

## Adesão à terapêutica imunossupressora após o transplante de fígado: revisão integrativa

Ramon Antônio Oliveira<sup>1</sup>  
Ruth Natália Teresa Turrini<sup>2</sup>  
Vanessa de Brito Poveda<sup>3</sup>

**Objetivo:** investigar as evidências disponíveis na literatura sobre a não adesão à terapêutica imunossupressora entre pacientes submetidos ao transplante de fígado. **Método:** revisão integrativa da literatura, que incluiu investigações cuja amostra era composta por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a transplante de fígado. Excluíram-se as que continham pacientes submetidos a transplantes de múltiplos órgãos. Para a seleção dos artigos foram consultadas as bases Medline/Pubmed, CINAHL, LILACS, Scopus e Embase. O período de busca determinado correspondeu à data inicial de indexação das diferentes bases, até a data limite de 10 de fevereiro de 2015, empregando-se os descritores controlados e não controlados: liver transplantation, hepatic transplantation, liver orthotopic transplantation, medication adherence, medication non-adherence, medication compliance e patient compliance. **Resultados:** foram localizadas 191 investigações, das quais 10 atenderam aos objetivos do estudo e foram agrupadas em quatro categorias, a saber: processo educativo e ocorrência de não adesão; não adesão relacionada ao número de doses diárias dos medicamentos imunossupressores; métodos de detecção da não adesão e efeitos colaterais da terapêutica. **Conclusão:** verificou-se a existência de fatores de risco relacionados ao serviço de saúde, como controle e redução do número de doses; relacionados ao indivíduo, como ser do sexo masculino, divorciado, usuário de álcool ou outras substâncias, expostos a menor suporte social e portadores de transtorno mental.

**Descritores:** Transplante de Fígado; Adesão à Medicação; Cooperação do Paciente; Enfermagem.

<sup>1</sup> Mestrando, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> PhD, Professor Associado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> PhD, Professor Doutor, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Como citar este artigo

Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VB. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2778. [Access 

_____	_____	_____
↓	↓	↓
_____	_____	_____
URL	mês	dia

]; Available in: \_\_\_\_\_ . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1072.2778>. \_\_\_\_\_ ano

## Introdução

O transplante de fígado possibilita ao paciente com doença hepática terminal a oportunidade de aumentar sua qualidade de vida, aliada à maior sobrevivência. Entretanto, os resultados estão intimamente ligados ao comprometimento diário do paciente com sua terapia imunossupressora<sup>(1-3)</sup>.

O tempo de sobrevida do receptor do enxerto pode variar de acordo com o diagnóstico inicial, oscilando entre 60 e 70% nos primeiros cinco anos, a depender do tipo de doença primária que levou à necessidade do transplante. É válido ressaltar que o procedimento permite que, aproximadamente, 80% dos pacientes retomem suas atividades laborais<sup>(4)</sup>.

É notório que a não adesão à terapia imunossupressora aumenta o risco de perda do enxerto, além disso, destaca-se o aumento da morbidade, representada pela presença de tremores, neurotoxicidade e insuficiência renal aguda e também o incremento das taxas de mortalidade e nova hospitalização, elevando os custos ao sistema de saúde<sup>(3-5)</sup>.

Dessa forma, a adesão ao plano terapêutico pode ser definida como o comportamento do paciente, que atende as recomendações acordadas com os profissionais de saúde, em relação a ingestão de seus medicamentos, seguimento da dieta ou mudança de seu estilo de vida<sup>(6-7)</sup>.

A avaliação da adesão à terapêutica medicamentosa consiste em uma tarefa complexa. No entanto, alguns métodos foram propostos para sua verificação, que vão desde a aplicação de questionários, aferição da dosagem sérica do fármaco, ou ainda, a contagem dos comprimidos dispensados; ainda sim, ressalta-se que, nenhuma destas formas de avaliação obteve sensibilidade maior que 80%<sup>(8)</sup>.

As taxas de não adesão aos medicamentos imunossupressores entre pacientes receptores de órgãos sólidos podem variar de 36%, entre transplantados de rim; 14,5% entre receptores de coração e 6,7% entre receptores de fígado. Uma investigação anterior demonstrou que, uma a cada 10 mortes de pacientes transplantados de fígado está relacionada à não adesão aos medicamentos imunossupressores<sup>(8)</sup>. Por outro lado, meta-análise incluindo 147 pesquisas publicadas entre 1981 e 2005, que abordavam a adesão à terapêutica imunossupressora após transplantes de órgãos sólidos, verificou que apenas 20% desses trabalhos estavam relacionados aos receptores de fígado<sup>(9)</sup>.

O enfermeiro é o profissional que permanece mais tempo ao lado do paciente, logo, é o mais indicado para o desenvolvimento de ações educativas. O resultado dessas ações refletirão no aumento da satisfação e qualidade de vida, a realização de cuidados de forma eficaz no domicílio, a redução da ansiedade, o empoderamento do sujeito frente ao processo de doença e o aumento da adesão ao tratamento<sup>(10)</sup>.

