum tacrolimus levels. The institutional protocol suggests that an analysis should be performed every 6 months in stable patients who have a functioning transplant for more than 1 year. All outpatient levels were used in the analysis, even if more than one tacrolimus level was performed in the 6 month

time frame that the institution suggests, according to the clinical condition and the need of the patients. We recorded all values obtained from 13th to 35th month after transplantation. Tacrolimus levels that were determined when patients were using fluconazole and/or anticonvulsants or during periods of diarrhea were excluded from the calculations.

The following variables were analyzed: demographic characteristics at transplantation (sex, ethnicity, and age), indication for transplantation (classified as biliary atresia and non-biliary atresia), type of donor (living or deceased), socioeconomic characteristics such as maternal age (assessed as percentile 25) and education, family income (≤ 3632.4 US\$/year; > 3632.41 US\$/year), place of origin, family composition (single parent and number of siblings), and treatment recommendations (number of drugs used full-strength or diluted).

The SD of tacrolimus blood levels drawn during the study period was used as an estimate of the variation of tacrolimus blood levels for each patient meeting the inclusion criteria.

All graft rejection episodes included in the analysis were confirmed histologically. Cases of serum ALT levels > 60 IU/L were considered for analysis only in the absence of infection and use of hepatotoxic drugs. All ALT levels collected were from the same frame time of MLVI levels.

The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee under protocol No. 13-0208.

Statistical analysis

No power calculations were conducted. We selected a convenience sample of 50 patients. With this sample size, it was possible to estimate a 27% prevalence of MLVI greater

or equal to two standard deviations [2, 7] with an absolute error margin of 10% and 90% confidence level.

Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Normally distributed continuous variables were expressed as mean (SD). When the medians of continuous variables were asymmetrically distributed, data variation was expressed as interquartile range. Results with a value of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Fisher's exact test, the Mann-Whitney U test and Student's t-test were used for the inferential analyses.

Results

Patients: clinical and demographic features

The mean (SD) patient age was 4.0 ± 3.5 years at transplantation, and 72.0% of patients were aged up to 5 years. Decompensated liver cirrhosis was the most common indication for liver transplantation (87.7%), another indication was acute liver failure (12.3%). Biliary atresia was diagnosed in 62.0% of cases, other diagnoses were autoimmune hepatitis, familial intrahepatic cholestasis type 3, Tyrosinemia type I, sclerosing cholangitis and Alpha1-antitrypsin deficiency. Regarding the type of donor, 40 patients (80.0%) received a liver from a deceased donor and 10 patients (20.0%) received the left lateral segment from a living donor (Table 1).

The mean (SD) maternal age at transplantation was 31.0 ± 7.6 years. Based on premise that the younger the mother the less the adherence, for statistical analyses, we decided categorize maternal age in 25 percentile (25 years) rather than mean value. Thirty-seven (74.0%) mothers were illiterate or had middle-school education. Thirty-four (68.0%) patients

lived in the metropolitan area or countryside of the state, and 54.0% of patients were from low-income families (earning up to 3632.4 US\$/year) (Table 1).

Variability index of tacrolimus serum levels and associated factors

Twenty-two patients (44.0%) were identified as having a MLVI ≥ 2 SD, with values ranging from 2.1 to 4.3 SD. Demographic and clinical data were not different between groups (Table 2).

In relation to socioeconomic characteristics, a MLVI ≥ 2 SD was more prevalent in families with an income greater than 3632.41 US\$ per year and in families whose mothers had a higher level of education. However, only family income was significantly different between groups ($p = 0.045$) (Table 3).

Tacrolimus was administered as a diluted solution to 37 patients (74.0%) and in capsules to 13 patients (26.0%). The number of maintenance medication (longer than 2 months) used over a period of 24 months and for 24–36 months after transplantation was 4.0 (25th–75th percentile, 2.0–5.0) and 2.0 (25th–75th percentile, 1.5–3.5), respectively. These data were not significantly different between groups.

Potential adverse effects on the liver graft

There were 17 episodes of transient ALT elevation (ALT > 60 IU/L), and this elevation was significantly more frequent in patients with a MLVI ≥ 2 SD ($p = 0.035$) (Table 4). Four patients were excluded from this analysis due to infection (2) and use of fluconazole (2). ALT normalization was achieved in all 13 patients studied. Eight patients required tacrolimus dose adjustment, and a new immunosuppressant was included in the therapeutic

regimen in two cases. In three cases, recovery of ALT was achieved only after intervention by a multidisciplinary team.

There were 13 episodes of acute cellular rejection (one per patient) with no significant difference between groups ($p = 1.000$). No patient died or lost the graft during the study period (Table 5).

Discussion

Few studies have evaluated the variability of tacrolimus in pediatric solid organ transplantation; especially in child-age pediatric transplant recipients [4,7]. To the best of our knowledge, there is no Brazilian publication on this topic. In the present study, we reported the results of the analysis of a historical cohort of 50 liver transplant recipients younger than 12 years of age at transplant. We aimed to identify patients with an $MLVI \geq 2$ SD and to assess their individual and family characteristics as well as possible consequences of this variability for the liver graft.

During follow-up of liver transplant recipients, serum immunosuppressant levels are routinely calculated as a well-established practice. However, individual measurements are inaccurate, particularly when the objective is to monitor medication adherence [4,11]. For this purpose, the MLVI calculation over time seems to be more reliable [4,7,9,11,14,15]. Ideally, the MVLI should be calculated from a minimum of three serial measurements for a period greater than or equal to one year [4,7,9,15].

