

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Bruna Doleys Cardoso**

**Associação de Achados  
Histológicos na Biópsia Renal com a  
não Adesão ao Tratamento  
Imunossupressor.**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2018**

**Bruna Doleys CArdoso**

# **Associação de Achados Histológicos na Biópsia Renal com a não Adesão ao Tratamento Imunossupressor.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre (Doutor)

Orientadora: Dra Elizete Keitel

**Porto Alegre  
2018**

### Catálogo na Publicação

Doleys Cardoso, Bruna

Associação de Achados Histológicos na Biópsia Renal com a não Adesão ao Tratamento Imunossupressor / Bruna Doleys Cardoso. -- 2018.

47 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2018.

Orientador(a): Elizete Keitel.

1. Transplante de Rim. 2. Adesão ao Tratamento imunossupressor. 3. Alterações histopatológicas do enxerto renal. I. Título.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Elizete Keitel, pela orientação, aprendizado e por ser um exemplo de médica e de ser humano.

Aos meus pais, Ildo e Tânia, pelo carinho, amor e, acima de tudo, incentivo à educação.

Ao meu irmão, Lucas, pela amizade e companheirismo.

Ao meu Amor Fernando, por me apoiar em todos os momentos e decisões e estar ao meu lado nessa caminhada, incentivando nos momentos de fraqueza.

Ao Serviço de Transplantes de Rim e Pâncreas da ISCMPA, por oferecer condições e incentivos à condução deste trabalho.

As colegas dessa jornada Helen Zanetti, Fernanda Vacilotto e Natália Prado, por todo companheirismo, amizade e apoio nos momentos difíceis.

Aos colegas de trabalho Ronivan Luis Dal Prá, e Roger Kist pelos momentos de aprendizado e amizade.

1. Introdução.....	1
1.1. Transplante Renal .....	1
1.2. Imunossupressores .....	3
1.2.1 Indução .....	4
1.2.1.1 Corticoesteróides.....	4
1.2.1.2. Anticorpos Monoclonais antirreceptor de Interleucina 2 (IL2) .....	5
1.2.1.3. Anticorpos policlonais.....	5
1.2.2. Manutenção.....	5
1.2.2.1. Agentes antimetabólitos.....	5
1.2.2.2. Inibidores de calcineurina (IC): .....	6
1.2.2.3. Inibidores da mTOR .....	8
1.3. Rejeição aguda.....	9
1.3.1. Rejeição Aguda Celular .....	10
1.3.2. Rejeição aguda mediada por anticorpos (RAMA).....	12
1.4. Rejeição Crônica do Enxerto .....	14
1.5. Adesão ao tratamento .....	17
1.5.1. Avaliação da adesão.....	20
1.5.1.1. Observação da administração da terapia .....	20
1.5.1.2. Níveis de concentração de drogas.....	21
1.5.1.3. Autorrelato.....	21
1.5.1.4. Relato da equipe assistente .....	23
1.5.1.5. Relato familiar.....	23
1.5.1.6. Contagem de comprimidos.....	23
1.5.1.7. Controle de dispensação.....	23
1.5.1.8. Monitoramento eletrônico .....	24
1.6. Referências Bibliográficas .....	26
2. Objetivos .....	32
2.1. Objetivos gerais .....	32
2.2. Objetivos específicos .....	32
3. Artigo científico redigido em inglês .....	33
4. Considerações finais .....	46
5. Anexos.....	47

**Lista de abreviaturas utilizadas**

Ad: aderente

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

DCE: doença crônica de enxerto

DNA: ácido desoxirribonucleico

DSA: anticorpo específico contra o doador

DSAdn: anticorpos específicos contra o doador de novo

FKBP12: proteína ligadora do FK506

HLA: antígeno leucocitário humano

IC: inibidor de calcineurina

IFN- $\delta$ : interferon gama

IL-2: interleucina 2

IL-4: interleucina 4

ITAS: *Imunossuppresant Therapy Adherence Instrument*

IVIg: imunoglobulina humana intravenosa

MPA: ácido micofenólico

mTOR: alvo da rapamicina de mamíferos

mTORi: Inibidores da mTOR

NAd: Não aderente

NFAT :fator nuclear de células T ativado

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCAR : rejeição aguda rica em células plasmáticas

PCi: infiltrado rico em células plasmocitárias

PRA: painel de reatividade de anticorpos

RA: Rejeição aguda

RAMA: rejeição aguda mediada por anticorpos

RNA: ácido ribonucleico

## **Resumo da Dissertação**

### **Introdução:**

A não adesão ao tratamento imunossupressor é frequente após o transplante renal. Existem poucos dados disponíveis sobre os achados histopatológicos em biópsias de aloenxerto de pacientes não aderentes (NAd). Não é bem estabelecido se a histologia de rejeição aguda em pacientes transplantados renais NAd difere da dos aderentes (Ad).

### **Objetivos:**

Analisar a prevalência de alterações histopatológicas em biópsias renais de pacientes transplantados e verificar a associação dessas alterações com a adesão ao tratamento.

### **Materiais e Métodos:**

Estudo transversal, prospectivo. Pacientes com indicação clínica de biópsia renal foram analisados quanto à adesão ao tratamento imunossupressor e quanto às alterações na biópsia renal.

### **Resultados:**

Foram analisadas 154 biópsias de enxertos renais de 131 receptores adultos. 111 pacientes (72%) foram considerados NAd. A presença de infiltrado rico em células plasmocitárias (PCi) foi descrita em 67 biópsias, dessas, 54 ( $p = 0,02$ ) foram de pacientes considerados NAd. Biópsias dos pacientes NAd tiveram maior porcentagem média de alterações tubulo-intersticiais ( $p = 0,015$ ). Dezoito pacientes apresentaram DSA de novo, 16 no grupo Nad ( $p = 0,053$ ).

### **Conclusão:**

A maior prevalência de PCi em pacientes NAd, mostra a importância do monitoramento da adesão ao tratamento no período pós transplante.

## **1. Introdução**

### **1.1. Transplante Renal**

A história do transplante é limitada pela literatura médica contemporânea nos últimos 100 anos, no entanto, certas narrativas mitológicas de várias culturas religiosas, sugerem que a ideia de transplante pode ser muito mais antiga (Bhandari e Tewari, 1998).

O Transplante Renal é o tratamento de escolha para o paciente com doença renal em estágio terminal (Hariaharan e cols., 2002). O início de sua história se deu a partir do desenvolvimento de técnicas cirúrgicas básicas, no princípio do século XX por Jaboulay e Alexis Carrel (Watson e Dark, 2012).

Jaboulay, em 1906, transplantou dois pacientes com insuficiência renal, um deles com um rim de cabra, e o outro com um rim de porco. Ambos os transplantes falharam e os pacientes morreram. Naquela época, não havia alternativa à morte se a insuficiência renal se desenvolvesse, já que a primeira máquina de hemodiálise foi inventada após 1940. O primeiro uso de um rim humano para transplante ocorreu em 1936, quando Yu Yu Voronoy, realizou o primeiro de uma série de seis transplantes para tratar pacientes morrendo de insuficiência renal aguda secundária a intoxicação por mercúrio. Todos os transplantes falharam (Watson e Dark, 2012).

Na década de 1950, houve a percepção da necessidade de evitar lesões isquêmicas excessivas e rins de doadores vivos começaram a ser usados, além disso, a técnica cirúrgica também precisava de refinamento e, em 1951 na França, implantou-se o rim na fossa ilíaca do receptor, onde os vasos ilíacos externos são de fácil acesso e a bexiga está próxima para a anastomose do ureter doador. Esta é a técnica usada até hoje (Watson e Dark, 2012). Neste transplante foi usado um doador cadavérico na tentativa infrutífera de salvar a vida do paciente. Durante os quatro anos seguintes Hume e seu colega Joseph E. Murray, ganhador do prêmio Nobel de 1990, realizaram mais dez transplantes de rim, usando doadores cadavéricos,

mas a maioria dos seus pacientes faleceu logo após a operação. No dia 11 de fevereiro de 1953 um transplante renal foi realizado num paciente que sobreviveu por seis meses (Garcia e cols.,2015).

O primeiro transplante bem-sucedido ocorreu em 1954, realizado por Murray e John Merrill. Esse procedimento foi reconhecido como o primeiro transplante do mundo com um doador vivo, entre gêmeos monozigóticos, evitando, dessa forma, uma resposta imunológica. O paciente transplantado teve uma sobrevida de oito anos com função renal satisfatória (Garcia e cols.,2015).

Nos vinte anos subseqüentes ao transplante realizado por Murray e John Merrill houve uma progressiva melhora nos resultados dos programas de transplante renal, na medida em que passou haver melhor avaliação e pareamento dos antígenos além da evolução da terapêutica imunossupressora. (Watson e Dark, 2012).

Nos anos seguintes os esforços foram no sentido de superar o problema da rejeição através do desenvolvimento de novos imunossupressores. O primeiro transplante renal bem sucedido com doador falecido aconteceu em 1962 (Watson e Dark, 2012).

O primeiro transplante renal no Brasil foi realizado no Rio de Janeiro em 1964, no entanto foi em 1965 que ocorreu o primeiro transplante com sucesso no país, sendo realizado também no Rio de Janeiro, em um paciente que recebeu o rim do irmão (Garcia e cols.,2015).

Hoje, o Brasil possui o maior programa público de transplantes de órgãos e tecidos do mundo (Sallenave e cols., 2014). O motivo do grande investimento de recursos e capacitação deve-se ao fato de que um transplante renal bem sucedido está associado à melhora na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. O paciente transplantado renal possui maior capacidade funcional, maior probabilidade de retorno ao trabalho, melhores condições de saúde, apresenta melhora na vida sexual e afetiva e nas relações sociais quando comparado aos pacientes em diálise (Sallenave e Cols., 2014).

O Brasil é também o segundo país em número absoluto de transplantes renais. Em 2017, por exemplo, foram realizados aqui 5.648 transplantes, enquanto que nos EUA, que ocupam a primeira colocação, foram 17.868 (RBT, 2017).

## **1.2. Imunossupressores**

Imunossupressão no Transplante:

Os agentes imunossupressores têm uma longa história, no entanto, nos últimos anos, devido ao aumento na frequência de transplantes, o interesse nessas drogas aumentou expressivamente (Karamehić J e cols., 2006; Wiseman, 2016).

A imunossupressão é normalmente administrada como uma combinação de agentes com diferentes locais de ação e diferentes perfis de efeitos secundários. O regime varia de acordo com o perfil do receptor e doador, ou seja, com uma imunossupressão mais poderosa nos casos em que o risco de rejeição é mais alto (Watson e Dark, 2012).

O objetivo do tratamento imunossupressor é suprimir a resposta imunológica normal no receptor para impedir e tratar a rejeição aguda ou crônica do enxerto, com menor risco de infecção e outros efeitos adversos (Garcia e cols., 2006; Ministério da Saúde, 2014).

As etapas iniciais da resposta imunológica primária, isto é, processamento do antígeno, proliferação celular, síntese de citocinas e diferenciação são mais sensíveis à terapia imunossupressora. Uma vez estabelecida memória imunológica, os imunossupressores, em geral, só terão efeitos modestos (Diasio e Lobuglio, 1996; Riella e Neto, 2010).

O protocolo imunossupressor moderno inclui uma terapia de indução e uma de manutenção (Zhang, 2013).

A terapia de indução vai do pós-operatório imediato até os primeiros três meses pós-transplante. Nessa fase, a incidência de rejeição aguda está aumentada, portanto a imunossupressão deve ser mais intensa para preveni-la. Durante esse período os protocolos de

imunossupressão combinam até quatro fármacos, com variação nas suas dosagens (Garcia e cols., 2006).

Já, na fase de manutenção, que ocorre a partir do terceiro mês pós-transplante, objetiva-se prevenir a rejeição crônica e evitar os efeitos secundários em longo prazo dos diversos imunossupressores. Nesse período, portanto, doses menores de imunossupressores são utilizadas (Garcia e cols., 2006; Zhang, 2013). O tratamento de manutenção normalmente é composto por três drogas. O inibidor de calcineurina é a droga chave (tacrolimo ou ciclosporina), associado a um antimetabólito (ácido micofenólico ou azatioprina) e corticoide (prednisona), sendo este o esquema mais utilizado. Outros protocolos de imunossupressão utilizam inibidor da mTOR (mTORi) (sirolimo ou everolimo) em substituição ao inibidor de calcineurina ou ao antiproliferativo.