Assim, torna-se de grande valia a investigação dos motivos que podem contribuir para a não adesão ao tratamento no período pós-operatório, de maneira a fundamentar as ações de enfermagem junto a esta categoria de pacientes.

Portanto, este estudo objetivou investigar evidências disponíveis na literatura científica sobre a não adesão à terapêutica imunossupressora entre pacientes submetidos ao transplante de fígado.

## Método

Para a elaboração da revisão integrativa (RI) foram percorridas as seguintes etapas: identificação do tema e definição da pergunta norteadora; amostragem ou busca na literatura; extração dos dados dos estudos incluídos; avaliação dos estudos e interpretação dos resultados, e por fim, a síntese do conhecimento ou apresentação da revisão integrativa propriamente dita<sup>(11)</sup>.

Para elaboração da pergunta norteadora da revisão, utilizou-se a estratégia PICO<sup>(12)</sup>, descrita na sequência (Figura 1).

P (paciente)	Pacientes submetidos a transplante de fígado
I (intervenção)	Terapia imunossupressora
C (controle)	(Não se aplica)
O (resultado)	Adesão à terapêutica imunossupressora

Figura 1 - Estratégia PICO adotada para elaboração da pergunta de pesquisa da revisão integrativa. São Paulo, 2015

Portanto, a pergunta norteadora da presente revisão consistiu em: quais fatores, apontados pela literatura científica, interferem na adesão do paciente submetido ao transplante de fígado à terapêutica com medicamentos imunossupressores?

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: estudos primários que incluíram na amostra pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a transplante de fígado; publicados nos idiomas

português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram: artigos científicos que abordaram a temática de adesão entre pacientes submetidos a outros tipos de transplantes ou transplantes de múltiplos órgãos.

Frente à pergunta norteadora os descritores controlados e não controlados selecionados foram: *liver transplantation, hepatic transplantation, liver orthotopic transplantation, medication adherence, medication non-adherence, medication compliance* e *patient compliance*.

Para a seleção dos artigos incluídos na revisão foram consultadas as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (Medline/Pubmed), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health*

*Literature* (CINAHL-Ebsco) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Embase. Na seleção dos descritores foram utilizados os termos constantes no *Medical Subject Headings* (MeSH), na *List of Headings do CINAHL Information Systems* e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde. O período de busca determinado correspondeu à data inicial de indexação das diferentes bases, até a data limite de 10 de fevereiro de 2015.

Dessa forma, considerando-se as bases de dados analisadas, foram utilizados os descritores, conforme descrito no quadro a seguir (Figura 2).

Base de Dados	Descritores controlados	Descritores não controlados
Medline/ PubMed	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication adherence	Liver orthotopic transplantation
	Medication compliance	Medication non-adherence
	Patient compliance	
CINAHL (Ebsco)	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication compliance	Liver orthotopic transplantation
	Patient compliance	Medication adherence
		Medication non-adherence
LILACS	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication adherence	Liver orthotopic transplantation
	Patient compliance	Medication non-adherence
		Medication compliance
Scopus e Embase	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication adherence	Liver orthotopic transplantation
	Medication compliance	Medication non-adherence
	Patient compliance	

Figura 2 - Apresentação dos descritores controlados e não controlados utilizados na revisão de acordo com a base de dados investigada. São Paulo, 2015

Ressalta-se que foram realizadas várias combinações entre os descritores citados anteriormente, de forma a garantir a maior abrangência possível com relação à seleção.

A figura a seguir descreve o processo de busca (Figura 3).