In this study, we calculated the MLVI, from a minimum of five serial tacrolimus level measurements per patient, during the second and third-year post transplantation (13th and 35th month post liver transplantation, respectively).

We observed a $MLVI \geq 2$ SD in 44% of the cases (22 patients). Families of patients with higher fluctuations in tacrolimus levels had higher income. There were no graft loss or death and the frequency of cellular rejection was not different between groups.

The calculation of the standard deviation of tacrolimus levels in the solid organ transplant population has many advantages over the objective methods proposed to evaluate drug adherence. It is easy to obtain, does not interfere with the patient's routine and is an objective measure of drug intake, although it does not consider factors that potentially impair drug absorption [5]. However, there is a considerable limitation: there is no consensus on the acceptable value of the drug fluctuation and thus, the exact cutoff point associated with medical nonadherence is unknown. Most of the authors associate this variation to episodes of late acute cellular rejection and from this outcome define the ideal cutoff point. In adult liver recipients, MLVI from 1.8 to 3.5 presented a reasonable sensibility and specificity for predicting cellular rejection [9]. In pediatric liver transplantation, $MLVI > 2$ SD was associated with late rejection [7]. We chose a standard deviation value ≥ 2.0 , approximately the mean value between 1.8-3.5 [7].

Supelana et al., in a recent and well-structured study in adults, demonstrated that a threshold MLVI of 2.5-2.6 was associated with rejection. Otherwise, values of 1.8-2.0 might predict rejection risk [9]. They concluded that depending on cutoff considered, MLVI can identify both adherence and risk of nonadherence as previously suggested in a pediatric population [4]. To avoid conflicting results and due to the small number of patients enrolled, we classified them into two main groups: $MLVI < 2$ SD and $MLVI \geq 2$ SD, and we did not use the term nonadherence.

$MLVI \geq 2.0$ SD was significantly more prevalent in families with higher income. We did not study specific characteristics of these families, but we think that a busier lifestyle,

proving income and thus having several caregivers involved in medications supervision could be features associated with MLVI fluctuations as previously suggested [16,18,19].

We did not observed difference between groups regarding the number of rejection as has been shown in older sample [7,9,20]. We had a small number of rejection per group and this is an important point to be considered. This negatively affects the likelihood that our significant finding reflects a true effect of the medication variability. Furthermore, the cutoff value selected to classify our patients deserves some comments. It has been demonstrated that episodes of liver rejection seem to be more frequent in patients with MLVI values higher than 2.5, suggesting that a higher fluctuation could be necessary to trigger rejection [7,9]. In a sample of 110 pediatric patients studied by Venkat et al, 28% patients with an SD greater than two and 67% patients with an SD greater than three had at least one episode of rejection in comparison with only one patient with SD less than 2.0 [7,9]. On the other hand, we observed that episodes of ALT elevations were significantly more prevalent in patients with $MLVI \geq 2.0$. Hepatitis (defined as ALT level > 60 IU/L) suggests inflammatory aggression against the graft, which, in the absence of infection and toxicity, may indicate inappropriate immunosuppression. In the present series, this event was adequately addressed by immunosuppressant adjustment and multidisciplinary team intervention. The intervention consisted of nursery and clinical reinforcement of recommendations to patients and caregivers, and psychological assessment. The aim was to warn about the risk of graft injury, to clarify doubts about drug administration and provide psychological support. This approach was successful in 27% patients that normalized ALT with no medication adjustment or addition.

Treatment of children with chronic conditions such as transplantation is a complex issue. An important proportion of liver and kidney pediatric recipients are nonadherent to

medication, clinic appointments and tests [19,20]. Our results suggest that this is not exclusive to older children but involves infants and preschool children by proxy.

In this small group of pediatric liver recipients, transplanted under 12 years, 72% between 0 and 5 years, we observed a frequency of high fluctuation of tacrolimus level similar to those found in adolescents, especially in families with higher income [17]. It is possible that we had identified risk of nonadherence instead of nonadherence based on the choice of a threshold value of 2.0 and non-observance of serious events on the graft.

Identifying risk of nonadherence is as important as to identify nonadherence. Monitoring nonadherence in children at a younger age may protect patients from serious consequences for the graft, particularly in the early stages after transplantation and before adolescence.

Besides MLVI calculation, some recommendations for clinicians caring for pediatric transplant recipients should include: inquire about parental distress/burden, family supports, child behavioral, child distress, be aware to the lifestyle conditions and behavior related to other healthcare approaches and routinely ask about all the risk factors for nonadherence.

This study has the limitations of its retrospective design and to be conducted in a single center. We also recognize the limitations of the small sample size and the wide frame of time for patients' eligibility, although no significant changes to the standard of care were established during this period. Furthermore, the results of histological examination were not available for all patients with ALT elevation. Regarding liver transplant indications, our sample is heterogeneous but reflects the pediatric liver transplant population around the world. The strength is: this is one of the few studies to describe variability in tacrolimus levels in infants, toddlers, and school-age children, which are the major age groups supported by pediatric liver transplant programs.

In conclusion, we found that the MLVI is a feasible method (easy to calculate, inexpensive to use, with no additional burden to patients) and we speculate that, in child-age, the routine calculation and use of MLVI can help to identify families at risk of medication nonadherence.