Além dessas terapias existem ainda tratamentos para tratar uma rejeição estabelecida (Zhang, 2013).

### **1.2.1 Indução**

#### **1.2.1.1 Corticoesteróides**

Os corticoesteróides são utilizados tanto na terapia de indução quanto de manutenção. Os medicamentos mais utilizados são a prednisona, utilizada no tratamento de manutenção e a metilprednisolona, utilizada no tratamento de indução e da rejeição aguda celular (RAC).

Essas drogas se ligam ao receptor de glicocorticóide intracelular. Os efeitos no sistema imune estão relacionados à inibição da transcrição das citocinas através do bloqueio de fatores de transcrição. Esse bloqueio causa depleção dos linfócitos T, apoptose de eosinófilos e disfunção de macrófagos (Wiseman, 2016).

O uso crônico de corticoide expõe os pacientes ao risco de catarata, necrose óssea avascular, osteoporose, ganho de peso, diabete, hipertensão e dislipidemia (KDIGO, 2009).

### **1.2.1.2. Anticorpos Monoclonais antirreceptor de Interleucina 2 (IL2)**

#### **Basiliximabe**

O basiliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que liga-se ao antígeno CD25 (receptores de IL2 no linfócito T), inibindo a proliferação de linfócitos T, células essas, que são responsáveis por uma iniciação da resposta imunitária. Reduz significativamente a incidência de rejeição de enxerto, embora não esteja claro se ele afeta a sobrevivência em longo prazo. (Halloran, 2004; Totoli e Tedesco, 2014). Normalmente são utilizadas duas doses de 20mg, uma no dia zero e outra no quarto dia pós-operatório (Ministério da Saúde, 2014).

### **1.2.1.3. Anticorpos policlonais**

#### **Timoglobulina**

A Timoglobulina normalmente é utilizada em pacientes que possuem um risco imunológico mais alto, como os sensibilizados, pacientes com tempo de isquemia fria prolongada (mais de 18 horas) e retransplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevida de enxertos (Ministério da Saúde, 2014). É produzida através da imunização de cavalos ou coelhos com células linfóides humanas através da depleção linfocitária. A timoglobulina reconhece a maioria das moléculas da cascata de ativação dos linfócitos T. Normalmente é administrada nos primeiros 3 a 10 dias de transplante, podendo causar a depleção linfocitária por até 1 ano. (Halloran, 2004; Totoli e cols., 2014)

## **1.2.2. Manutenção**

### **1.2.2.1. Agentes antimetabólitos**

#### **Azatioprina**

O primeiro agente imunossupressor bem sucedido foi a azatioprina que juntamente com a prednisolona, a permitiu o transplante de rins entre doadores não relacionados, com cerca de 50% ainda funcionando após 1 ano, uma conquista significativa numa era em que a

diálise ainda estava na sua infância e a insuficiência renal era geralmente uma sentença de morte (Watson e Dark, 2012).

A azatioprina é um análogo de purina cujo metabólito ativo é a 6-mercaptopurina que ao ser incorporada aos ácidos nucléicos dos linfócitos resulta em alteração na síntese e na função do ácido ribonucleico (RNA) e do ácido desoxirribonucleico (DNA), inibindo, assim, a proliferação dos linfócitos T e B, o que explica a mielotoxicidade do medicamento (Lasmar e cols., 2008).

### **Ácido Micofenólico**

O ácido micofenólico (MPA) é o componente ativo do micofenolato mofetil e do micofenolato sódico. O MPA bloqueia a inosina monofosfato desidrogenase bloqueando assim a síntese de DNA e a proliferação de linfócitos. É mais potente do que a azatioprina e está associado a uma maior redução na rejeição aguda. Sua principal toxicidade é no trato gastrointestinal, com diarreia sendo muitas vezes limitante de dose (Watson e Dark, 2012).

#### **1.2.2.2. Inibidores de calcineurina (IC):**

### **Ciclosporina**

A era imunossupressora moderna veio com a descoberta dos efeitos imunossupressores da ciclosporina em meados da década de 1970 que foi inicialmente desenvolvido como um fármaco antifúngico. Dois anos mais tarde, o fármaco tinha sido submetido aos seus primeiros ensaios clínicos em Cambridge e demonstrou ser um potente imunossupressor (Watson e Dark, 2012).

A introdução efetiva da ciclosporina, em 1983, melhorou drasticamente os resultados do transplante renal de tal forma que hoje 90-95% dos transplantes de rim em receptores que utilizam ciclosporina sobrevivem pelo menos 1 ano (Watson e Dark, 2012).

A ciclosporina age bloqueando a ativação dos linfócitos T através da ligação com a ciclofilina. Essa ligação inibe a atividade da calcineurina, resultando na inibição da expressão

de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico. Uma dessas proteínas, o fator nuclear de células T ativado (NFAT), desloca-se para o núcleo, onde se liga à região promotora de genes interleucina 2 (IL2), interleucina 4 (IL4) e interferon gama (IFN- $\delta$ ), causando a transcrição dos mesmos e a secreção das referidas citocinas (Garcia e cols, 2004; Watson e Dark, 2012).

A toxicidade da ciclosporina está relacionada a concentração da droga e inclui, por exemplo, hipertensão, hiperlipedemia e hirsutismo. Também está relacionada com a indução da síndrome hemolítica urêmica e nefrotoxicidade. (Halloran, 2004; Watson e Dark, 2012). Grandes variações intra e interindividuais na absorção, no metabolismo e na eliminação da ciclosporina são comumente observadas. Dessa forma, a monitorização dos níveis circulantes de ciclosporina, que pode ser tanto do pico quanto do vale, torna-se indispensável para atingir a eficácia máxima com o mínimo de toxicidade (Lasmar e cols., 2008).

### **Tacrolimo**

Como a ciclosporina, o tacrolimo é um produto de fermentação de uma bactéria, e também age inibindo a calcineurina. No entanto, o tacrolimo liga-se a uma imunofilina diferente, a proteína de ligação de FK506 de 12 kDa (FKBP12). O complexo tacrolimo-FKBP12 liga-se a um local diferente na calcineurina para obter o mesmo efeito que a ciclosporina. É mais poderoso do que a ciclosporina, e provou superior na maioria dos transplantes de órgão. Ele compartilha do mesmo princípio de toxicidade da ciclosporina, embora a incidência de diabetes e neurotoxicidade sejam maiores e de hiperlipidemia e hipertricose sejam menores. (Watson e cols, 2012).

O monitoramento do tacrolimo é realizado através da coleta de sangue total imediatamente antes da administração da droga.

Os IC são metabolizados pelo CYP3A4 e CYP3A5 e drogas indutoras ou inibidoras dessas enzimas podem alterar o nível de ciclosporina e tacrolimo no sangue. A absorção do tacrolimo é reduzida na presença de alimentos (Mejia e cols., 2014).

### **1.2.2.3. Inibidores da mTOR**

#### **Sirolimo e everolimo**

O sirolimo, também conhecido como rapamicina, foi inicialmente estudado pelas suas propriedades antifúngicas, mas rapidamente foram identificadas outras propriedades, como a inibição da proliferação de células imunes. O everolimo, também conhecido como RAD, é uma modificação química do sirolimo que melhorou a sua biodisponibilidade oral e reduziu a sua meia-vida de cerca de 60 horas para cerca de 24 horas (Watson e Dark, 2012; Totoli e cols., 2014).

Embora, o sirolimo e o everolimo se unam a FKBP12, seus mecanismos moleculares não inibem a calcineurina como ocorre na união Tacrolimo- FKBP. Eles, atuam na fase G1-S do ciclo celular, bloqueando a ação de uma proteína alvo, denominada mTOR, e impedindo a proliferação dos linfócitos T e B. Sinais de ativação da via co-estimulatória CD28 também sofrem interferência da ação dessas drogas (Lasmar e cols.,2008).

A concentração sanguínea de ambos deve ser monitorada e o valor a ser atingido depende do regime imunossupressor utilizado e do tempo de transplante (Totoli e cols., 2014).

Assim como os IC, os mTORi são metabolizados pelo citocromo P450, sendo comum a interação com antifúngicos, anticonvulsivantes e agentes tuberculostáticos (Totoli e cols., 2014).

Os principais efeitos adversos são: retardo na cicatrização de feridas (sendo recomendado o início dessas drogas apenas após a recuperação da função do enxerto e plena cicatrização cirúrgica), proteinúria, trombocitopenia, dislipidemia, anemia e diabetes (KDIGO, 2009; Totoli e cols., 2014).

Por outro lado, os mTORi tem efeito antineoplásico e antiviral, reduzindo o risco de infecção por citomegalovírus, especialmente em regimes com redução de doses de tacrolimo, e redução do risco de câncer pós- transplante, especialmente de pele (Knoll e cols., 2014; Tedesco e cols., 2015).

### **1.3. Rejeição aguda**

A rejeição aguda é uma das principais complicações pós-transplante renal e ocorre geralmente nos primeiros 6 meses pós transplante.

A incidência de rejeição aguda (RA) no transplante renal tem sido reduzida ao longo das décadas, desde a introdução dos inibidores da calcineurina no esquema imunossupressor. Apesar da redução na sua ocorrência, a RA ainda é a primeira causa de perda do enxerto renal censurado para o óbito no primeiro ano de evolução e a sua ocorrência, mesmo que devidamente tratada, reduz de forma significativa a sobrevida do enxerto em longo prazo (Guyot e cols., 1996; Watson e Dark, 2012).

Diante da suspeita clínica de RA, o diagnóstico definitivo é estabelecido pela análise histológica da biópsia do enxerto. Sistemas classificatórios de RA foram desenvolvidos, levando-se em consideração o compartimento envolvido (intersticial ou vascular), o processo imunopatológico predominante (celular versus humoral) e a intensidade do processo inflamatório. O mais frequente utilizado é o Banff 1997, com suas posteriores atualizações. As diferentes alterações histológicas são correlacionadas à resposta ao tratamento e ao prognóstico do enxerto no longo prazo. Por exemplo, as rejeições com comprometimento vascular se associam à pior resposta ao tratamento (Aldworth, 2014).

O diagnóstico precoce da rejeição aguda e a otimização da terapia imunossupressora são cruciais para a função e sobrevida do enxerto (Theruvath e cols., 2001).

Houve queda na incidência de rejeição aguda na era moderna da imunossupressão, mas, quando ocorre, constitui um importante problema clínico. Episódios que ocorrem precocemente tem maior impacto na sobrevida do enxerto renal, podendo estar associado ao desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto. (Meier-Kriesche e cols., 2000; Mateu e cols., 2004).

Deve-se considerar, também, que a aderência ao uso das drogas imunossupressoras, por parte do paciente, é fator definitivo na proteção ao enxerto contra eventos imunológicos agudos e crônicos e a não aderência tem sido apontada como a principal causa de RA após 1 ano de transplante (Lerut e cols., 2007).

Há duas principais formas histológicas de rejeição aguda: rejeição celular e rejeição mediada por anticorpos (Chon e Brennan, 2016).

### **1.3.1. Rejeição Aguda Celular**

A RAC, normalmente mediada por células T, ocorre quando peptídeos antigênicos são apresentados aos receptores dessas células. Sua ativação decorre da sinalização de moléculas co-estimulatórias na membrana da célula, que são alvo de drogas imunossupressoras, bem como da ação da IL-2, principal citocina envolvida nesse processo (Ganji e Broumand, 2007)

A RAC apresenta-se histologicamente como infiltração celular mononuclear do compartimento túbulo-intersticial e/ou do compartimento vascular (endotélio arterial e, mais raramente, camadas íntima e média das artérias com ou sem necrose fibrinoide da parede) (Aldworth, 2014). As células T são a população linfóide dominante, e as células B representam aproximadamente 2% a 8% das células mononucleares infiltrantes, embora até 12% de células plasmocitárias tenham sido descritas na RAC. A prevalência e o significado clínico desses infiltrados plasmocitários são relativamente pouco abordados (Meehan e cols., 2001). Existem poucos estudos sobre pacientes com rejeição aguda rica em células plasmáticas (PCAR) na literatura. O significado clínico e a distinção de PCAR de RAC

foram tratados em apenas quatro estudos até agora. Nos estudos anteriores, a resposta à terapia anti-rejeição em PCAR foi menos satisfatória e as taxas de sobrevivência do enxerto foram menores (Gupta e cols., 2012).

Busch e colaboradores descreveram células plasmáticas infiltrantes em aloenxertos renais rejeitados, de pacientes que tiveram redução da terapia imunossupressora e sugeriram que esses infiltrados podem ser indicativos de uma rejeição irreversível (Meehan e cols., 2001).