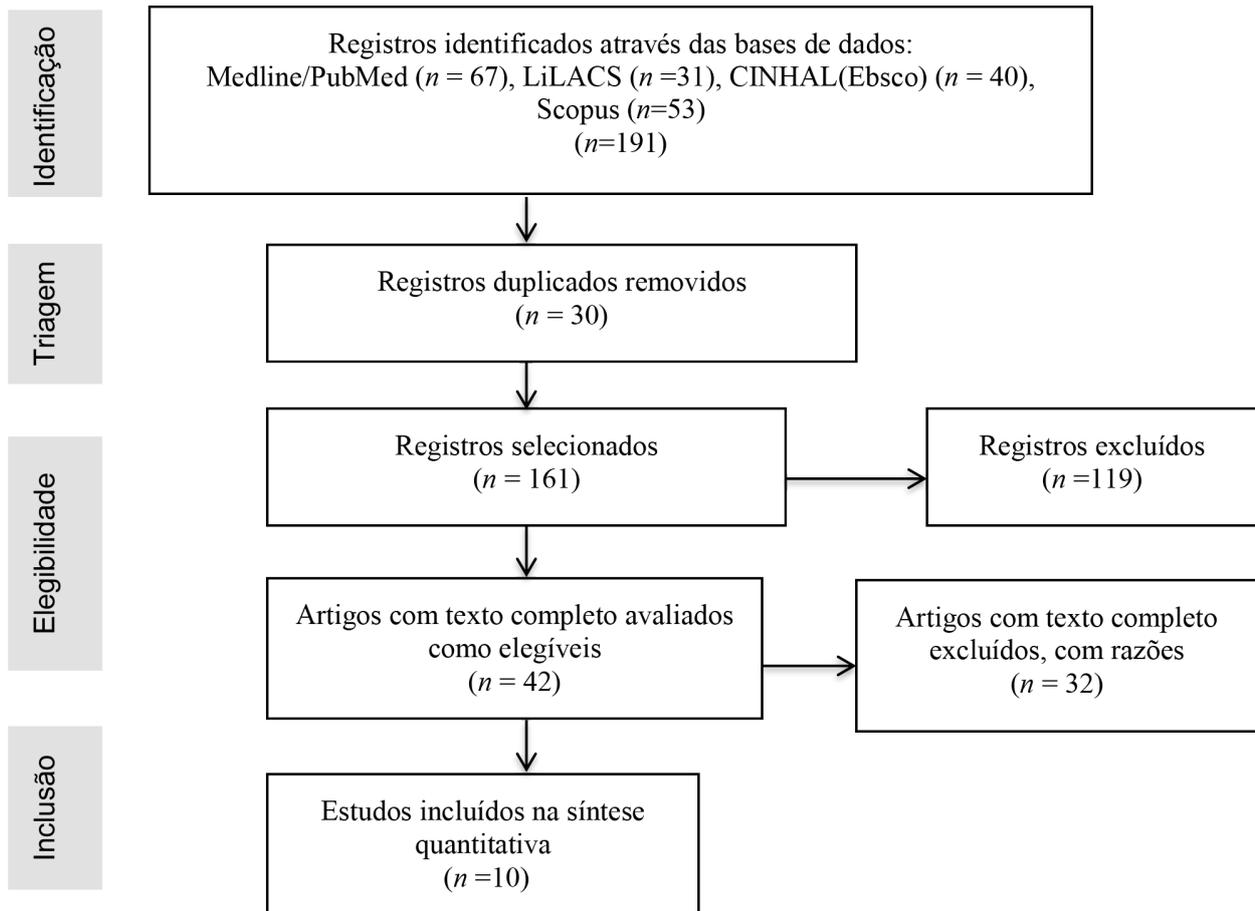


Figura 3 - Diagrama de inclusão e exclusão de artigos disponíveis nas bases de dados investigadas. São Paulo, 2015

Foram localizados 191 artigos nas bases de dados selecionadas para a condução deste estudo. Inicialmente, procedeu-se a leitura dos títulos e resumos, verificando a adequação das investigações analisadas frente aos critérios de inclusão propostos na presente pesquisa. Destes, excluídos 30 registros devido à duplicidade, 119 por inadequação ao tema da revisão, 20 por incluírem sujeitos menores de 18 anos de idade e 12 por incluírem pacientes submetidos a múltiplos transplantes de órgãos.

A extração dos dados dos artigos incluídos foi realizada com o auxílio de um instrumento validado<sup>(13)</sup>. Para a análise do delineamento de pesquisa dos estudos e nível de evidência utilizou-se os conceitos propostos por Melnyk, Fineout-Overholt, para questões clínicas de prognóstico ou predição (Figura 4)<sup>(14)</sup>.

Nível	Força da evidência
I	Evidências de síntese de estudo de coorte ou de estudos de caso controle.
II	Evidências de um único estudo de coorte ou estudo de caso controle.
III	Evidências de metassíntese de estudos qualitativos ou de estudo descritivos.
IV	Evidências de um único estudo qualitativo ou descritivo.
V	Evidências oriundas de opinião de especialistas.

Fonte: Melnyk, B.M. & Fineout-Overholt, E. (2014). Evidence-based practice in nursing and healthcare: A guide to best practice. 3ª ed. USA: Wolters Kluwer<sup>(14)</sup>

Figura 4 - Classificação da força da evidência para questões clínicas de Prognóstico ou predição

## Resultados

Responderam aos critérios de inclusão propostos 10 artigos, que foram publicados entre 2005 e 2013, destacando-se o ano de 2013 com quatro (40%) destas publicações. Entre os periódicos, os principais foram o *Clinical Transplantation* com três (30%) investigações publicadas, o *Transplantation Proceedings* com duas (20%) e o *Transplant International*, com mais duas (20%).

Todas as investigações incluídas foram publicadas na língua inglesa e nove (90%), produzidos por profissionais médicos. Quanto à origem, cinco (50%) foram produzidos na América do Norte e cinco (50%) em países Europeus.

Quanto à força da evidência dos estudos observou-se que, nove (90%) artigos foram classificados como nível dois de evidência, ou seja, tratavam-se de estudos de coorte e que uma investigação (10%) foi incluída no nível quatro de evidência, ou seja, estudo transversal.