References

1. Coelho T, Tredger M, Dhawan A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2012;16:106-22.
2. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12:194-200.
3. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006;10:304-10.
4. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113:825-32.
5. Shemesh E, Fine RN. Is calculating the standard deviation of tacrolimus blood levels the new gold standard for evaluating non-adherence to medications in transplant recipients? *Pediatr Transplant*. 2010;14:940-43.
6. Dhawan, A. Immunosuppression in pediatric liver transplantation: Are little people different? *Liver Transpl*. 2011;17:13-9.
7. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant*. 2008;12:67-72.
8. Staatz CE, Teet SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin pharmacokinet* 2004;43:623-53.

9. Supelana C, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver transpl.* 2014; 20:1168-77.
10. Falkenstein K, Flynn L, Kirkpatrick B, Casa-Melley A, Dunn S. Noncompliance in children post-liver transplant: Who are the culprits? *Pediatr Transplant.* 2004;8: 233-36.
11. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008;12:284-8.
12. Kaufman M, Shemesh E, Benton T. The adolescent transplant recipient. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:575-92.
13. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17:760-70.
14. Simons LE, McCormick ML, Mee LL, Blount RL. Parent and patient perspectives on barriers to medication adherence in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2009;13:338-47.
15. Annunziato RA, Emre S, Shneider BL, Barton C, Dugan CA, Shemesh E. Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. *Pediatr Transplant.* 2007;11:608-14.
16. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013;4(91):1-16.
17. Lamba S, Nagurka R, Desai KK, Chun SJ, Holland B, Koneru B. Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant.* 2012;26:328-35.
18. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, et al. Pretransplant predictors of post-transplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pre transplant psychosocial screening. *Transplantation.* 2009;87:1497-504.
19. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, Steel J, Unruh M, Switzer GE, Shapiro R, Greenhouse JB. Meta-Analysis of Medical Regimen Adherence Outcomes in Pediatric Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2009;88:736–46.
20. Pollock-BarZiv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, Solomon M, McCrindle BW, Grant D. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late

rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant.* 2010; 14:968–75.

Table 1. Demographic, social, and clinical data of 50 pediatric liver transplant recipients.

	n (%)
Age group at transplant	
Infants (aged < 2 years)	18 (36.0)
Preschoolers (aged 2-5 years)	18 (36.0)
School-age children (aged >5-12 years)	14 (28.0)
Sex	
Male	28 (56.0)
Female	22 (44.0)
Ethnicity	
Caucasian	47 (94.0)
Origin	
Countryside and metropolitan area of Rio Grande do Sul	34 (68.0)
Other states in Brazil	9 (18.0)
Capital (Porto Alegre)	7 (14.0)
Family income*	
1356 - 3632.4 US\$/year	27 (54.0)
> 3632.41 US\$/year	23 (46.0)
Maternal education	
Illiterate or elementary/middle-school education	37 (74.0)
High-school education or higher	13 (26.0)
Diagnosis	
Biliary atresia	31 (62.0)
Other causes	19 (38.0)
Type of donor	
Deceased	40 (80.0)
Living	10 (20.0)

*Estimated value of average family income per year in Brazil.

Table 2. Comparison of patients' demographic and clinical data according to the variability index of tacrolimus (MLVI) (n = 50).

Demographic and clinical data	MLVI \geq 2 SD	MLVI < 2 SD	PRR (95% CI)	p-value
	(n = 22) n (%)	(n = 28) n (%)		
Age group				
Infants (aged < 2 years)	11 (61.1)	7 (38.9)	1.43 (0.70;2.90)	0.326
Preschoolers (aged 2-5 years)	5 (27.8)	13 (72.2)	0.65 (0.25;1.69)	0.376
School-age children (aged >5-12 years)	6 (42.9)	8 (57.1)	1.00	
Sex				
Male	13 (46.4)	15 (53.6)	1.14 (0.60;2.15)	0.778
Female	9 (40.9)	13 (59.1)	1.00	
Diagnosis				
Biliary atresia	14 (45.2)	17 (54.8)	1.07 (0.56;2.06)	0.999
Other causes	8 (42.1)	11 (57.9)	1.00	
Type of donor				
Deceased	18 (45.0)	22 (55.0)	1.13 (0.49;2.59)	0.999
Living	4 (40.0)	6 (60.0)	1.00	

SD: standard-deviation
PR: prevalence rate ratio
CI: Confidence interval

Table 3. List of socioeconomic factors possibly associated with a medication level variability index (MLVI) \geq 2 SD.

Variable	MLVI \geq 2 SD (n = 22) n (%)	MLVI < 2 SD (n = 28) n (%)	PRR (95% CI)	p-value
Living with both parents				
Yes	18 (47.4)	20 (52.6)	1.42 (0.60;3.38)	0.512
No	4 (33.3)	8 (66.7)	1.00	
Having siblings				
Yes	14 (46.6)	16 (53.4)	1.17 (0.60;2.26)	0.773
No	8 (40.0)	12 (60.0)	1.00	
Family Income				
\leq 3632.4 US\$/year	8 (29.6)	19 (70.4)	0.48 (0.25;0.95)	0.045*
> 3632.4 US\$/year	14 (60.9)	9 (39.1)	1.00	
Maternal education				
Illiterate or elementary/middle-school	13 (35.1)	24 (64.9)	0.51 (0.29;0.90)	0.051
High-school education or higher	9 (69.2)	4 (30.8)	1.00	
Maternal age				
\leq 25 years	6 (50.0)	6 (50.0)	1.19 (0.60;2.34)	0.743
> 25 years	16 (42.1)	22 (57.9)	1.00	
Use of diluted immunosuppressive drugs				
Yes	17 (45.9)	20 (54.1)	1.20 (0.55;2.58)	0.751
No	5 (38.5)	8 (61.5)	1.00	

* Significant at $p < 0.05$
SD: standard-deviation
PR: prevalence rate ratio
CI: Confidence interval

Table 4. Frequency of episodes of ALT > 60 UI/L in 46 patients according to the variability index of tacrolimus (MLVI).