O consenso de Banff de 2007 classifica a RAC em três tipos (I, II e III), divididos em subtipos (A e B): tipo IA – inflamação intersticial significativa (> 25% do parênquima afetado, i2 ou i3) e focos de tubulite moderada (t2); tipo IB – inflamação intersticial significativa (> 25% do parênquima afetado, i2 ou i3) e tubulite severa (t3); tipo IIA – arterite leve a moderada (v1); tipo IIB – arterite severa, que é associada a >25% de comprometimento da área luminal (v2); tipo III – arterite transmural e/ou alterações fibrinóides arteriais e necrose das células musculares mediais ocorrendo em associação com inflamação linfocítica do vaso (v3) (Solez e cols., 2008). Ainda classifica como alteração borderline quando há suspeita para RAC (ausência de arterite intimal, mas com infiltrado intersticial leve e tubulite, menos de 25% do parênquima).

A maioria dos casos de RAC responde ao tratamento com corticosteróides (250-500mg de metilprednisolona endovenosa por 3-5 dias). A resistência a esteróides é definida como ausência de melhora do débito urinário e da creatinina em 5 a 7 dias. Nos casos não responsivos ou recorrentes, utiliza-se anticorpos anti-linfócitos ou anticorpos monoclonais. O aumento da dose dos imunossupressores pode reduzir o risco de episódios de rejeições futuras (Halloran, 2004; KDIGO, 2009).

### **1.3.2. Rejeição aguda mediada por anticorpos (RAMA)**

A RAMA quando comparada com RAC apresenta diferenças cruciais em mecanismos fisiopatológicos, nos critérios diagnósticos e na abordagem terapêutica. Do ponto de vista patológico, por exemplo, enquanto células inflamatórias agridem preferencialmente o túbulo e o interstício, as lesões mediadas por aloanticorpos atacam os capilares peritubulares e glomerulares. Do ponto de vista clínico, a RAMA é muito menos frequente do que a RAC, apesar da possibilidade dessas estatísticas estarem subestimadas, pelas dificuldades diagnósticas. A RAMA está relacionada com pacientes que tinham reatividade contra painel de células (PRA) históricos mais elevados, re-transplante, maior proporção de doadores falecidos e com mais frequência apresentaram necrose tubular aguda (NTA) após ao transplante. O principal fator de risco para RAMA, portanto, é a sensibilização prévia a antígeno leucocitário humano (HLA) do doador. Prova cruzada negativa pode ocorrer mesmo na presença de baixos títulos de anticorpos. Nessas situações, após o transplante, ocorre uma rápida produção anticorpos, ou até uma produção de novos anticorpo específico contra o doador (DSAdn), após o contato com antígenos HLA (Lemos e cols., 2008).

O diagnóstico de RAMA requer a evidência de dano tecidual agudo, presença de anticorpos específicos contra antígenos do doador (DSA), evidência imunológica de processo mediado por anticorpos (depósito de C4d nos capilares peritubulares, infiltrado microvascular no mínimo moderado ou aumento na expressão gênica indicativa de dano endotelial). Pode ou não haver infiltrado celular (Chon e Brennan, 2016).

A conferência de Banff em 2013 estabeleceu novo consenso para o diagnóstico da RAMA com o reconhecimento da RAMA sem depósito de C4d nos capilares peritubulares ou com mínimo depósito. Entretanto, na ausência de C4d, deve haver evidência adicional de interação do anticorpo com o endotélio vascular (infiltrado microvascular no mínimo moderado ou aumento na expressão gênica indicativa de dano endotelial) (Haas e cols., 2014).

O tratamento da RAMA tem como alvo a remoção dos anticorpos circulantes, o bloqueio do efeito desses anticorpos e a redução da produção. Não existem evidências científicas que comprovem a eficácia dos tratamentos atualmente utilizados (Roberts e cols., 2012).

Atualmente o tratamento para rejeição mediada por anticorpo mais utilizado é a plasmaferese (remoção de anticorpos) com ou sem imunoglobulina humana (IVIg, efeito imunomodulador) associada, mas não há estudos com desenhos adequados comprovando seus benefícios. Medicações como rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20), bortezomib (inibidor de células plasmáticas), alemtuzumab (anticorpo anti-CD52) e eculizumab (anticorpo anti-C5) têm sido utilizadas associadas ou não à plasmaferese e IVIg, mas estudos mais consistentes são necessários para comprovação de eficácia (Roberts e cols., 2012; Kim e cols., 2014).

A taxa de perda do enxerto após um ano de uma rejeição mediada por anticorpo varia de 15 a 20%, apesar de terapia imunossupressora intensiva (Lucas e cols., 2011).

Alguns estudos observaram que a minimização do tacrolimo após dois anos de transplante aumenta o risco de perda de enxerto. Uma possível explicação é que a diminuição da imunossupressão permite a resposta das células T, aumentando a produção de DSA e levando a RAMA. (Wadström, e cols, 2017)

Ao longo dos anos, os DSAs se tornaram um grande desafio no transplante de órgãos sólidos. Como a RAMA é uma das principais causas de perda de aloenxerto de rim é necessário melhorar a adesão dos pacientes aos regimes imunossupressores e garantir uma exposição adequada ao tacrolimo para evitar a formação de DSAdn o e perda do enxerto. (Wadström, e cols, 2017).

#### 1.4. Rejeição Crônica do Enxerto

A presença de lesão e disfunção renal progressiva conhecida como nefropatia crônica do enxerto ou rejeição crônica, é uma das principais causas de perda de enxerto em longo prazo. A nefropatia crônica do enxerto é caracterizada pela perda gradativa da função e substituição do tecido renal por material fibrótico. O número reduzido de néfrons funcionantes pode desencadear processo inflamatório, contribuindo para o dano intermitente ou persistente e consequente perda do enxerto (Brahm, 2012).

A doença crônica de enxerto (DCE) renal é, possivelmente, o resultado de diferentes agressões ao enxerto. Múltiplos mecanismos podem estar relacionados ao desenvolvimento da DCE. Classicamente, fatores não imunológicos e imunológicos têm sido implicados na sua patogênese (Figura 1) (Manfro, 2011).

Os fatores não imunológicos dizem respeito mais diretamente:

(a) à qualidade do órgão implantado, que está diretamente relacionada à idade do doador, pelos mecanismos senescência renal, “dose” de néfrons, possivelmente maior imunogenecidade e a presença de comorbidades (e.g. hipertensão arterial sistêmica);

(b) as lesões a que o órgão é submetido antes do transplante (causa mortis e manejo do doador falecido), processo de retirada e conservação dos órgãos (isquemias quente e fria e possivelmente o tipo de preservação);

(c) a danos pós-transplante, como o uso de drogas nefrotóxicas, com destaque para os inibidores de calcineurina (IC) (Najafian e Kasiske, 2008)

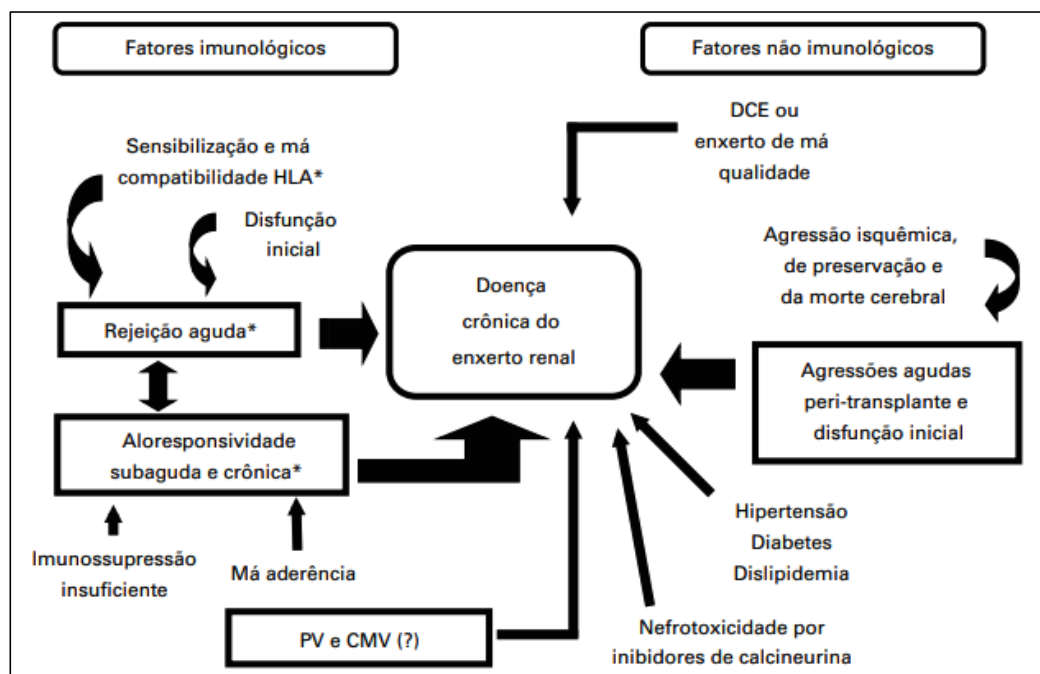
(d) a fatores relacionados ao receptor, presentes antes do transplante ou que após ele se desenvolvam, como recorrência de doença de base, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias e obstrução vascular ou urinária (Manfro, 2011).

Já os fatores imunológicos, relacionados à aloimunidade, ficam demonstrados por diversas observações clínicas, como a boa compatibilidade nos antígenos do sistema HLA

(fator protetor) e a ocorrência de RAC, clínica ou subclínica, rejeição mediada por anticorpos e a má aderência aos medicamentos imunossupressores (fatores de risco). As rejeições recorrentes, graves, tardias, com componente vascular, e as corticorresistentes são especialmente preditivas da ocorrência de DCE. Evidências recentes apontam para um papel predominante das rejeições medidas por anticorpos na patogênese das perdas tardias dos enxertos renais (Einecke e cols., 2009; Gaston e cols., 2010). Outros fatores que envolvem o sistema imune, mas não dependentes dos aloantígenos, são as infecções virais, em especial pelo vírus políoma (Dall e Hariharan, 2008).

A opção mais eficaz para a prevenção de doença renal crônica é evitar lesão do enxerto pelos mecanismos imunes e não imunes, prevenindo a rejeição aguda e infecções por citomegalovírus, juntamente com a manutenção da imunossupressão (Brahm, 2012).

Figura 1. Patogênese da doença crônica do enxerto renal.



Fatores imunológicos e não imunológicos contribuem para o desenvolvimento da doença crônica do enxerto renal. HLA: antígenos leucocitários humanos; DCE: doador de critérios expandidos; PV: políoma vírus; CMV: citomegalovírus. Há evidências experimentais de que o CMV possa participar na gênese da DCE em transplantes em pacientes, mas não há certeza. Modificado de Pascual e cols.112.

Dados recentes sugerem que mecanismos mediados por anticorpos tem um impacto significativo sobre a função do enxerto (Lederer cols., 2005; Ponticelli e cols., 2011). Estudos indicam que, em um subgrupo, a rejeição crônica está associada com anticorpos anti-HLA, geralmente anti classe II, DSA e deposição de C4d complemento nos capilares peritubulares, ou até mesmo C4d negativo (Theruvath e cols., 2011). Os pacientes podem novamente produzir anticorpos após o transplante, apesar da imunossupressão contínua. Estes anticorpos são dirigidos contra uma variedade de epitopos dos HLAs. Uma associação significativa entre a formação de anticorpos anti-HLA e subsequente desenvolvimento de rejeição do enxerto aguda e crônica tem sido demonstrado por muitos estudos (Lederer e cols., 2005; Theruvathe cols., 2011; Neuberger e cols., 2017).

Isto levanta a questão: por que a imunossupressão não consegue evitar o desenvolvimento de DSAdn e a rejeição mediada por anticorpos? Uma forte possibilidade é a não adesão ao tratamento, o que não é muito simples de detectar. Outra possibilidade é a sub-*imunossupressão* para evitar a falha induzida pelos inibidores de calcineurina, já que o aparecimento de hialinose inespecífica e fibroses em biópsias podem ocorrer devido a progressiva toxicidade do inibidor da calcineurina (Nankivell e cols., 2003). Assim, a "minimização" da imunossupressão, pode ser grande risco para a formação de DSAdn e de rejeição mediada por anticorpo (Hidalgo e cols., 2009). Mais recentemente, outro estudo demonstrou que a inflamação precoce pós-transplante está associada ao desenvolvimento de DSAdn em pacientes não aderentes ao tratamento (Wadström, e cols., 2017).