Com o objetivo de facilitar a compreensão dos resultados evidenciados, as investigações incluídas na presente revisão foram agrupadas em categorias, a saber: processo educativo e ocorrência de não adesão; não adesão relacionada ao número de doses diárias dos medicamentos imunossupressores; métodos de detecção da não adesão à terapêutica imunossupressora e efeitos colaterais dos medicamentos relacionados a não adesão à terapêutica imunossupressora (Figura 5).

Categoria: Processo educativo e ocorrência de não adesão				
Autor, periódico e ano	Desenho de estudo e amostra (n)	Objetivos	Principais resultados e conclusão	Força da evidência
Rodrigue et al. <i>Progress in Transplantation</i> , 2013 <sup>(5)</sup>	Coorte retrospectivo (236)	Avaliar se fatores sociodemográficos e psicossociais prévios ao transplante são preditivos para a não adesão após o transplante de fígado.	Os autores verificaram que sujeitos do sexo masculino, com instabilidade no suporte social e transtornos de humor têm maior dificuldade em aderir à terapêutica. Considera-se também como fator de risco a ausência de listas de pacientes com recorrentes problemas de adesão.	II
Annunziato et al. <i>The Journal of paediatrics</i> , 2013 <sup>(15)</sup>	Coorte prospectivo (20)	Comparar o impacto da implantação de um coordenador de cuidados durante a transição de um serviço pediátrico para o serviço adulto entre dois receptores de transplante de fígado vs grupo histórico.	O grupo que obteve todas as informações para acessar o coordenador dos cuidados, como o que recebeu as informações padronizadas, tiveram aumento no nível sérico do medicamento quando comparados aos sujeitos que foram transferidos com uso da rotina convencional. Assim, os autores sugerem que o uso de um profissional de referência durante a transferência pode aumentar a adesão à terapêutica imunossupressora.	II
Lamba et al. <i>Clinical Transplantation</i> , 2012 <sup>(6)</sup>	Estudo transversal (281)	Identificar pacientes com maior risco para não adesão, entre sujeitos submetidos ao transplante de fígado.	O estudo detectou a taxa de 9,2 casos de não adesão/100 transplantados. Motivos de não adesão: falta de informação e diversidade de medicamentos em uso. Subgrupos de risco para não adesão: divorciados, portadores de doença mental e usuários de álcool ou outras substâncias.	IV
Categoria: Não adesão relacionada ao número de doses diárias dos medicamentos imunossupressores				
Eberlin et al. <i>Transplantation proceedings</i> , 2013 <sup>(16)</sup>	Coorte prospectivo (65)	Comparar as taxas de adesão à medicação entre pacientes transplantados de fígado quando mudaram a posologia de Tacrolimus de duas vezes para uma vez ao dia.	A taxa de adesão não variou significativamente no decorrer do tempo após o transplante, no entanto, a adesão foi maior quando a dose era única.	II
Dopazo et al. <i>Clinical Transplantation</i> , 2012 <sup>(17)</sup>	Coorte prospectivo (187)	Avaliar a segurança e a eficácia na conversão de Tacrolimus duas vezes ao dia para uma vez ao dia, entre pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado.	Verificou-se que este modelo é seguro, pois após seis meses de alteração na posologia, da redução de duas tomadas ao dia para uma única, o nível sérico da medicação estabilizou-se em níveis iguais aos prévios e não houve alteração na função hepática e renal.	II

Categoria: Processo educativo e ocorrência de não adesão				
Autor, periódico e ano	Desenho de estudo e amostra (n)	Objetivos	Principais resultados e conclusão	Força da evidência
Beckebaum et al. <i>Transplantation international</i> , 2011 <sup>(18)</sup>	Coorte prospectivo (125)	Determinar a eficácia, segurança e adesão à imunossupressão entre 125 pacientes, transplantados de fígado, na conversão de Tacrolimus duas vezes ao dia para uma vez ao dia.	Verificou-se que a não adesão caiu de 66,4% para 30,9% ao alterar a posologia de duas vezes ao dia, para dose única diária. Os níveis séricos do fármaco foram estabilizados nas semanas iniciais do tratamento e não houve complicações renais, hepáticas ou cardiológicas.	II
Categoria: Métodos de detecção da não adesão à terapêutica imunossupressora				
Lieber et al. <i>Transplantation proceedings</i> , 2013 <sup>(19)</sup>	Coorte retrospectivo (566)	Comparar a performance de três diferentes métodos de verificação da não adesão.	A maior taxa de não adesão foi medida pelo questionário auto-respondido. Entretanto, os autores sugerem que a avaliação da dosagem sérica de Tacrolimus é um teste útil para a detecção da não adesão.	II
Park et al. <i>Journal of the American Medical Informatics Association</i> , 2010 <sup>(20)</sup>	Coorte retrospectivo (127)	Investigar se o uso de um sistema de gestão clínica pode melhorar os resultados no gerenciamento clínico da adesão de imunossupressores entre os receptores de transplante.	Pacientes que foram acompanhados com auxílio de um <i>software</i> apresentaram menos eventos de rejeição e de intoxicação por Tacrolimus. O Custo de manutenção do sistema computacional foi 10 vezes menor, do que o custo com salários dos profissionais, que são necessários para preencher os formulários de acompanhamento. O uso de um sistema de gerenciamento clínico mostrou decréscimo na taxa de não adesão e na de rejeição do órgão.	II
Drent et al. <i>Transplant International</i> , 2005 <sup>(21)</sup>	Coorte prospectivo (108)	Avaliar a não adesão à Prednisolona entre 108 adultos receptores de transplante de fígado por meio da monitorização eletrônica do evento.	Implementação de um sistema eletrônico instalado na tampa do frasco de medicamento que registrou a data, hora de abertura e de fechamento do frasco de medicação de um grupo de pacientes. Verificou-se que a adesão ao medicamento foi alta com a utilização deste sistema e que pacientes com mais de 40 anos apresentaram maior risco de atrasar a tomada de medicação.	II
Categoria: Efeitos colaterais dos medicamentos relacionados a não adesão à terapêutica imunossupressora				
Drent et al. <i>Clinical Transplantation</i> , 2008 <sup>(3)</sup>	Coorte prospectivo (123)	Avaliar os sintomas experimentados a longo prazo por adultos submetidos ao transplante de fígado.	Não houve correlação entre os sintomas experimentados entre os pacientes transplantados e a não adesão ao medicamento. Os efeitos colaterais foram mais graves entre mulheres do que homens, como dor generalizada. Homens referiram impotência sexual.	II