Variable	MLVI ≥ 2 SD	MLVI < 2 SD	p-value*
ALT > 60 IU/L			
Yes (17)	11** (64.7)	6** (35.3)	0.035
No (29)	20 (69.0)	9 (31.0)	

* Significant at $p < 0.05$. ALT = alanine aminotransferase; IU/L = International Units per liter;

** Two patients of each group were excluded due to cholangitis and use of fluconazole.

Table 5. Comparison of episodes of acute cellular rejection in 50 patients according to the variability index of tacrolimus (MLVI).

Variable	MLVI ≥ 2 SD n (%)	MLVI < 2 SD n (%)	p-value*
Episodes of acute cellular rejection			
Yes (13)	7 (53.8)	6 (46.2)	1.000
No (37)	21(56.8)	16(43.2)	

* Significant at $p < 0.05$. ALT = alanine aminotransferase; IU/L = International Units per liter.

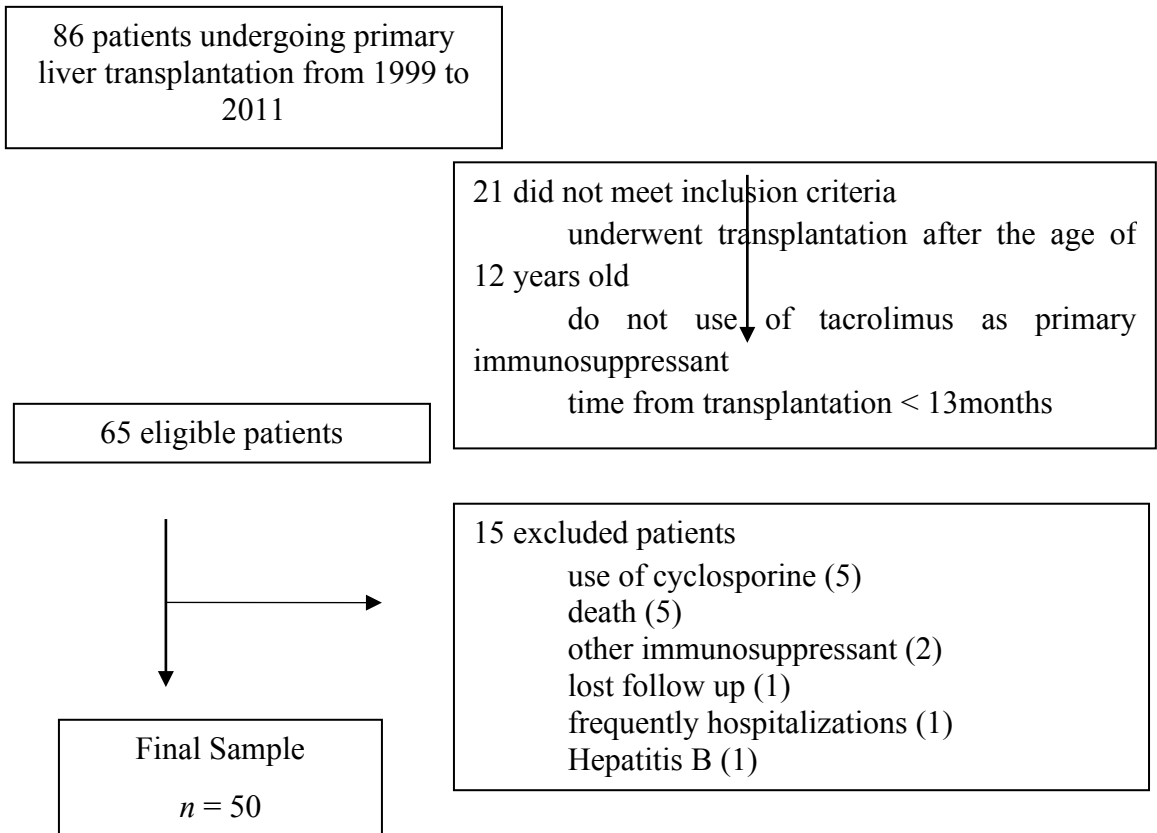


Figure 1. Enrollment flowchart.