Compreender o fenótipo de cada fracasso individual é um passo essencial para o progresso transplante. No entanto, muitos casos individuais não são explicados porque a falha está relacionada com condições não mensuráveis na biópsia como, por exemplo, a não adesão ao tratamento imunossupressor (Sellarés e cols, 2012).

### **1.5. Adesão ao tratamento**

A Conferência Consenso de não adesão realizada em Tampa, Florida, no ano de 2008 definiu a não adesão como “desvio do regime medicamentoso prescrito suficiente para influenciar adversamente o efeito pretendido do medicamento” a fim de auxiliar na determinação da prevalência da não adesão, na sua mensuração e na relação com desfechos clínicos (Fine e cols., 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a não adesão ao tratamento de pacientes com doença crônica, em países desenvolvidos, é em torno de 50%, o que tende a ser ainda maior em países em desenvolvimento (Osterberg e Blaschke, 2005).

O sucesso no transplante renal depende do uso contínuo de medicamentos imunossupressores. O uso prolongado de drogas imunossupressoras é necessário para uma boa função orgânica e sobrevivência do enxerto a longo prazo (Vlaminck e cols., 2004).

O comportamento não aderente do paciente transplantado renal é uma realidade, sendo que diversos estudos, especialmente de âmbito internacional, têm mostrado que isso está diretamente relacionada a episódios de rejeição e perda de enxerto (Evans e cols, 2010).

Os perfis de não adesão podem ser classificados em 3 tipos conforme o comportamento do paciente:

1. Acidente - pacientes que se esquecem de tomar sua medicação (47% dos pacientes não aderentes se enquadram nesta categoria);
2. Invulneráveis - pacientes que sentem que não precisam tomar seus medicamentos (28%);
3. Decisivo - pacientes que decidem ativamente não tomar sua medicação com base em uma lógica científica (25%) (Chapman, 2004; Hansen e cols., 2007).

A não adesão medicamentosa muitas vezes é oculta aos prestadores de cuidado, sendo subdiagnosticada e de difícil compreensão (Hansen e Seifeldin, 2007). A Conferência

Consenso sobre adesão aos imunossupressores destaca a importância de medidas de adesão para se estabelecer a relação entre a adesão e resultados clínicos e recomenda o monitoramento da adesão como rotina em todos os órgãos ou instituições que trabalham com transplante (Fine e cols., 2009).

Na sua grande maioria, pacientes receptores de transplante renal apresentam várias outras comorbidades que são favorecidas devido à terapia imunossupressora. Um típico paciente transplantado renal utiliza, em média, 10 medicamentos por dia. Essa polifarmácia, aumenta as possibilidades de interações medicamentosas e reações adversas, fatores de risco para a não adesão (Chisholm, 2006; Souza e cols., 2010).

Há uma tendência para diminuição da adesão com o passar do tempo de pós-transplante. Em um estudo realizado, pode-se perceber que pacientes não aderentes possuem um maior tempo de transplante comparado aos aderentes (Vasquez e cols., 2003). A adesão aos imunossupressores de 18 pacientes submetidos a transplante renal foi avaliada durante o primeiro ano de pós-transplante pelo método de dispensação. Em cinco meses 95% dos pacientes permaneceram aderentes, em sete meses 75% e em doze meses somente 48% (Vasqueze cols., 2003; Chisholm, 2006).

A maior adesão no período recente ao transplante renal pode ser explicada pelo fato de que nesse período os pacientes são mais cautelosos à terapia em função de memórias desagradáveis das diálises e demonstram gratidão à realização do transplante. Além disso, as consultas ambulatoriais são mais frequentes o que contribui para a adesão já que o cuidado sobre a terapêutica é reforçado (Ichimaru e cols.,2008; Gordon e cols.,2009).

Um estudo prospectivo de 628 pacientes acompanhados por 101 semanas mostrou que após 24 meses a não adesão representou 48,1% (26/54) das perdas de enxerto censuradas por óbito. Durante o período de acompanhamento os jovens abaixo de 35 anos e os não-brancos foram associados a maior risco de não adesão (Gaynor e cols., 2014).

Uma coorte de 1005 pacientes analisou 83 pacientes que tiveram perda do enxerto atribuída à rejeição crônica, destes, 48 pacientes não eram aderentes à terapia imunossupressora. A perda do enxerto atribuída à rejeição crônica foi pouco frequente em pacientes aderentes (Brahm, 2012).

A incidência de perda de enxerto em pacientes que foram acompanhados por dois anos após o primeiro ano de transplante renal foi de 11,5% em um grupo de pacientes com pobre adesão e 7,4% em um grupo de pacientes com excelente adesão ( $p < 0,0001$ ) (Pinsky, 2009).

Outro estudo acompanhou 146 pacientes transplantados renais por 5 anos e mostrou que a rejeição tardia do enxerto comprovado por biopsia ocorreu em 21,2% nos pacientes não aderentes e em 8% nos pacientes aderentes (Vlaminck e cols., 2004).

Uma meta-análise avaliou as taxas de não adesão entre pacientes transplantados renais estimando mediana de 36,4% de perda de enxerto associada a não adesão, com sete vezes mais risco de perda de função comparado com pacientes aderentes (Butler e cols., 2004). Outro estudo menciona a interrupção do tratamento imunossupressor associada com um aumento de 8 vezes no risco de perda de enxerto (Takemoto e cols., 2007).

A variação da não adesão em pacientes transplantados renais nos estudos analisados variou entre 1,6% e 50% (Denhaerynck e cols., 2009; Russell e cols., 2011). Essa diferença se dá principalmente pelos diferentes métodos de mensuração da adesão utilizados. Deve-se considerar também que a adesão é um processo dinâmico e qualquer que seja o método utilizado, este deve ser repetido ao longo do tempo, o que não foi observado nos estudos avaliados (Fine e cols., 2009).

Os dados de prevalência de não adesão precisam ser avaliados antes de serem utilizados, pois, é possível, que a não adesão ao tratamento possa ser ainda maior que a relatada devido às divergências entre valores dos estudos (Fine e cols., 2009).

### **1.5.1. Avaliação da adesão**

A não adesão está associada a altos encargos clínicos e financeiros, rejeição, perda de enxerto, retorno à diálise e retransplante. Devemos avaliar a adesão medicamentosa de todos os nossos pacientes e não apenas daqueles que se presume que sejam não aderentes (Wadström e cols., 2017).

Várias são as formas de se avaliar a não adesão medicamentosa. Nenhuma medida é considerada perfeita e, por isso, deve ser ponderada a utilização de mais de uma abordagem. A utilização de um único método para avaliação da adesão ao tratamento é considerada inválida, já que, resultados mais específicos são alcançados quando vários métodos de avaliação são combinados (Fine e cols., 2009).

Os métodos para avaliar a adesão são divididos em diretos e indiretos e deve-se considerar que cada método possui vantagens e desvantagens (Osterberg e cols., 2005).

Os métodos diretos são considerados de custo mais elevado e de maior envolvimento por parte dos profissionais da saúde que acompanham os pacientes. São eles: (Osterberg e cols., 2005).

- Observação da administração da terapia;
- Níveis de concentração de drogas.

Como métodos indiretos podemos citar:

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

#### **1.5.1.1. Observação da administração da terapia**

Apesar de ser o método mais confiável para medir adesão pelo fato de se observar o momento exato da administração do medicamento é impraticável diariamente. A utilização desse método torna-se viável apenas em internações e hospital-dia (Osterberg e cols., 2005; Fine e cols., 2009)

#### **1.5.1.2. Níveis de concentração de drogas**

A análise do nível sanguíneo ou urinário do fármaco ou metabólito aparentemente seria uma evidência direta de adesão, entretanto, está sujeito a significativa variabilidade. A concentração do imunossupressor reflete uma imagem momentânea da adesão e pode estar associada com a “adesão ao jaleco branco” na qual o paciente passa a tomar o imunossupressor dias antes da avaliação do nível (Prendergast e cols., 2010; Griva e cols., 2012).

Além disso, esse método pode estar sujeito a uma variabilidade significativa, devido às inconsistências nos valores de corte dos níveis sanguíneos dos imunossupressores entre níveis subterapêuticos, não terapêuticos ou supraterapêuticos (Schäfer-Keller e cols., 2008; Prendergast e cols., 2010).

O uso do nível sanguíneo de imunossupressores como método de medida de adesão tende a superestimar não adesão, sendo necessário combinar outros métodos para se ter um resultado mais preciso. Deve-se considerar que alguns pacientes possuem alvo individual desejável diferente do intervalo considerado terapêutico (Schäfer-Keller e cols., 2008). A mensuração do nível dos imunossupressores inibidores de calcineurina, tacrolimo e ciclosporina, é comumente utilizada na prática do transplante.

#### **1.5.1.3. Autorrelato**

O autorrelato é considerado o método mais simples e o mais utilizado para avaliar a adesão à terapia medicamentosa, normalmente se utiliza um questionário ou diário com questões referentes à auto-administração dos medicamentos prescritos. Esse método pode ter

resultados altamente variados já que envolve fatores relacionados ao paciente que pode não ser totalmente sincero ao responder as questões e fatores relacionados ao profissional aplicador que precisa conseguir manter uma postura acolhedora e não judiciosa (Osterberg e cols., 2005; Hansen e cols., 2007)

O autorrelato geralmente resulta em maiores taxas de não adesão em comparação com outras medidas. No entanto, mesmo as taxas de não adesão relatadas pelo paciente tendem a subestimar a verdadeira taxa de não adesão porque os pacientes não aderentes normalmente hesitam em admitir seu comportamento verdadeiro de tomar medicação. (Scheel e cols, 2017).

Instrumentos capazes de medir a adesão ao tratamento através do autorrelato foram elaborados por diversos autores. Esses instrumentos, em geral, contêm questões sobre imunossupressores e utilizam pontuações nas respostas para ser possível um escore com o objetivo de poder aferir a adesão ou não adesão.

Dentre esses instrumentos podemos citar a *Escala sobre Aderência a Terapia Imunossupressora (Imunossuppressant Therapy Adherence Instrument – ITAS)*, desenvolvida por Chisholm e colaboradores, 2005, que avalia os últimos três meses e contém quatro questões a respeito dos imunossupressores, esquecimento, descuido, parar por se sentir mal e parar por qualquer razão, e a Escala de Siegal que avalia as últimas quatro semanas e contém as seguintes questões referentes a imunossupressores: não tomar, esquecer, acreditar que não precisa e redução de dose (Schäfer-Keller e cols., 2008). Além dessas, podemos citar a “*Basel Assesment of Adherence Scale with Imunossupressive Medication (BAASIS)*” que foi desenvolvida na Suíça e traduzida e validada para o português. A BAASIS é um questionário auto-explicativo que deverá ser respondido por escrito pelo próprio paciente. Esse questionário é composto por quatro questões que incluem falha isolada, falha sucessiva,

desvios de tempo e redução de dose, avaliadas nas últimas quatro semanas, com escolha de cinco alternativas que vão de nunca até todos os dias (De Geest e cols., 1993). Anexo 1

#### **1.5.1.4. Relato da equipe assistente**

O relato da equipe assistente é um método qualitativo que depende da familiaridade do profissional de saúde relator com o paciente (Schäfer-Keller e cols., 2008). Durante o acompanhamento dos pacientes, nas consultas ambulatoriais, os profissionais acabam desenvolvendo vínculo com os pacientes, o que permite a realização deste método (Schmid-Mohler e cols., 2010).

#### **1.5.1.5. Relato familiar**

Esse método depende da disponibilidade dos familiares em contribuir com informações a respeito dos medicamentos dos seus familiares transplantados.

#### **1.5.1.6. Contagem de comprimidos**

A contagem de comprimidos é um método que contabiliza o número de comprimidos que restou com o paciente entre consultas ou em uma avaliação de adesão. O grande problema desse método, é que o paciente pode jogar fora ou perder comprimidos, causando a falsa impressão de que teve uma boa adesão, quando na realidade essa foi baixa, ou mesmo causando a impressão de ter tomado comprimidos a mais quando na verdade perdeu algumas pílulas (Osterberg e cols., 2005).

#### **1.5.1.7. Controle de dispensação**

O controle de dispensação fornece o número real de medicamentos retirados num determinado período e assim presumir a adesão. Para avaliar a adesão por este método, utiliza-se um ponto fixo de tempo em que o paciente deve ter a medicação para este período. Procuram-se lacunas entre o que é prescrito e o que é retirado na farmácia para medir a adesão (Pinsky e cols., 2009).