Figura 5 - Apresentação dos artigos segundo as categorias de análise, ano de publicação, periódico, objetivos, principais resultados e conclusões. São Paulo, SP, Brasil, 2015

## Discussão

Os estudos selecionados sobre a temática da não adesão à terapêutica imunossupressora entre pacientes submetidos ao transplante de fígado foram produzidos predominantemente na América do Norte e Europa.

Outro fato de igual relevância refere-se à ausência de estudos desenvolvidos por profissionais da área da

enfermagem, uma vez que, 90% dos artigos incluídos são resultados de pesquisas desenvolvidas por profissionais de outras áreas do conhecimento.

Quanto ao delineamento metodológico, a maioria da amostra foi composta por estudos de coorte, no qual existe a dificuldade para o controle de vieses<sup>(22)</sup>.

Reconhece-se que as melhores evidências são obtidas por meio de estudos de alta qualidade

metodológica, que permitem a generalização dos resultados de pesquisa, e reúnem informações capazes de dar suporte para a tomada de decisão clínica, como os ensaios clínicos randomizados. Entretanto, cabe ressaltar que, os estudos de coorte são utilizados de maneira clássica para avaliar resultados de exposições a riscos<sup>(23)</sup>. Deste modo, frente à avaliação dos fatores de risco para a não adesão à terapêutica imunossupressora, este seria um dos delineamentos recomendados para investigação deste tipo de fenômeno.

Assim, os dados encontrados nos diferentes estudos incluídos nesta RI foram sintetizados em categorias, a primeira delas refere-se ao "Processo educativo e ocorrência de não adesão", em que os fatores de risco para a não adesão foram de duas naturezas: relacionados ao processo terapêutico, como a falta de informação sobre o tratamento e o uso de diversos medicamentos e relacionados ao indivíduo, como ser do sexo masculino, usuários de álcool e/ou outras substâncias, expostos a menor ou instabilidade de suporte social e aqueles portadores de doença mental<sup>(5,8,15)</sup>. As estratégias adotadas entre os estudos incluídos nesta categoria sugerem otimizar o processo de ensino e aprendizagem, por meio da inclusão de familiares no ensino do uso de medicamentos no período pré-operatório<sup>(5)</sup>. Além disso, o contato direto com um profissional responsável pelo acompanhamento clínico parece refletir em melhores índices de adesão<sup>(15)</sup>.

Destacam-se ainda, os fatores de risco relacionados à organização dos serviços de saúde, como a falta de registro dos pacientes com problemas persistentes de adesão, uma vez que o desconhecimento formal desses sujeitos pode resultar no planejamento inadequado de ações educativas<sup>(5)</sup>.

Outra categoria estabelecida foi a "Não adesão relacionada ao número de doses diárias dos medicamentos imunossupressores", que abordou as dificuldades de adesão geradas pelo uso de vários medicamentos simultaneamente. A intervenção estudada neste grupo de trabalhos foi a alteração da posologia, de duas doses diárias, para uma dose ao dia. Os três estudos incluídos verificaram significativa redução da não adesão, estabilização dos níveis séricos do fármaco e ausência de complicações hepáticas, renais e cardiológicas<sup>(16-18)</sup>.