8 CONCLUSÕES

- a) A prevalência da não adesão medicamentosa foi de 44%;
- b) Vinte e oito pacientes (56%) eram do sexo masculino e 47 (94%) da raça caucasiana;
- c) A atresia biliar foi a doença mais prevalente na indicação do transplante e a utilização de enxerto de doador falecido foi mais frequente que a de doador vivo;
- d) A média de idade materna foi de $31 \pm 7,6$ anos. Setenta e quatro por cento das mães tinham ensino médio ou eram analfabetas. Sessenta e oito por cento das famílias eram da região metropolitana e de fora do estado do Rio Grande do Sul. Cinquenta e quatro por cento dessas famílias eram de baixa renda. Trinta e oito (76%) dos pacientes residiam com pai e mãe;
- e) Não houve relação entre não adesão medicamentosa e o número de medicamentos em uso;
- f) As famílias com maior renda e as mães com maior nível de escolaridade mostraram menor adesão ao uso do imunossupressor, embora o nível de escolaridade não tenha alcançado diferença estatística. Não foi encontrada relação entre a rede de apoio familiar e a não adesão medicamentosa;
- g) Não houve relação entre não adesão medicamentosa e o tempo de transplante;
- h) A frequência de rejeição celular aguda, histologicamente comprovada, foi de 26%. Não houve casos diagnosticados de rejeição celular tardia e rejeição crônica;
- i) Não houve diferença entre não adesão e o diagnóstico de rejeição celular aguda. Alterações, ainda que transitórias, da ALT foram mais prevalentes nos pacientes com $IVT \geq 2DP$, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Não houve perda do enxerto ou óbito de pacientes.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O preparo e o acompanhamento do candidato ao transplante são fundamentais para a adequada aceitação do procedimento, assim como para sua adesão ao programa de transplante que uma vez iniciado, estende-se por toda vida. Após o transplante, os receptores e os seus familiares concordam em aderir a um regime de cuidados médicos que inclui uma vida longa de uso de medicamentos imunossupressores, frequentes visitas ambulatoriais e testes de laboratório¹⁰.

A interrupção do tratamento imunossupressor, mesmo meses ou anos após o transplante, exceto em casos muito raros de imunotolerância, desencadeará um processo de rejeição. Esta falha no uso do medicamento demonstra um comportamento de não adesão ao regime de medicamentos prescritos e é um problema comum entre os pacientes transplantados de fígado⁶⁶. A não adesão é responsável pela rejeição do órgão transplantado, levando à perda do enxerto, à piora da qualidade de vida, ao aumento dos custos dos serviços de saúde e até mesmo à morte. Entretanto, a habilidade da equipe para identificar não adesão é limitada pela falta de marcadores confiáveis de adesão⁶⁶. Estudos apontam que a não adesão está relacionada a diversos fatores que podem estar diretamente ligados aos pacientes, à doença, ao tratamento, às equipes assistenciais e aos suportes familiar, econômico e social⁹⁴.

Regimes terapêuticos complexos e repetitivos, pouco suporte familiar e social, percepção negativa do efeito da medicação, baixa autoestima, esquecimento, maior tempo de transplante, juventude, independência nos cuidados e informação insuficiente são fatores que contribuem para diminuir a adesão após o transplante⁷⁴. A confiança no médico, a duração da doença e o número de medicações usadas também podem estar associadas a este comportamento de não adesão em alguns pacientes transplantados como revela o estudo de Berquist *et al.*, 2008¹⁰.

O risco de não adesão pode ser agravada durante a adolescência devido a fatores psicológicos e a mudanças no desenvolvimento. Fatores do desenvolvimento, tais como perda de autonomia, percepção de injustiça, senso de imortalidade, aceitação entre os colegas e a imagem corporal são fatores que podem contribuir para dificuldades de adesão em adolescentes ⁹⁵.

Não existe um método padrão ouro para medir adesão ao medicamento, entretanto, atualmente, o cálculo do índice de variabilidade de nível do tacrolimo demonstrou ser capaz de prever o risco para não adesão que pode estar relacionado a episódios de rejeição do enxerto. O IVT é fácil de calcular e não onera o serviço de saúde, pois a avaliação do nível sérico do tacrolimo é prática rotineira para o acompanhamento dos pacientes transplantados.

Em nosso estudo, onde avaliamos pacientes com idade inferior aos doze anos observamos que a não adesão teve alta prevalência (44%) e esteve associada à renda familiar. Os pacientes cujas famílias tinham uma renda familiar mais elevada apresentaram um desvio padrão maior de seus níveis séricos de imunossupressor, evidenciando desse modo uma suspeita de não adesão.

As pesquisas no Brasil que avaliam a adesão medicamentosa ainda são escassas, sendo necessários mais estudos que possam determinar a prevalência nos diferentes grupos de pacientes transplantados de fígado afim de que sejam adotadas intervenções que visem manter ou melhorar a adesão. Estes achados podem contribuir no futuro para o planejamento de intervenções que evitem complicações ao enxerto e aos pacientes transplantados.

A utilização do cálculo do índice de variabilidade de nível do tacrolimo como medida objetiva para avaliar adesão vem demonstrando ser um método confiável e fácil de aplicar. A excessiva variação dos níveis sanguíneos tem demonstrado estar associada à rejeição. Os estudos que utilizaram o IVT apontaram para a vantagem de o método ser capaz de prever o

risco de comportamento de não adesão, ou seja, existe uma possibilidade de detectar aqueles pacientes que estão apresentando alterações em seus desvios padrões de medida do nível de imunossupressor e triá-los para que a equipe transplantadora implemente mudanças em sua rotina de revisão antes mesmo que ocorra uma repercussão maior sobre o enxerto^{64,66,83}. O achado não significa definitivamente que tenha ocorrido não adesão, mas aponta para uma possibilidade de não adesão através de um valor objetivo e palpável e não apenas uma suposição que leva em conta a subjetividade do cuidador, do paciente e da equipe.