Esse método, porém, torna-se problemático pois, além de não fornecer nenhuma informação sobre quando e em que quantidade a dose foi tomada, ainda há a questão da possível redução de dose pelo médico entre as recargas o que pode ser erroneamente classificada tornando distinguir uma falha ou interrupção com redução da dose prescrita (Hansen e cols, 2007; Pinsky, 2009).

#### **1.5.1.8. Monitoramento eletrônico**

Esse método é considerado o padrão ouro para medir a adesão a medicamentos. Utiliza um dosador eletrônico com um micro dispositivo que registra data e hora de cada vez que um frasco de medicamento é aberto, resultando em uma medição de adesão detalhada se comparada a outros métodos (Schäfer-Keller e cols., 2008; Prendergast e cols., 2010).

O método por monitoramento eletrônico, apesar de ser considerado o mais confiável, pode apresentar algumas falhas como a incerteza de que o medicamento ou a dose correta foram tomados ao se abrir o frasco e a dependência do funcionamento correto do aparelho. Além disso, como limitação ao método é possível citar o alto custo e a inviabilidade do método na rotina clínica (Denhaerynck e cols., 2007).

Em conclusão, a não adesão ao tratamento em transplantados é bastante freqüente e a melhor forma de ser determinada e monitorada é através da utilização de uma combinação de métodos avaliação da adesão. A não-adesão ao tratamento é um fator de risco para resultados desfavoráveis no transplante de órgãos sólidos, incluindo a rejeição aguda tardia, o desenvolvimento de DSAs, a lesão crônica do enxerto e a perda do enxerto (Wadström, e cols., 2017).

Além disso, existem numerosos estudos sobre a prevalência, os fatores de risco e o resultado do enxerto em pacientes transplantados não aderentes, mas há poucos dados disponíveis sobre os achados histopatológicos nas biópsias de aloenxertos desses pacientes.

Fica, então, a dúvida se a histologia de rejeição em pacientes transplantados renais difere entre pacientes aderentes e não aderentes (Lerut e cols., 2007).

## 1.6. Referências Bibliográficas

Aldworth, CAR. Rejeição aguda ao aloenxerto renal . In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Júnior HT. (Org.) *Transplante Renal – Manual Prático: uso diário, ambulatorial e Hospitalar*. São Paulo: Livraria Balieiro, 2014. p.184- 91

Garcia VD, Vitola SP, Pereira JD. História dos Transplantes: Mito, lendas e milagres. In: Garcia CD, Pereira JD, Garcia VD. *Doação e Transplante de órgãos e tecidos*. São Paulo: Segmento Farma, 2015. p.2-21.

Bhandari M, Tewari A. Is transplantation only 100 years old. *British Journal of urology*. 1997;79:495-98

Brahm MMT. Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Ciências Médicas] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012

Busch GJ, Schamberg JF, Moretz RC, Strom TB, Tilney NL, Carpenter CB. T and B cell patterns in irreversibly rejected human renal allografts. *Lab Invest*. 1976 Set;35(3):272–282.

Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation*. 2004 Mar; 77(5):786-89.

Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation*. 2004 Mar;77(5):782-86.

Chisholm MA, Lance EC, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns*. 2005 Out ;59(1):13-20.

Chisholm MA. A renal transplantation advanced pharmacy practice experience. *Am J Pharm Educ*. 2006 Fev;70(1):1-8.

Chon WJ, Brennan DC . Clinical manifestations and diagnosis of acute renal allograft rejection. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Acessado em 03 de Maio, 2016).

Dall A, Hariharan S. BK Virus nephritis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3:S68-75.

De Geest S, Vanhaecke J. Methodological issue in transplant compliance research. *Transplant Proc*. 1993 Mar;31:S81-83.

Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schafer-Keller P, Kofer S, Thannberger N, *et al*. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2007 Jan; 7(1):108-16.

Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int*. 2009 Abr;22(4):441-46.

Diasio EB, Lobuglio AF. Imunomoduladores: Imunossupressores e Imunoestimulantes. In: Hardman JG, Limbird LE. As bases farmacológicas da terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996.p.953-63.

Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-Mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant.* 2009 Nov; 9(11):2520-31.

Evans RW, Applegate WH, Briscoe DM, Cohen DJ, Rorick CC, Murphy BT, et al. Cost-Related immunosuppressive medication nonadherence among kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec; 5(12):2323–2328.

Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant.* 2009 Jan; 9(1):35–41.

Ganji MR, Broumand B. Acute cellular rejection. *Iranian journal of kidney diseases* · 2007 Nov; 1 (2):54-56

Garcia SC, Lopes LS, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. *Cyclosporine A and tacrolimus: a review.* *J Bras Patol Med Lab.* 2004 Dez; 40(6): 393-401.

Garcia VD, Filho MA, Pestana JOM. Protocolos de Imunossupressão. In: Garcia, V.D.; Filho MA, Neumann J, Pestana JOM. Transplante de órgãos e tecidos. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.268-292.

Garcia VD, Pestana JOM, Ianhez LE. História dos Transplantes no Brasil. In: Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann JJ, Pestana JOM. Transplante de Órgãos e Tecidos. 2. ed. São Paulo: Segmento Pharma, 2006. p. 27-42.

Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010 Jul; 90(1):68-74.

Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Graft failure due to noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up: a single-center observational study. *Transplantation.* 2014 Jan; 97(9):925-33

Gordon EJ, Gallant M, Sehgal AR, Conti D, Siminoff LA. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int.* 2009 May;22(5):534-45

Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med.* 2012 Ago;44(1):85-93.

Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, Agarwal SK, Dinda AK. Plasma cell-rich acute rejection of the renal allograft: A distinctive morphologic form of acute rejection? *Indian J Nephrol.* 2012 May-Jun;22(3):184–88.

Guyot C, Nguyen JM, Cochat P, Foulard M, Bouissou F, Van Damme-Lombaerts R, et al. Risk factors for chronic rejection in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol.* 1996 Dec;10(6):723-7.

Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB *et al.* Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *Am J Transplant.* 2014 Feb;14(2):272-83

Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004 Dez;351(26):2715-29.

Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: Issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1287–1300.

Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):311-8.

Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, *et al.* De novo donor specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9:2532–41.

Ichimaru N, Kakuta Y, Abe T, Okumi M, Imamura R, Isaka Y, *et al.* Treatment adherence in renal transplant recipients: a questionnaire survey on immunosuppressants. *Transplant Proc.* 2008 Jun;40(5):1362-65.

Karamehić J, Lorber M, Formica R, Gavrankapetanović F, Heljić B, Subasić D, *et al.* Immunosuppressive therapy protocols in kidney transplantation in adults. *Bosn J Basic Med Sci.* 2006 Ago;6(3):43-7.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9(Suppl 3):S1–S157.

Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy.* 2014 Jul;34(7):733-44.

Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R *et al.* Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014 Nov;349:g6679.

Lasmar EP, Lasmar MF, Lasmar LF. Imunossupressão no transplante renal. In: Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. *Atualidades em Nefrologia.* 10. ed. São Paulo: Sarvier, 2008. p. 441-49

Lederer SR, Friedrich N, Banas B, Wesler G, Albert E, Sitter T. Effects of mycophenolate mofetil on donor-specific antibody formation in renal transplantation. *Clinical Transplantation.* 2005 Abr;19(2): 168-74.

Lemos FBC, David DSR, David Neto, E. Diagnóstico e manejo da rejeição mediada por anticorpos no transplante renal. In: Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. *Atualidades em Nefrologia.* 10. ed. São Paulo: Sarvier, 2008. p. 433-40.

Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, Cleutjens J, Vlaminck H, Vanrenterghem Y, *et al.* Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology. *Clin Transplant* 2007 Jun; 21(3):344–51.

Lopez GJM, Verde E, Perez GR. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1998 Dec; 68:S92

Lucas JL, Co JP, Nwagwugwu T, Dosani I, Sureshkumar KK. Antibody mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opin on Pharmacother.* 2011 Mar;12(4):579-92.

Manfro RC. Manejo da doença crônica no transplante renal. *J. Bras. Nefrol.* 2011 Dec; 33 (4): 485-92

Mateu LMP, Calabuig AS, Plaza LC, Esteve AF. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jun;19 Suppl 3:iii38.

Meehan SM, Domer P, Josephson M, Donoghue M, Sadhu A, Ho LT, *et al.* The Clinical and Pathologic Implications of Plasmacytic Infiltrates in Percutaneous Renal Allograft Biopsies. *Hum Pathol.* 2001 Fev;32(2)205-15

Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB *et al.* Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation.* 2000 Out;70(7):1098-100.

Mejia JC, Basu A, Shapiro R. Calcineurin Inhibitors. In: Morris P, Knechtle S, editors. *Kidney Transplantation - Principles and Practice.* 7<sup>th</sup> ed. Saunders, 2014. p. 231-249.

Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no transplante renal. *Diário Oficial da União* nº 155, 14 de agosto de 2014, Seção 1.

Najafian B, Kasiske BL. Chronic allograft nephropathy. *Cur Op Nephrol Hypertension.* 2008 Mar;17:149-55.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003 Dez;349: 2326–2333

Neuberger JM1, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, *et al.* Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation.* 2017 Abr;101(4):S1-S45.

Osterberg L, Blaschke, T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Ago;353:487-97.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90

Pinsky BW. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9(11):2597-2606

Ponticelli C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Ago;43(6): 2439-40.

Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul;5(7):1305-11.

RBT – Registro Brasileiro de Transplantes 2017. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). Ano XXIII num 4. Disponível em <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>

Riella LV, NetoED. Uso de Drogas Imunossupressoras e seus Mecanismos de Ação. In: Riella CM. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 1081-98.

Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute AntibodyMediated Rejectionin Kidney Transplant Recipients - A Systematic Review. *Transplantation.* 2012 Out;94(8):775-83.

Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A, et al. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2011 Nov-Dec;25(6):864-70.

Sallenave MP, Françoso MM, Gusukuma LW, Pestana JO. Transplantar ou não transplantar. In: Pestana, JOM; Freitas, TVS; Silva Júnior, HT. (Org.) *Transplante Renal – Manual Prático: uso diário, ambulatorial e Hospitalar.* São Paulo: Livraria Balieiro, 2014.p.3-15.

Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008 Mar;8(3):616-26

Scheel J, Reber S, Stoessel L, Waldmann E, Jank S, Eckardt KU, et al. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC Nephrology.* 2017 Mar;18(1):107-14.

Schmid-Mohler G, Thut MP, Wüthrich RP, Denhaerynck K, De Geest S. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the integrative model of behavioral prediction: a cross-sectional study. *Clin Transplant.* 2010 Abr;24(2)213-22

Sellarés J, Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Hidalgo LG, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. 2012 Fev; 12(2): 388-99.

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M et al. Banff 07 *Am J Transplant.* 2008;8:753-60.

Souza TR, Lopes DMA, Freire NM, Salmito GA, Vasconcelos HCA, Oliveira AB, et al. Importância do farmacêutico residente em uma unidade de transplante hepático e renal: intervenções farmacêuticas. *JBT J Bras Transpl.* 2010;13(3):1368-73

Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, *et al.* A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007 Dez;7(12):2704-11.

Tedesco H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T *et al.* Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant.* 2015 Out;15(10):2655-64.

Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, *et al.* Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation.* 2001 Jul; 72(1):77-83.

Totoli C, Tedesco H. Fármacos imunossupressores mais utilizados no transplante: posologia e eventos adversos . In: Pestana, JOM; Freitas, TVS; Silva Júnior, HT. (Org.) *Transplante Renal – Manual Prático: uso diário, ambulatorial e Hospitalar.* São Paulo: Livraria Balieiro, 2014. p.139-47

Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R.. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Fev;60(3):266-69.

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

Wadström J, Ericzon BG, Halloran PF, Bechstein WO, Opelz G, Serón D, *et al.* Advancing Transplantation: New Questions, New Possibilities in Kidney and Liver Transplantation. *Clinical Transplantation.* 2017 Fev;101:S1-S41.

Watson CJE, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *BJA: British Journal of Anaesthesia.* 2012 Jan;108(S1):i29-i42

Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb ;11(2):332-43.

Zhang, R. Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. *Open Journal of Organ Transplant Surgery,* 2013 Mai;3:22-31

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivos gerais**

Analisar os tipos de alterações histopatológicas em biópsias renais de pacientes transplantados associado com a não adesão ao tratamento imunossupressor.