Na categoria "Métodos de detecção da não adesão à terapêutica imunossupressora", observou-se que a instauração de métodos de vigilância da adesão interferem na resposta dos pacientes à terapia medicamentosa e, portanto, resultam em melhores resultados do transplante. No entanto, existe ausência de um consenso quanto ao melhor método para aferição da não adesão; sendo que três estudos<sup>(19-21)</sup> sugerem

que o questionário auto-respondido obteve medição da maior taxa de não adesão; outra ferramenta sugerida foi a implementação de um programa de computador para o acompanhamento do uso de medicamentos<sup>(20)</sup>, que aliados a assistência dos profissionais de saúde refletiram em menor quantidade de eventos de rejeição e intoxicação pelo fármaco imunossupressor. Outro método sugerido foi um dispositivo eletrônico instalado na tampa dos frascos de medicamentos, que seria capaz de detectar o horário de sua abertura e de seu fechamento<sup>(19-21)</sup>.

A última categoria foi composta por um único trabalho e refere-se à avaliação dos efeitos colaterais relacionados a terapia imunossupressora como fator de risco para não adesão<sup>(3)</sup>. Este estudo observou que o efeito colateral mais grave foi a dor generalizada entre sujeitos do sexo feminino e entre os homens a impotência sexual, entretanto, não houve correlação entre os sintomas percebidos pelos pacientes e o fenômeno da não adesão<sup>(3)</sup>.

Os pacientes submetidos ao transplante de fígado são portadores de doenças crônicas e necessitarão do uso constante de medicamentos, que acarretam riscos e agravos à saúde, o que torna imperativo que ele seja capaz de compreender a importância do procedimento; aprenda a lidar com os medicamentos; mude hábitos de higiene, com o objetivo de combater processos infecciosos, e; adapte-se a diversas mudanças, como na autoimagem, além de questões sociais, como o trabalho, por exemplo<sup>(11)</sup>.

Neste sentido, diante da complexidade na condução do tratamento, foi elaborado o "Manual para avaliação de indicação de transplante de fígado da Associação para o Estudo de Doenças do Fígado e da Sociedade Americana de Transplantes", que indica a necessidade, no período de avaliação da indicação do transplante, da realização de encontros para educação do paciente e da família, a respeito de todos os aspectos envolvidos no procedimento e, inclusive, sobre a adesão aos medicamentos imunossupressores<sup>(1)</sup>.

Na investigação que avaliou 370 sujeitos submetidos aos transplantes na França, 135 eram receptores de fígado e dentre eles, identificou que 51% dos sujeitos apresentavam não adesão ao tratamento. Afirmou-se também que, a simplificação dos protocolos de medicamentos utilizados pode aumentar a adesão, pois, os pacientes apresentam dificuldades em lidar com o tratamento<sup>(24)</sup>.

A investigação que mensurou entre candidatos ao transplante de fígado, seu conhecimento antes e após a realização de intervenção educativa, verificou que apesar da intervenção contemplar todo o perioperatório, a

compreensão das informações referentes ao período pré-operatório foi maior, em comparação aos posteriores<sup>(25)</sup>.

Outro estudo que buscou avaliar a efetividade de orientações realizadas por um grupo multidisciplinar para pacientes no período pré-operatório de transplante de fígado, incluindo 53 pacientes e 60 acompanhantes, demonstrou que após as reuniões do grupo educativo, houve aumento no número de repostas certas em quase todas as áreas abordadas, sendo que, o item com maior aumento no número de acertos foi o relacionado ao uso de medicamentos imunossupressores<sup>(26)</sup>.

Diversos fatores têm sido associados aos comportamentos de não adesão à terapêutica, que vão desde problemas de saúde como a depressão<sup>(27)</sup>, até questões de ordem social ou associados a características intrínsecas dos pacientes, como ser do sexo masculino, com baixo suporte social<sup>(5)</sup>, ou ainda, relacionados ao sistema de saúde, como a falta ou não de oferecimento da medicação<sup>(9)</sup>. Esse último fator especificamente, não se aplicaria, teoricamente, ao Brasil, uma vez que a assistência à saúde está prevista na Constituição Federal de 1988 que afirma que a saúde "é um direito de todos e dever do Estado", portanto os medicamentos imunossupressores são oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>(28)</sup>.

Outro aspecto que pode contribuir para a não adesão são os efeitos colaterais, que parecem provocar maior desconforto entre as mulheres, do que entre os homens e vão desde dor generalizada, mais comumente relatada pelas mulheres, à impotência sexual (entre homens)<sup>(3)</sup>. Estudos incluindo pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), verificaram que a ausência de efeitos colaterais é um fator de proteção para a não adesão aos medicamentos<sup>(29-30)</sup>.

Considera-se como medida que corrobora para a redução do problema da não adesão, a redução na posologia das drogas imunossupressoras para dose única diária<sup>(17-19)</sup>, aspecto apontado por estudos onde a não adesão à terapia imunossupressora decresceu quando houve aumento da dose e redução na posologia para uma única dose diária. Outras investigações desenvolvidas envolvendo sujeitos portadores de enfermidades crônicas não transmissíveis demonstraram que a redução no número de doses dos medicamentos e a adequação da posologia à rotina dos pacientes resultam em aumento na adesão à terapêutica<sup>(31-32)</sup>.