Como perspectiva para o acompanhamento futuro destes pacientes, um estudo prospectivo destes sujeitos deve ser conduzido para contribuir e inferir novos achados ou validar resultados já apresentados pelos estudos anteriores.

10 REFERÊNCIAS

1. Schwantes S, O'Brien HW. Pediatric Palliative Care for Children with Complex Chronic Medical Conditions. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61 (4): 797-821.
2. Thomé ACO *et al.* Transplante Hepático Ortotópico Infantil. In Piva, J.P; Garcia P.C.R *Medicina intensiva em pediatria.* 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014. p. 919-70.
3. Kamath BM, Olthoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57 (2): 401-14.
4. Zarrinpar A, Busuttil, RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10 (7): 434-40.
5. Kaufman M, Shemesh E, Benton T. The adolescent transplant recipient. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57 (2): 575-92.
6. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol.* 2007; 46 (2): 340-48.
7. Mesquita MC. *et al.* Pediatric liver transplantation: 10 years of experience at a single center in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84 (5): 395-402.
8. Dhawan A. Immunosuppression in pediatric liver transplantation: are little people different? *Liver Transpl.* 2011; 17 (3):13-9.
9. Falkenstein K. *et al.* Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr Transplant.* 2004; 8 (3): 233-36.
10. Berquist RK. *et al.* Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008;12 (2): 194-200.
11. Stuber, ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (3): 284-88.
12. Dharancy S. *et al.* Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant.* 2012; 26 (3):293-99.
13. Lamba S. *et al.* Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant.* 2012; 26 (2): 328-35.
14. Kelly DA. *et al.* Long-term medical management of the Pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(8): 798-825.
15. Shellmer DA, Dabbs AD, Dew MA. Medical adherence in pediatric organ transplantation: what are the next steps? *Curr Opin Organ Transplant.* 2011; 16 (5): 509-14.
16. Burra P. *et al.* Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011; 17(7): 760-70.

17. Cooper DKC, Lanza RP, Barnard CN. Noncompliance in heart transplant recipients: the Cape Town experience. *Heart Transplant*. 1984; 3:248–53.
18. Matas, A.J, *et al.* Impact of recipient non-adherence on long-term Transplant outcome. Literature Review and experience of the University of Minnesota. *J Bras Transpl*. 2007; 10: 828-31.
19. Ministério da Saúde (Brasil), Portal Brasil. Brasil avançou mais em transplantes de maior complexidade. Brasília; 2014. Acesso em 15 mar. 2016. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>
20. Ministério da Saúde (Brasil) Portal Saúde; Brasília; 2014. Acesso em 22 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>
21. Ministério da Saúde (Brasil), Portal Brasil: Transplantes dobram no País em 10 anos. Brasília; 2012. Acesso em 26 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>
22. Ministério da Saúde. (Brasil) Portal Saúde. Brasília 2014. Acesso em 15 mar.2015. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>
23. Registro Brasileiro de Transplantes (Brasil). 2015. Acesso em jun. 2015. Disponível em: <www.abto.org.br>
24. Ministério da Saúde (Brasil), Portal Brasil: Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos, OPM do SUS. Brasília; 2014. Acesso em 02 abr. 2016. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
25. Heeger P.S, Dinavahi R. Transplant immunology for non-immunologist. *Mt Sinai J Med*. 2012; 79 (3): 376-87.
26. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg*. 2000; 24 (7): 759-82.
27. Coelho, T.; Tredger, M.; Dhawan, A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2012; 16 (2): 106-122.
28. Tannuri AC, Monteiro RF, Santos MM, Miyatani HT, Tannuri U. A new simplified technique of arterial reconstruction in pediatric living-donor liver transplantation: A comparison with the classical technique. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014; 49:1518-21.
29. Dipchand AI. Decision-making in the face of end-stage organ failure: high risk transplantation and end-of-life care. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17 (5):520-24.
30. Kim J.J, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics*. 2014; 69 (1) 28-38.
31. Schweiger Martin *et al.* Pediatric Heart Transplantation. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;7 (3): 552–59.
32. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, *et al.* Evaluation of the Pediatric Patient for Liver Transplantation: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology*. 2014; 60 (1): 362-98.

33. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney Transplantation in Children. *N Engl J Med*. 2014; 371: 549-58.
34. Kirkby S, Hayes D. Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. *Journal of Thoracic Disease*. 2014; 6 (8): 1024-31.
35. Nayyar N *et al*. Pediatric small bowel transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2010; 19 (1): 68-77.
36. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw B.W Jr, Gordon RD, Esquivel CO. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1985; 5 (4): 334-43.
37. Broering DC *et al*. Is there still a need for living-related liver transplantation in children. *Annals of Surgery*. 2001; 234 (6): 713–22.
38. Mies S, Massarollo PCB, Baia CES, Kallas MRE, Raia S. Liver Transplantation in Brazil. *Transplantation Proceedings*. 1998; 30: 2880–82.
39. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989; 2 (8661): 497.
40. Maksoud JG, *et al*. Liver transplantation in children: initial experience of the Instituto da Criança of the Hospital das Clínicas of Universidade de São Paulo. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1991; 37 (4), 193-99.
41. Cantisani GPC, Brandão ABM, Marroni CA, Cassal AP, Schindwien E, Zanotelli ML. Transplante hepático em adultos. Indicações e a escolha do momento. *Rev Med Santa Casa* 1996; 8 (15): 1553-56.
42. Spada M, Riva S , Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* . 2009; 15 (6): 648-74.
43. Neto JS, Pugliese R, Fonseca EA *et al*. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. *Liver Transplant*. 2012; 18 (5): 577-84.
44. Gotthard DN. *et al*. Current Strategies for Immunosuppression Following Liver Transplantation. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014; 399 (8): 981-88.
45. Fenglei L, Zhigang T. The liver works as a school to educate regulatory immune cells. *Cell Mol Immunol*. 2013; 10 (4): 292-302.
46. Kamran HKS, Mirzakhani H, Saidi RF. Pediatric Transplantation and Tolerance: past, present , and future. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (5): 435-45.
47. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant*. 2009: 701464.
48. Shuker N, Van Gelder T, Hesselink D.A. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev*. 2015; 29 (2): 78-84.
49. Brasil. Portaria nº 1.322, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria. *Diário Oficial da União*, 27 de novembro de 2013, seção 1, p.150.