### **2.2. Objetivos específicos**

Avaliar os perfis de achados histológicos em biópsias por indicação de aloenxertos renais.

Avaliar a aderência aos imunossupressores, fase de implantação separadamente e pela triangulação.

### 3. Artigo científico redigido em inglês

## **Association of Histological Findings in Renal Graft Biopsy and Non-Adherence to Immunosuppressive Treatment**

Bruna Doleys Cardoso <sup>1,2</sup>, Juliana Montagner<sup>4</sup>, Karla Pegas<sup>5</sup>, Roger Kist <sup>2,6</sup>, Jorge Neumann<sup>4</sup>, Valter Duro Garcia<sup>2</sup>, Elizete Keitel <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Post Graduation Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Transplant Immunology Laboratory, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>5</sup> Department of Pathology, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>6</sup> Graduate Program in Health Sciences of Federal University of Health Sciences of Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre City, Brazil.

A ser submetido à Clinical Transplantation

## Abstract

**Background:** Non-adherence to immunosuppressive treatment after renal transplantation is a frequent issue, but the magnitude of its impact has been debated. It is unknown whether the histology of acute rejection in non-adherent (NAd) renal transplant patients differs from that of adherent (Ad) patients. The presence of Plasma cell-rich infiltrates (PCi) in the acute cellular rejection are poorly addressed and there seems to be a relationship with a non-adherence to immunosuppressive treatment.

**Methods:** This is a prospective, cross-sectional study. Patients with clinical indication for renal biopsy were analyzed for adherence to treatment by three methods and for changes in renal biopsy.

**Results:** In total, 154 renal graft biopsies from 131 adult recipients were analyzed. Of these, 111 patients (72%) were considered NAd. Plasma cell-rich infiltrates (PCi) were described in 67 biopsies, 54 ( $p = 0.02$ ) of which were from NAd patients. Furthermore, biopsies from NAd patients had a higher mean percentage (17.84%) of interstitial fibrosis and tubular atrophy (95% CI 15.16–20.53) ( $p = 0.015$ ). Eighteen out of 101 patients had de novo DSA at the time of biopsy, most of which (16) were NAd patients ( $p = 0.053$ ).

**Conclusion:** The higher prevalence of PCi in NAd patients as compared with Ad patients shows the importance of monitoring adherence to treatment in the post-transplant period.

**Keywords:** Renal transplant, non-adherence, adherence, biopsy, plasma cell-rich infiltrates.

## **Introduction**

Whereas graft survival in the first year after renal transplantation has improved considerably in recent years, the same cannot be said for long-term graft survival. Chronic rejection or chronic allograft nephropathy is the leading cause of graft failure (50–80%). Although the etiology of chronic allograft dysfunction is not fully understood, it is known that acute rejection is a very important risk factor (1).

A condition for good graft outcome is the lifelong use of immunosuppressive medication. However, non-adherence to treatment by solid organ recipients ranges from 20% to 50%, and it significantly contributes to late acute rejection episodes and graft loss (2).

Several methods are described in the literature to assess non-adherence in transplant patients, but no gold standard exists (1). The use of a single method to assess adherence to treatment is considered invalid, as more specific results are achieved when several methods of evaluation are employed (3).

Many studies have been carried out investigating prevalence, risk factors, and graft outcome in non-adherent (NAd) transplant recipients, but there are few data available on histopathological findings in allograft biopsies of NAd patients. It is unknown whether the histology of acute rejection in NAd renal transplant patients differs from that of adherent (Ad) patients (2).

Plasma cell-rich infiltrates (PCi) are present in up to 12% of acute cellular rejection cases. The prevalence and clinical significance of PCi are poorly addressed (4). In the few existing studies, the response to anti-rejection therapy was less satisfactory and the graft survival rates were lower in cases of acute cellular rejection with plasma cell-rich infiltrates (PCAR) (5).

Charney et al. suggested that there is a relationship between non-adherence to immunosuppressive treatment and the presence of PCi, but the authors could not confirm this hypothesis, as only one method was used in their study to analyze adherence to treatment and compare patients with or without PCi (6).

We aimed to analyze the histopathological changes present in renal graft biopsies and their association with non-adherence to immunosuppressive treatment.

## **Materials and Methods**

### **Study design and data setting**

This is a prospective, cross-sectional study. Adult outpatients with clinical indication for renal graft biopsy after the second month post-transplantation were invited to participate in the study by an independent investigator. Patients who performed more than one biopsy were only invited to participate again when the interval between the biopsies was at least 1 month. The inclusion period was from October 2015 to May 2017.

## **Ethics and disclosure**

Formal written consent was obtained from all participants. The procedures were performed in accordance with the Helsinki Declaration. The study was approved by the local Ethics Committee (approval no. 1.285.474).

## **Variables and measurements**

The following demographic and clinical data were collected from medical charts: gender, age, ethnicity (white/non-white), type of donor (living or deceased), time since transplantation, years of formal education, human leukocyte antigen (HLA) mismatch, panel reactive antibody, presence of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA), primary cause of chronic kidney disease (CKD), previous transplants, delayed graft function, cold ischemia time, rejection during transplant hospitalization, and stage of CKD.

Renal graft biopsy specimens were evaluated by a routine laboratory, and the pathologist was unaware of whether or not the patients adhered to treatment. The 2013 Banff classification was used (7).

The Luminex single-antigen bead assay was performed for most patients as part of the antibody-mediated rejection (AMR) diagnosis to detect DSA. However, the results were only certain for 101 patients because not all donors had all HLA loci identified at the time of transplantation. C4d expression was determined at the discretion of the pathologist.

## **Adherence to immunosuppressive treatment**

Adherence to treatment was evaluated using three methods: (1) the Basel Assessment of Adherence Scale for Immunosuppressives (BAASIS; self-report), (2) blood levels of immunosuppressive drugs (direct method), and assistant medical opinion. The three methods were combined to calculate a composite adherence score. They also were evaluated separately.

For the self-report method, we obtained authorization to use the validated Brazilian Portuguese version of BAASIS. Participants were asked about how often over the last 4 weeks they (1) had not taken their drugs, (2) had taken their medication more than 2 h from prescribed time, (3) had skipped at least two consecutive doses of their drugs, and/or (4) had reduced the prescribed amount of their medication. Responses were given on a 6-point scale ranging from 0 (never) to 5 (every day).

The second method consisted in measuring the blood levels of immunosuppressive drugs (calcineurin inhibitors, CNI). Tacrolimus was measured by the chemiluminescence technique of microparticles and cyclosporin by enzyme immunoassay according to local routine. We considered NAd patients those who had at least one of the last three routine measurements below the therapeutic range (tacrolimus below 5.0 ng/ml and cyclosporine trough level below 100 ng/mL).

The assistant medical opinion is a qualitative measuring method. The physician responsible for the patient's care was invited to classify the patient as Ad or NAd to immunosuppressive treatment

Anatomopathological changes described in graft biopsies were compared among patients' treatment adherence scores.

### **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed through the spss program. Continuous variables were analyzed by Student's *t* test and are shown as mean and standard deviation or 95% confidence interval. Categorical variables were compared by Pearson's chi-square test and are shown as absolute numbers and percentages. Statistical significance was considered as  $p < 0.05$ .

### **Results**

We studied 154 renal graft biopsies for clinical indications from 131 adult recipients. Each biopsy time the patient was evaluated regarding adherence to immunosuppressive treatment. The demographic data are shown in Table 2.

Applying the composite score, based on the triangulation method, 111 (72%) patients were considered NAd by at least one method. More NAd patients were identified by BAASIS (47.4%) than by blood levels (43.5%) or by medical report (39.6%) (Table 1).

Most biopsies were performed after one year post-transplantation (70%). Of these, 77.8% were performed in NAd patients and 22.2% in Ad patients ( $p = 0.019$ ). There was no difference between groups in the occurrence of acute rejection (AR) of any grade (NAd = 55.8% vs Ad = 44.2%,  $p = 0.212$ ) by any method. Analyzing non-adherence by 1, 2 or 3 methods there was a linear association with AR frequency (44.7%, 60%, and 70.8%, respectively;  $p = 0.020$ ).

The main histological diagnosis in both groups was Grade 1A acute rejection, followed by borderline changes (Table 3). There were eleven (7.1%) cases of AMR: 6 of acute AMR and 5 of chronic AMR. There was no statistical difference between groups (NAd 9% vs Ad 2.3%,  $p = 0.293$ ). C4d was detected in 13 (9.1%) biopsies (NAd 11.4% vs Ad 2.6%,  $p = 0.185$ ).

PCi was identified in 67 biopsies. Fifty-four (80.59%) were from NAd patients considered NAd to treatment when analyzed by any of the 3 methods ( $p=0.02$ ). Furthermore, there was an association between the presence of PCi and non-adherence by 1,2 or 3 (44.7%, 47.5%, and 58.3%, respectively,  $p = 0.024$ ). However, when we analyzed adherence separately by BAASIS, physician's opinion and CNI blood levels, only non-adherence as determined by CNI blood levels was associated with the presence of PCi in the biopsy (47.2% vs 39.5%  $p = 0.366$ ; 49.2 vs 39.8%  $p = 0.250$ ; and 56.7% vs 33.3%  $p = 0.004$ , respectively). The mean sum of BAASIS for patients with PCi was  $2.36 \pm 3.34$  as compared with  $1.33 \pm 1.88$  for patients without PCi ( $p = 0.018$ ).

In NAd patients, as defined by any one of the methods analyzed, the mean percentage of interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) was 17.84% (95% CI 15.16–20.53), whereas in Ad patients, the mean percentage was 11.79% (95% CI 8.05–15.52,  $p = 0.015$ ).

PCi was observed in 4 of the 6 cases of acute antibody-mediated rejection (AAMR) and in 4 of the 5 cases of chronic antibody-mediated rejection (CAMR) ( $p = ns$ ). PCi was found in 10 of the 13 (76.9%) C4d-positive biopsies ( $p = 0.019$ ).

Eighteen out of 101 patients had the presence of de novo DSA (dnDSA) at the time of biopsy, most of which were in the NAd group (NAd = 16/70 (22.9%) vs Ad = 2/31 (6.5%),  $p = 0.053$ ) by any of the methods analyzed. If we considered adherence as determined only by CNI blood levels, 5 out of 58 (8.6%) Ad patients and 13 out of 43 (30.2%) NAd patients presented dnDSA ( $p = 0.005$ ).

## **Discussion**

Our study used three measurement methods to assess non-adherence to treatment. Adherence measurement methods are not accurate and therefore more than one method is required to provide reliable results. A recent study showed that the combination of self-reporting, blood analysis, and medical report achieved a sensitivity of 72% and a specificity of 42% compared to electronic monitoring as the reference standard, which, despite being considered a gold standard by many researchers, presents some limitations, such as the impossibility of knowing whether the medication or the correct dose was taken after the patient opened the pill bottle, its dependence on the correct functioning of the device, as well as its high cost and infeasible use in clinical routine (8,3).

In our study, non-adherence was 72%, a very similar result to that of another Brazilian study that used the same measurement methods. Silva et al. reported the high prevalence of treatment non-adherence as due to the use of the triangulation method, which provides a rigorous approach to the analysis, combining methods and accounting for small deviations from treatment (9).

We measured non-adherence each time the patient was submitted to graft biopsy provided that the interval between biopsies was greater than one month. We adopted this approach because adherence is a dynamic process and adherence measurements need to be repeated over time (3).

Several studies have shown that NAd patients are at higher risk of rejection than Ad patients. A study published in 2004 reported the outcomes of renal transplant patients followed prospectively for 5 years. Non-adherence more than one year post-transplantation was associated with an increased risk of late acute rejection (LAR) episodes ( $p = 0.0005$ ) and with a decrease in rejection-free time ( $p = 0.03$ ) (2). In our study, there was no statistical difference between Ad and NAd patients regarding the occurrence of AR of any grade (NAd = 55.8% vs Ad = 44.2%,  $p = 0.212$ ), by any method. However, analyzing non-adherence by 1, 2 or 3 methods it was shown a linear association with AR frequency was observed (44.7%,

60%, and 70.8%, respectively,  $p = 0.020$ ). This can be explained by the fact that adherence measurement methods are inaccurate but when the diagnosis of non-adherence is confirmed concomitantly by the 3 methods certainly we will have more repercussion of graft lesions.