Muitos métodos podem colaborar para a detecção da não adesão à terapia imunossupressora, desde questionários auto-respondidos, aferição da dosagem sérica do fármaco e uso de sistemas eletrônicos que são capazes de detectar o horário de abertura e fechamento de frascos de medicamentos, gerando relatórios aos profissionais de saúde que fazem o acompanhamento do paciente<sup>(16,20)</sup>.

Não há consenso na literatura sobre o melhor método de aferição da não adesão. Provavelmente este fato acontece, uma vez que se trata de um fenômeno multidimensional, e que por isto deve ser avaliado, por formas diversas, incluindo o uso da tecnologia<sup>(30,33-35)</sup>.

Portanto, destaca-se a importância da orientação, retratada pela educação em saúde, em relação à adesão à terapêutica imunossupressora. Sendo assim, destacamos o papel do profissional enfermeiro no desenvolvimento destas atividades, promovendo comportamentos seguros e a utilização de mecanismos que favoreçam a adesão, em relação aos medicamentos imunossupressores.

Acredita-se que os aspectos trazidos à luz neste estudo sejam capazes de nortear a tomada de decisão do enfermeiro e dos profissionais de saúde, no sentido de mapear e conhecer quais pacientes estão mais sujeitos à não adesão, sugerindo estratégias que permitam o melhor monitoramento e o aumento da adesão à terapêutica, mas em última instância, prevenindo e reduzindo os episódios de rejeição, de nova hospitalização e especialmente prejuízos à saúde e qualidade de vida dos pacientes<sup>(25)</sup>.

## Conclusão

Concluiu-se que os fatores de risco sobre a não adesão aos medicamentos imunossupressores entre pacientes adultos submetidos a transplante de fígado apontados pela literatura científica analisada são de duas naturezas: aqueles relacionados aos serviços de saúde, caracterizados pela ausência de listas para acompanhamento personalizado de pacientes que não são aderentes, ausência de metodologia clara que permita a classificação de pacientes em aderentes ou não aderentes, e fatores de riscos pessoais evidenciados por problemas ou ausência de suporte social, falta de informação, uso de diversos medicamentos simultaneamente, diagnóstico de transtorno mental, uso de álcool e outras drogas e pertencer ao sexo masculino.

A literatura aponta ainda, como fatores de proteção para o fenômeno da não adesão, o acompanhamento familiar em encontros terapêuticos que propiciem a educação em saúde; o recebimento de informações padronizadas; o estabelecimento de contato direto com profissional que seja responsável pelo acompanhamento clínico do paciente e a redução da posologia para dose única diária.

As limitações deste estudo residem na carência de investigações com maior rigor metodológico e que permitam maiores comparações e extrapolação dos resultados.

Observou-se também, a ausência de produções nacionais a respeito da temática, indicando um campo

a ser explorado pela literatura científica brasileira, pois torna-se interessante conhecer quais são os fatores que impactam na adesão à terapêutica imunossupressora entre pacientes brasileiros, uma vez que a organização do sistema de saúde no Brasil difere dos países cujos trabalhos foram incluídos nesta revisão.

## Referências

- Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr RS, Fallon M. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. (Baltim) [Internet]. 2014 [Acesso 10 set 15]; 59(3): 1144-65. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/hep.26972/asset/hep26972.pdf?v=1&t=ielaflb&s=1a448929d7b59e4517354f77eae4bdb161295246>
- Ming-Ming X, Brown RS Jr. Liver Transplantation for the Referring Physician. *Clin Liver Dis*. [Internet]. 2015 [Acesso 15 abr 15];19(1):135-53. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326114000907#>
- Drent G, Moons P, De Geest S, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults: Possible relationship with medication non-compliance? *Clin Transplant*. 2008;22(6):700-9.
- Xu L, Xu MQ, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland China. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):481-4.
- Rodrigue JR, Nelson DR, Hanto DW, Reed AI, Curry MP. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Progr Transplant*. 2013;23(4):219-28.
- World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva; 2003.
- Bender BG. Can Health Care Organizations Improve Health Behavior and Treatment Adherence? *Popul Health Manage*. [Internet]. 2014 [Acesso 17 set 15];17(2):71-8. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/pop.2013.0045>
- Lamba S, Nagurka R, Desai KK, Chun SJ, Holland B, Koneru B. Self-reported non-adherence to immunosuppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant*. 2012;26(2):328-35.
- Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858-73.
- Jaarsma T, Nikolova-Simons M, Wal MHL. Nurses' strategies to address self-care aspects related to medication adherence and symptom recognition in heart failure patients: An in-depth look. *Heart Lung*. [Internet]. 2012 [Acesso 2 set 2015]; 41(6):583-93. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014795631200091X>
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative Literature Review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
- Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidencesearch. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2007 [Acesso 10 nov 2014];15(3):508-11. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en).
- Ursi ES, Galvão CM. Perioperative prevention of skin injury: an integrative literature review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2006;14(1):124-31.
- Melnyk BM, Finout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. 3ª ed. USA: Wolters Kluwer; 2014. 625 p.
- Annunziato RA, Baisley MA, Arrato N, Barton C, Henderling F, Arnon R, et al. Strangers Headed to a Strange Land? A Pilot Study of Using a Transition Coordinator to Improve Transfer from Pediatric to Adult Services. *J Pediatr*. 2013;163(6):1628-33.
- Eberlin M, Otto G, Krämer I. Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice-daily to a once-daily tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2314-20.
- Dopazo C, Rodriguez R, Llado L, Calatayud D, Castells L, Ramos E, et al. Successful conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in liver transplantation: observational multicenter study. *Clin Transplant*. 2012;26(1):E32-7.
- Beckebaum S, Lacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transplant Int*. 2011;24(7):666-75.
- Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2013;58(3):824-34.
- Park ES, Peccoud MR, Wicks KA, Halldorson JB, Carithers RL Jr, Reyes JD, et al. Use of an automated clinical management system improves outpatient immunosuppressive care following liver transplantation. *J Am Med Inform Assoc*. 2010;17(4):396-402.