50. Bramhan K. *et al.* Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8 (4): 563-67.
51. Weiler N. *et al.* Tacrolimus effects and side effects after liver transplantation: is there a difference between immediate and extended release? *Transplant Proc.* 2013; 45(6): 2321-25.
52. Pillai, A A, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (34): 4225-33.
53. Wallemacq P., Armstrong V.W., Brunet M., *et al.* Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European Consensus conference. *Therapeut Drug Monitor.* 2009; 31 (2):139-52.
54. Telles-Correia D. *et al.* Adesão nos doentes transplantados. *Acta Med Port.* 2007; 20: 73-85.
55. Hornby AS. In: *Oxford Advanced Learner's Dictionary of Current English.* Cowie AP (edit). Oxford University Press, Oxford __ Great Britain; 1994; p237 OX2.
56. Leite, S. N., Vasconcelos, M. D. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cienc. saúde coletiva.* 2003; 8 (3): 775-82.
57. Chisholm, M. A. *et al.* Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005; 59 (1):13-20.
58. Neiheisel MB, Wheeler KJ, Roberts ME. Medication adherence part one: understanding and assessing the problem. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014; 26 (1): 49-55.
59. Kelly D. Liver transplantation in children. *J Pediatr.* 2008; 84 (5): 381-82.
60. Roberts, M. E.; Wheeler, K. J.; Neiheisel, M. B. Medication adherence Part three: Strategies for improving adherence. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014; 26 (5): 281-87.
61. Wheeler KJ, Roberts ME, Neiheisel MB. Medication adherence part two: predictors of nonadherence and adherence. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014; 26 (4): 225-32.
62. O'Carroll RE. *et al.* Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl.* 2006; 12 (12): 1862-68.
63. Osterberg, L; Blaschke, T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353 (5): 487-97.
64. Shemesh E. *et al.* Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics.* 2004; 113 (4): 825-32.
65. Berquist RK. *et al.* Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2006; 10 (3): 304-10.
66. Venkat VL. *et al.* An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (1): 67-72.
67. Pinsky BW *et al.* Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009; 9 (11): 2597-2606.

68. Simons LE. *et al.* Parent and patient perspectives on barriers to medication adherence in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2009; 13 (3): 338-47.
69. Denecke C, Tullius SG. Adherence to immunosuppression: a critical aspect for the success of organ transplantation. *Transpl Int.* 2011; 24 (9): 880-81.
70. Burra P. The adolescent and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012; 56 (3):714-22.
71. Dew MA. *et al.* Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation.* 2007; 83 (7): 858-73.
72. Kung, M. *et al.* Immunosuppressant Nonadherence in Heart, Liver, and Lung Transplant Patients: Associations With Medication Beliefs and Illness Perceptions. *Transplantation.* 2012; 93 (9): 958-63.
73. Tielen, M. *et al.* Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. *J Transplant.* 2014:675301.
74. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000; 22 (6): 412-24.
75. Annunziato RA. *et al.* Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (6):608-14.
76. Shemesh E, Fine RN. Is calculating the standard deviation of tacrolimus blood level the new gold standard for evaluating nonadherence to medications in transplant recipients? *Pediatr Transplant.* 2010; 14 (8): 940-43.
77. Harry R. *et al.* Long-term follow up of paediatric liver transplant recipients:outcomes following transfer to adult healthcare in New Zealand. *Internal Medicine Journal.* 2015; 45 (5): 580-82.
78. Avitzur Y, *et al.* Health status ten years after pediatric liver transplantation-looking beyond the graft. *Transplantation.* 2004; 78 (4): 566-73.
79. Bueno J, *et al.* Liver transplantation in childhood with more than 10 years of follow-up: analysis of a single-center experience. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2288-89.
80. Fredericks EM. *et al.* Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7 (8): 1974-83.
81. Annunziato RA. *et al.* Transitioning health care responsibility from caregivers to patient:A pilot study aiming to facilitate medication adherence during this process. *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (3): 309-15.
82. Fredericks EM. *et al.* Adherence and Health-Related Quality of Life in Adolescent Liver Transplant Recipients. *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (3): 289-99.
83. Supelana C. *et al.* Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplantation.* 2014; 20 (10): 1168-77.
84. Shemesh E. *et al.* A pilot study of posttraumatic stress and nonadherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatrics.* 2000; 105 (2): 1-7.