There are few studies on renal PCAR in the literature. In a previous study, the response to anti-rejection treatment was less satisfactory in patients with PCAR, who had lower rates of graft survival when compared with patients with acute cellular rejection without PCi. These data suggest that the presence of PCi predicts a poor outcome. In a study conducted by Gupta et al., despite the small sample, 3 of the 8 patients with PCAR experienced graft failure, compared with no graft failure in the non-PCAR group ( $p = 0.03$ ) (5).

According to Horie et al., non-adherence contributes significantly to LAR and graft loss (10). LAR features in an indication biopsy should always motivate interventions to assess and promote treatment adherence (11). Vlamincx et al. reported that NAd patients have a 3.2 times higher risk of LAR (1). Furthermore, it is known that PCAR is more prevalent in patients with AR six months after transplantation and that treatment compliance declines with time (10). Treatment non-adherence by renal transplant recipients has been reported as a cause of PCAR, but few studies so far have been able to prove this (12). Lerut et al. studied LAR morphology in a NAd patient biopsy but could not confirm its statistical significance, as PCi (>10%) was present in biopsies from both NAd and Ad patients (2). However, we should bear in mind that the Ad group most likely includes some NAd patients who have not admitted to their non-adherence. A case report of PCAR diagnosis 11 months after renal transplantation concluded that PCAR had been triggered by treatment non-adherence (10). In our study, indication biopsies were mostly (70%) performed one year after transplantation. The presence of PCAR was significantly higher in NAd than in Ad patients ( $p = 0.02$ ). In addition, there was an association between PCAR and the degree of non-adherence assessed by one or more methods. Comparing the 3 methods, non-adherence defined by the CNI blood levels was significantly associated with PCAR.

Lerut et al. reported that LAR episodes in NAd patients are characterized by a higher frequency of IFTA lesions (2). Our study corroborates these findings: the mean percentage of IFTA in NAd patients was higher than in Ad patients.

We identified 11 cases of AMR (6 acute and 5 chronic) with no difference between Ad and NAd patients, which was probably due to the small sample size. However, most AMR cases ( $n = 8$ ) had PCi.

The presence of dnDSA at the time of biopsy in our study was more prevalent in NAd patients when analyzed by any of the adherence methods ( $p = 0.053$ ). When analyzed only by the blood level method, this difference was even greater ( $p = 0.005$ ). Rodrigo et al. demonstrated that non-adherence, as measured by CNI blood levels, leads to a high intra-patient variability. The authors reported that more than half of the patients with dnDSA showed a high coefficient of variation (CV) for tacrolimus. They also argued that the gold standard for the measurement of non-adherence should be the CV of the blood level of tacrolimus (13). Sellarés et al. showed that there is a direct relationship between treatment

non-adherence, the development of dnDSA, and graft loss. Of the patients in this study who experienced graft failure, 47% were considered NAd (11). In addition, patients with dnDSA have a high incidence of AMR (13).

Regarding C4d, 13 biopsies had a positive result for this marker, and 10 (76.9%) of these 13 C4d-positive biopsies had PCi ( $p = 0.019$ ). Martin et al. showed that kidney allograft with PCi is associated with C4d deposition in peritubular capillaries (12).

A large study analyzing the histopathological characteristics of renal biopsies in 145 adult renal allograft recipients categorized as Ad or NAd did not confirm the association between PCi and non-adherence to immunosuppressive treatment (2). Two strengths of our study are its prospective nature and its larger sample, which enabled us to demonstrate such an association ( $p = 0.02$ ). This is an important finding because it shows that PCi has a negative impact on graft prognosis.

In conclusion, this study showed the association of treatment non-adherence in renal transplant recipients with an increased prevalence of PCi in graft biopsies, especially when non-adherence was confirmed by more than one method. Non-adherence should be measured in the post-transplant period to identify NAd patients and thus prevent late severe rejection.

## References

- 1- Vlamincck H, Maes B, Evers G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004 Sep;4(9):1509-13.
- 2- Lerut E, Kuypers DR, Verbeke E, *et al.* Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology. *Clin Transplant* 2007 Jun; 21(3):344–51.
- 3- Fine RN, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant.* 2009 Jan; 9(1):35–41.
- 4- Meehan SM, Domer P, Josephson M, et al. The Clinical and Pathologic Implications of Plasmacytic Infiltrates in Percutaneous Renal Allograft Biopsies. *Hum Pathol.* 2001 Feb;32(2):205-15
- 5- Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, Agarwal SK, Dinda AK. Plasma cell-rich acute rejection of the renal allograft: A distinctive morphologic form of acute rejection? *Indian J Nephrol.* 2012 May-Jun;22(3):184–8.
- 6- Charney DA1, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 1999 Sep; 27(6):791-7.
- 7- Haas M, Sis B, Racusen LC, *et al.* Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *Am J Transplant.* 2014 Feb;14(2):272-83
- 8- Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, *et al.* Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2007 Jan; 7(1):108-16.
- 9- Silva AN, Moratelli L, Tavares PL, et al. Self-efficacy beliefs, locus of control, religiosity and non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplant patients. *Nephrology (Carlton).* 2016 Nov;21(11):938-43.
- 10- Horie K1, Fujita T, Tsuyuki M et al. Plasma cell-rich acute rejection after renal transplantation in a patient with pyoderma gangrenosum: a case report. *Clin Transplant.* 2010 Jul;24(22):39-43
- 11- Sellarés J, Freitas DG, Mengel M, *et al.* Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. 2012 Feb; 12(2): 388-99.
- 12- Hasegawa J, Honda K, Wakai S. et al. Plasma Cell-Rich Rejection After Kidney Transplantation and the Role of Donor-Specific Antibodies: A Case Report and Review of the Literature. *Transplant Proc.* 2015 Oct;47(8):2533-6
- 13- Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation.* 2016 Nov;100(11):2479-2485.

**Table 1.** Prevalence of non-adherence to immunosuppressive treatment according to different measurement methods

<b>Method</b>	<b>% of Non-adherent patients</b>
BAASIS (self-report)	47.4 (73/154)
Blood assay	43.5 (67/154)
Medical report	39.6 (61/154)
BAASIS and/or medical report and/or Blood assay	72.0 (111/154)

† Definition of non-adherence by each method:

BAASIS (Basel Assessment of Adherence Scale for Immunosuppressives) – self-report; any deviation from taking, timing, reducing or drug holidays dimensions of medication non-adherence.

Medical report – fair or poor adherence evaluated by medical assistant judgment.

Blood assay – at least one of the last three routine measurements of immunosuppressive blood levels below the accepted therapeutic range.

**Table 2.** Demographic characteristics of renal allograft transplant patients

Variable	N (%)
Age at the time of transplant (years)	41.2 ± 15.9
Age at the time of the study (years)	45.7 ± 14.9
Gender, male	70 (53.4)
Ethnicity (white)	96 (73.3)
Cause of end-stage renal disease	
Diabetes	13 (9.9)
Hypertension	11 (8.4)
Polycystic kidneys	14 (10.7)
Glomerulonephritis	19 (14.5)
Other	31 (23.7)
Unknown (end-stage renal disease at diagnosis)	43 (32.8)
Highest education level	
Primary school	65 (49.6)
Secondary school	47 (35.9)
Higher education	19 (14.5)
Immunosuppression induction	
No	30 (22.9)
Yes	101 (77.1)
Immunosuppressive regimen	
calcineurin inhibitor + antimetabolite + corticosteroid	118 (90.1)
calcineurin inhibitor + antimetabolite	3 (2.3)
antimetabolite + corticosteroid	1 (0.76)
calcineurin inhibitor + corticosteroid	1 (0.76)
calcineurin inhibitor + mTOR inhibitor + corticosteroid	7 (5.3)
belatacept + antimetabolite + corticosteroid	1 (0.76)
First transplant	108 (81.2)
Mean number of HLA-DR mismatches	3.38 (0–6)
Donor type	
Living	24 (18.3)
Deceased	107 (81.7)
DSA present at transplant	
No	61 (46.6)
Yes	14 (10.7)
Undetermined*	34 (25.9)
Unknown**	22 (16.8)
Delayed graft function	65 (49.6)
Previous biopsy with acute changes after renal transplantation	47 (35.9)
Mean time between transplantation and indication biopsy (days)	862 (61–7041)

\*Donor with incomplete anti-HLA-A, -B, -C, -DQ, or -DR typing. \*\*Transplantation performed prior to Luminex assay.

**Table 3.** Biopsy histological diagnosis

<b>Biopsy report</b>	<b>Adherent (%)</b>	<b>Non-Adherent (%)</b>	<b>Total (%) P = 0.228</b>
Grade 1a	15 (34.9)	44 (39.6)	59 (38.3)
Grade 1b	2 (4.7)	5 (4.5)	7 (4.5)
Grade 2a	1 (2.3)	1 (0.9)	2 (1.3)
Grade 2b	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.3)
Acute tubular necrosis	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.3)
Borderline	16 (37.2)	22 (19.8)	38 (24.7)
IFTA (only)	4 (9.3)	17 (15.3)	21 (13.6)
AAMR	0 (0)	6 (5.4)	6(3.9)
CAMR	1 (2.3)	4(3.6)	5(3.9)
Glomerular sclerosis	0 (0)	4 (3.6)	4 (2.6)
No alterations	4 (9.3)	4 (3.6)	8 (5.2)
Total	43 (100)	111 ( 100)	154 (100)

AAMR = acute antibody-mediated rejection

CAMR = chronic antibody-mediated rejection

**Figure 1:** Hematoxylin–eosin stain, viewed by fluorescence microscopy. Histological section of renal parenchyma rich in plasmacytic infiltrate (400x). Ceded by the pathology laboratory of Santa Casa de Porto Alegre.



#### **4. Considerações finais**

A não adesão ao tratamento imunossupressor é um comportamento frequente após o transplante renal, no entanto o tamanho do seu impacto não é totalmente conhecido. Existem poucos dados disponíveis sobre o impacto dos achados histopatológicos em biópsias de aloenxerto de pacientes não aderentes.

Identificar e estabelecer essa relação e seu impacto é muito importante para que o monitoramento de não adesão e sua prevenção façam parte da rotina dos serviços de transplante.

## 5. Anexos

## Escala **BASEL** para Avaliação de Aderência a Medicamentos Imunossupressores (**BAASIS**®)

### Descrição da **BAASIS**®

Versão 17.09.2012

#### **O que é a BAASIS**®

É um instrumento de autorrelato para determinar a aderência à terapêutica imunossupressora desenvolvido pelo *Leuven-Basel Adherence Research Group* na Suíça e que foi traduzido e validado para o português, revalidando seu uso (Cleemput *et al.*, 2007; Dobbels *et al.*, 2010; Sanders-Pinheiro H, *et al.*, 2012). A **BAASIS**® foi recentemente citada em revisão sobre instrumentos

Há duas versões da escala **BAASIS**® baseadas na forma de aplicação: a versão para entrevista, que o profissional faz as perguntas, que é a recomendada, e a versão questionário que deve ser preenchida pelo paciente.

A **BAASIS**® está disponível em inglês, alemão, holandês, italiano, francês, espanhol e português.

The **BAASIS** is listed in a paper providing an overview of patient-reported outcomes instruments in transplantation (Cleemput *et al.*, 2007) and its practicability and psychometric properties have been described in a recently published paper (Dobbels *et al.*, 2010).

## **Como é composta a BAASIS<sup>©</sup>**

Ambas versões consistem dos mesmos quesitos, apesar de existirem pequenas diferenças no texto, principalmente em relação às instruções de aplicação.

### **BAASIS<sup>©</sup> Questionário**

A BAASIS<sup>©</sup> *Questionário* é auto-explicativo e deverá ser respondido por escrito pelo próprio paciente. Estas perguntas são uma versão simplificada daquela de que consiste a BAASIS<sup>©</sup> *Entrevista*.

### **BAASIS<sup>©</sup> Entrevista**

BAASIS<sup>©</sup> *Entrevista* é conduzida por um entrevistador que deve procurar assumir postura acolhedora e não judiciosa, de forma a encorajar a confiança do paciente e assim obter respostas fidedignas. BAASIS<sup>©</sup> *Entrevista* começa com o preenchimento, por um profissional de saúde junto com o paciente, de uma tabela que registra as medicações imunossupressoras que o paciente está em uso no momento, horário das tomadas, e quantos comprimidos de cada droga. Esta simples estratégia tem como objetivo encorajar o paciente a levar em conta todas as medicações imunossupressoras quando estiver respondendo aos itens da BAASIS<sup>©</sup>.