21. Drent G, Haagsma EB, De Geest S, Van Den Berg AP, Ten Vergert EM, van den Bosch HJ, et al. Prevalence of prednisolone (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;18(8):960-6.
22. Carlson MDA, Morrison RS. Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *J Palliat Med*. [Internet]. 2009 [Acesso 15 jan 15];12(1):77-82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920077/>
23. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública Méx*. [Internet]. 2000 [Acesso 1 mar 2015];42(3):230-41. Disponível em: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-3634200000300010&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-3634200000300010&lng=en)
24. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux G-P. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant*. [Internet]. 2012 [Acesso 31 ago 15];26(3):293-9. Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=7f6df5d2-cb85-48c2-a6f9-ef0a8f305691%40sessionmgr4002&vid=1&hid=4114>
25. Mendes KDS, Silva Junior OC, Ziviani LC, Rossin FM, Zago MMF, Galvão CM. Educational intervention for liver transplantation candidates. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2013; [Acesso 4 nov 14];21(1):419-25. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692013000100018&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000100018&lng=en).
26. Guimaro MS, Lacerda SS, Bacoccina TD, Karam CH, de Sá JR, Ferraz-Neto BH, et al. Evaluation of Efficacy in a Liver Pretransplantation Orientation Group. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2522-4.
27. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *Am J Hypertens*. [Internet]. 2012 [Acesso 31 ago 2015];25(4):505-11. Disponível em: <http://ajh.oxfordjournals.org/content/25/4/505.short>
28. Constituição, 1988 (BR). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado; 1988.
29. Nachega JB, Morroni C, Zuniga JM, Schechter M, Rockstroh J, Solomon S, et al. HIV Treatment Adherence, Patient Health Literacy, and Health Care Provider–Patient Communication: results from the 2010 AIDS Treatment for Life International Survey. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. [Internet]. 2012 [Acesso 2 set 2015];11(2):128-33. Disponível em: <http://jia.sagepub.com/content/11/2/128.full.pdf+html>
30. Al-Dakkaka I, Patela S, McCanna E, Gadkarib A, Prajapatib G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. [Internet]. 2013 [Acesso 15 set 2015];25(4):400-14. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09540121.2012.712667>
31. Toha MR, Teoa V, Kwana YH, Raaja S, Tanc SD, Tan JZY. Association between number of doses per day, number of medications and patient's non-compliance, and frequency of readmissions in a multi-ethnic Asian population. *Prev Med Report*. [Internet]. 2014 [Acesso 10 set 15]; 1:43-7. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335514000102>
32. Tsai KT, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS, et al. Medication Adherence Among Geriatric Outpatients Prescribed Multiple Medications. *Am J Geriatr Pharmacother*. [Internet]. 2012 [Acesso 10 set 15];10(1):61-8. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1543594611002078>
33. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. [Internet]. 2014 [Acesso 10 set 15];36(1):55-69. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11096-013-9865-x>
34. Williams AB, Amico KR, Bova C, Womack JA. A Proposal for Quality Standards for Measuring Medication Adherence in Research. *AIDS Behav*. [Internet]. 2013 [Acesso 9 set 15]; 17(1):284-97. Disponível em: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10461-012-0172-7>
35. Montesa JM, Medinab E, Gomez-Beneytoc M, Maurinob J. A short message service (SMS)-based strategy for enhancing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *Psychiatry Res*. [Internet]. 2012 [Acesso 7 set 15]; 200(2-3):89-95. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178112003861>

Recebido: 17.6.2015

Aceito: 28.3.2016

Correspondência:

Ramon Antônio Oliveira  
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419  
Bairro: Cerqueira César  
CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: oliveiraramon@yahoo.com.br

**Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem**

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.