85. Thurairajah PH. *et al.* Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation*. 2013; 95 (7): 955-59.
86. Correia DT, Barbosa A, Mega I, Barroso E, Monteiro E. Adesão nos doentes transplantados. *Acta Med Port*. 2007; 20: 73-85.
87. Pollock-Barziv SM. *et al.* Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant*. 2010; 14 (8): 968-75.
88. Bucuvalas JC. *et al.* A novel approach to managing variation: outpatient therapeutic monitoring of calcineurin inhibitor blood levels in liver transplant recipients. *J Pediatr*. 2005;146 (6): 744-50.
89. Waldow VR. Cuidar expressão humanizada da enfermagem. Petrópolis. Rio de Janeiro. Editora Vozes, 2007.
90. Chernicharo, Isis de Moraes; Silva, Fernanda Duarte da; Ferreira, Márcia de Assunção. Humanização no cuidado de enfermagem nas concepções de profissionais de enfermagem. *Esc. Anna Nery*, Rio de Janeiro. 2011; 15 (4).
91. Borges MCLA. *et al.* Desvelando o Cuidado de enfermagem ao paciente transplantado hepático em uma unidade de terapia intensiva. *Esc. Anna Nery*, Rio de Janeiro. 2012; 16 (4): 754- 60.
92. Mendes a KDS. *et al.* Transplante de órgãos e tecidos: Responsabilidades do enfermeiro. Texto contexto de enfermagem. Florianópolis. 2012; 21 (4): 23-32.
93. Olausson B. *et al.* Transplanted children's experiences of daily living: children's narratives about their lives following transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006; 10 (5): 575-85.
94. Fine RN. *et al.* Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9 (1): 35-41.
95. Zelikovsky N. *et al.* Perceived barriers to adherence among adolescent renal transplant candidates. *Pediatr Transplant*. 2008; 12 (3): 300-08.

ANEXO 1:

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Avaliação da adesão medicamentosa em crianças submetidas ao transplante hepático ortotópico

Cadastro no GPPG 130208

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 03 de outubro de 2011.

Nome dos Pesquisadores

JANETE TERESINHA PIRES DE OLIVEIRA
SANDRA MARIA GONÇALVES VIEIRA
CARLOS OSCAR KIELING
MARIA LUCIA ZANOTELLI
MARIA DA GRAÇA GROSSINI

ANEXO 2:

FICHA PARA REVISÃO DE PRONTUÁRIO

Nº prontuário:

Data de nascimento:

Sexo: (1) Feminino (2) Masculino

Data do transplante:

Data da coleta de dados:

Faixa etária:

- (1) Lactente (< 2 anos)
- (2) Pré-escolar (2 a 5 anos)
- (3) Escolar (> 5-12 anos)

Raça caucasiana:

(1) Sim

(2) Não

Procedência:

- (1) Interior do estado do RS e região metropolitana
- (2) Capital
- (3) Outros estados

Doença de base:

- (1) Atresia biliar
- (2) Tirosinemia tipo I
- (3) Colangite esclerosante

- (4) Deficiência de alfa 1 anti-tripsina
- (5) Hepatite por vírus A
- (6) Hepatite por vírus B
- (7) Hepatite auto-imune

Doença:

- (1) Aguda
- (2) Crônica

Tipo de transplante:

- (1) Intervivos
- (2) Doador falecido

Escolaridade materna:

- (1) 1º grau incompleto
- (2) 1º grau completo
- (3) 2º grau incompleto
- (4) 2º grau completo
- (5) Nível superior**

Idade materna:

Idade: _____ anos

Número de medicações em uso:

- (1) Uma

- (2) Duas
- (3) Três
- (4) Quatro ou mais (especificar quantas): _____

Quais medicações estão em uso:

- (1) Tacrolimo
- (2) Prednisona
- (3) Prednisolona
- (4) AAS
- (5) Micofenolato Mofetil
- (6) Espironolactona
- (7) Ácido Ursodesoxicólico
- (8) Omeprazol
- (9) Outras (especificar): _____

Dose do Tacrolimo:

_____ mg/dose

- (1) Fracionada
- (2) Inteira

Nível sérico do tacrolimo:

1ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___ / ___ / ___

2ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___ / ___ / ___

3ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___ / ___ / ___

4ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___ / ___ / ___

5ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

6ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

7ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

8ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

9ª amostra _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

10ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

11ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

12ª amostra: _____ ng/ml Data do exame: ___/___/___

Faz o jejum do Tacrolimo:

(1) Sim

(2) Não

Pais moram juntos:

(1) Sim

(2) Não

-

Renda familiar:

(1) 0 a 2 salários mínimos

(2) > 2 a 5 salários mínimos

(3) > 5 salários mínimos

Tem irmãos:

(1) Sim

(2) Não

Valores de ALT:

1º resultado: _____ UI/I

2º resultado: _____ UI/I

3º resultado: _____ UI/I

4º resultado: _____ UI/I

5º resultado: _____ UI/I

6º resultado: _____ UI/I

7º resultado: _____ UI/I

8º resultado: _____ UI/I

9º resultado: _____ UI/I

10º resultado: _____ UI/I

11º resultado: _____ UI/I

12º resultado: _____ UI/I

13º resultado: _____ UI/I

Biópsias:

Data: __/__/__ Rejeição: (1) Sim (2) Não

Data: __/__/__ Rejeição: (1) Sim (2) Não

Data: __/__/__ Rejeição: (1) Sim (2) Não

Rejeição:

(1) Sim

(2) Não