É um instrumento composto por quatro itens que abordam questões específicas sobre o uso da medicação imunossupressora no período das últimas quatro semanas. As perguntas (1, 2, 3, e 4) avaliam a aderência a medicação, e são conceitualizadas nas quatro diferentes dimensões da tomada da medicação:

1. *Tomada de doses individuais.* Você se lembra de não ter tomado seus remédios imunossupressores (dê o nome dos remédios da tabela previamente preenchida) alguma vez nas últimas 4 semanas?

2. *Tomada de doses sucessivas.* Você deixou de tomar doses consecutivas de sua medicação imunossupressora nas 4 últimas semanas?

3. *Horários das tomadas.* Você se lembra de ter tomado seus remédios imunossupressores com mais de 2 horas de diferença em relação ao horário prescrito, nas últimas 4 semanas? Por exemplo, o senhor tomou seus remédios antes das 6h ou após às 10h da manhã ou antes das 18h ou após às 22h? (Use como referência as informações da tabela com os medicamentos para definir os intervalos).

4. *Reduções arbitrárias de doses.* Você tomou uma dose menor do que a dose prescrita pelo seu médico, nas últimas 4 semanas?

Recomenda-se avaliar-se também a aderência geral às medicações através da Escala Visual Analógica de 10 cm (VAS), nas últimas quatro semanas. Solicita-se que o paciente quantifique, na régua de 10 cm, o quanto ele classifica a tomada da medicação em relação ao que foi prescrito. O resultado varia de aderência perfeita (100%=10 cm) a não aderência (0%=0 cm) e foi adaptada de escala desenvolvida para avaliação de aderência a medicação anti-retroviral (Walsh *et al.*, 2002).

## Como pontuar a escala BAASIS<sup>®</sup>

### *Pontuação dos itens de aderência*

Nos três primeiros itens que se referem às quatro dimensões de aderência às medicações (questões 1 a 3), as respostas são categorizadas em SIM ou NÃO. Para a resposta SIM aplica-se uma escala de *likert*: nunca (0), uma vez no mês (1), a cada duas semanas (2), toda semana (3), mais de uma vez por semana (4), todo dia (5). A questão 4 requer apenas a resposta SIM (1) ou NÃO (0) (Dobbels et al., 2010; Glass; De Geest; Rainer, 2006; Schmid-Mohler, et al., 2009).

A classificação do paciente em aderente e não aderente pela BAASIS<sup>®</sup> é dicotomizada sendo respostas 0 considerado aderente e 1-5 não aderente. Isto é, qualquer resposta compatível com comportamento de não-aderência, ou seja, a obtenção da resposta SIM, em qualquer um dos itens de 1 a 4, classifica o paciente como não aderente (Dobbels et al., 2010; Glass; DE GEEST; Rainer, 2006; SCHIMID-MOHLER, et al., 2009).

Este rigor para classificação dos pacientes como não aderentes, justifica-se pelo fato de que os autorelatos tendem a subestimar esta condição (Farmer *et al.*, 1999). Esta consideração é de particular importância em populações de transplantados, em que a aderência a tomada e ao horário da tomada dos imunossupressores são vitais para manutenção da boa função do enxerto (De Geest *et al.*, 1998). Além disto mínimos desvios do esquema imunossupressor estão relacionados a risco aumentado de desfechos clínicos desfavoráveis (Nevins *et al.*, 2001; De Geest *et al.*, 1998; Takemoto *et al.*, 2007).

### *Escala VAS*

Os escores são expressos em percentagens. Não está definido o ponto de corte para classificação do paciente como aderente e não aderente.

### **Propriedades psicométricas da BAASIS<sup>©</sup> no Brasil**

Na análise das propriedades psicométricas da BAASIS, encontramos baixa variância, de 0,007 e 0,003 nos testes de reprodutibilidade intra e interobservador; a correlação da BAASIS com o MAT foi de 0,65 e as cargas fatoriais foram aceitáveis nas três primeiras questões do instrumento ( $r = 0,76$ ;  $r = 0,80$ , and  $r = 0,68$ ), e alfa de Cronbach de 0,7. (Sanders-Pinheiro H, et al, 2012).

### **Referências:**

Cleemput I & Dobbels F. Measuring patient-reported outcomes in solid organ transplant recipients: an overview of instruments developed to date. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(4): 269–86.

Dobbels F, Lut B, De Geest S,. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication non-adherence in adult transplant patients to date: a systematic review. *Transplantation* 2010; 90: 205.

Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002; 16(2): 269–77.

Sanders-Pinheiro H, et al. Validation of the brazilian-portuguese version of The Basel Assessment of Adherence Immunosuppressives Scale (BAASIS) in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2012 May;12(S3):451.

Glass TR.; Dd Geest S, Rainer W. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndrome* 2006; 41(3):385-392.

Schmiid-Mohler G, Thut MP, Wüthrich RP, Denhaerynck K, De Geest S. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the integrative model of behavioral prediction: a cross-sectional study. *Clinical Transplant* 2009; 10: 213.

Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; 21(6): 1074–90.

Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001; 60: 1565–70.

Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, *et al.* A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7(12): 2704–11.

## **Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos**

### **Imunossupressores (BAASIS<sup>©</sup>) Entrevista**

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### **Introdução da Entrevista:**

A abordagem deverá ser centrada no paciente sem julgamentos para que possamos obter respostas fidedignas. É recomendado aplicar as perguntas de 1 a 4 como parte de uma entrevista. Se o paciente for convidado a responder as perguntas por conta própria deverá utilizar a BAASIS<sup>©</sup> Questionário (versão alternativa).

#### **Sugestão da entrevista:**

“Os imunossupressores são medicamentos utilizados para evitar a rejeição do órgão transplantado (dar o nome do órgão, por exemplo, rim). Sabemos que tomar todos os medicamentos para evitar a rejeição, diariamente, seguindo um horário estabelecido, é algo difícil para muitos pacientes.

Assim, gostaríamos de conhecer como você/senhor/senhora faz no seu dia a dia para controlar a tomada destas medicações e os obter benefícios das mesmas.

Tudo certo para você?

## Escala **BASEL** para Avaliação de Aderência a Medicamentos

### Imunossupressores (BAASIS<sup>©</sup>) *Entrevista*

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

Você pode me dizer quais as medicações para evitar a rejeição você utiliza, quantos comprimidos de cada você toma e qual é o horário da tomada? (o entrevistador deverá completar a tabela 1 com o paciente).

Tabela 1

Nome da medicação imunossupressora	Horário da tomada da medicação	Quantidade de comprimidos tomada por horário

Em seguida passa-se às perguntas da BAASIS<sup>©</sup> Entrevista.

## Escala **BASEL** para Avaliação de Aderência a Medicamentos

### Imunossupressores (**BAASIS**®) Entrevista

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

1) Você se lembra de não ter tomado seus remédios imunossupressores (dê o nome dos remédios da tabela 1) alguma vez nas últimas 4 semanas?

( ) sim ( ) não

1.1) ( Se sim) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

2) Você deixou de tomar doses consecutivas de sua medicação imunossupressora nas 4 últimas semanas?

( ) sim ( ) não

2.1) ( Se sim) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

## Escala **BASEL** para Avaliação de Aderência a Medicamentos

### Imunossupressores (**BAASIS**®) Entrevista

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

3) Você se lembra de ter tomado seus remédios imunossupressores com mais de 2 horas de diferença em relação ao horário prescrito, nas últimas 4 semanas?

( ) sim ( ) não

3.1) ( Se sim) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

4) você tomou uma dose menor do que a dose prescrita pelo seu médico, nas últimas 4 semanas,?

( ) sim ( ) não

4.1) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

## **Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos**

### **Imunossupressores (BAASIS<sup>©</sup>) Entrevista**

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

“Finalmente, gostaríamos que você avaliasse o quanto tomou corretamente suas medicações para evitar a rejeição.

Utilizando a escala abaixo, deverá marcar o percentual que mais representa a tomada correta das suas medicações nas quatro últimas semanas.

Por exemplo:

0% = nunca toma as medicações conforme prescrição

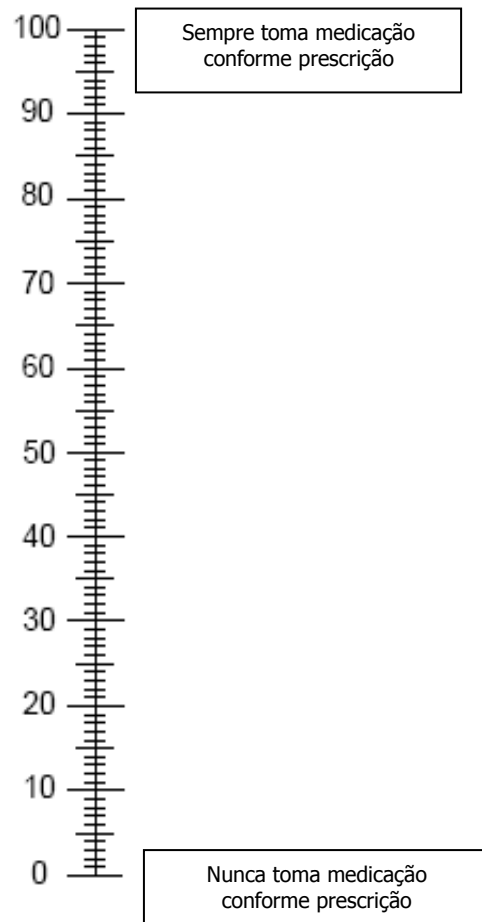
50% = toma as medicações em parte conforme a prescrição

100% = sempre toma as medicações conforme prescrição.”

## Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos

### Imunossupressores (BAASIS<sup>©</sup>) Entrevista

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*



## **Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos**

### **Imunossupressores (BAASIS<sup>®</sup>) Questionário**

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### **Introdução ao questionário**

Os imunossupressores são medicamentos utilizados para evitar a rejeição do órgão transplantado (dar o nome do órgão, por exemplo, rim). Sabemos que tomar todos os medicamentos para evitar a rejeição, diariamente, seguindo um horário estabelecido, é algo difícil para muitos pacientes.

Gostaríamos de conhecer como você/senhor/senhora faz no seu dia a dia para controlar a tomada destas medicações e os obter benefícios das mesmas.

Por favor, responda as perguntas abaixo da maneira mais honesta possível. Solicite ajuda em caso de dúvidas.”

Informe quais as medicações imunossupressoras, específicas para evitar rejeição que o sr./sra. toma, relatando o nome, horário das tomadas e o número de comprimidos a cada tomada, na tabela abaixo.

## Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos

### Imunossupressores (BAASIS<sup>®</sup>) Questionário

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

Nome da medicação imunossupressora	Horário da tomada da medicação	Quantidade de comprimidos tomada por horário

## **Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos**

### **Imunossupressores (BAASIS<sup>®</sup>) Questionário**

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

1) Você se lembra de não ter tomado seus remédios imunossupressores (dê o nome dos remédios da tabela 1) alguma vez nas últimas 4 semanas?

( ) sim ( ) não

1.2) ( Se sim) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

2) Você deixou de tomar doses consecutivas de sua medicação imunossupressora nas 4 últimas semanas?

( ) sim ( ) não

2.1) ( Se sim) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

## **Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos**

### **Imunossuppressores (BAASIS<sup>®</sup>) Questionário**

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

3) Você se lembra de ter tomado seus remédios imunossuppressores com mais de 2 horas de diferença em relação ao horário prescrito, nas últimas 4 semanas?

( ) sim ( ) não

3.1) ( Se sim) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

4) você tomou uma dose menor do que a dose prescrita pelo seu médico, nas últimas 4 semanas,?

( ) sim ( ) não

4.1) Você pode me dizer com que frequência isto aconteceu:

( 0 ) Nunca

( 1 ) Uma vez no mês

( 2 ) A cada duas semanas

( 3 ) Toda semana

( 4 ) Mais de uma vez por semana

( 5 ) Todo dia

**Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos**

**Imunossupressores (BAASIS<sup>®</sup>) Questionário**

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

Finalmente, gostaríamos que você avaliasse o quanto tomou corretamente suas medicações para evitar a rejeição.

Utilizando a escala abaixo, deverá marcar o percentual que mais representa a tomada correta das suas medicações nas quatro últimas semanas.

Por exemplo:

0% = nunca toma as medicações conforme prescrição

50% = toma as medicações em parte conforme a prescrição

100% = sempre toma as medicações conforme prescrição

## Escala *BASEL* para Avaliação de Aderência a Medicamentos

### Imunossupressores (BAASIS<sup>®</sup>) Questionário

*Versão adaptada e validada para uso em português brasileiro e em transplante.*

