



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

**VANESSA GIROTO GUEDES**

**Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal

Coorientador: Prof. Dr. José Eduardo Corrente

BOTUCATU

2016

**AValiação DA ADEsãO AO TRATaMEntO PROFILáTICO NA HEMIOFILIA: ESTUDO  
TRANSVERSAL NO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO (BRASIL)  
VANESSA GIROTO GUEDES**

**2016**

**VANESSA GIROTO GUEDES**

**Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal

Coorientador: Prof. Dr. José Eduardo Corrente

**BOTUCATU**

2016



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

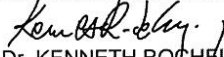
Câmpus de Botucatu



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de VANESSA GIROTO GUEDES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA, DA FACULDADE DE MEDICINA.**

Aos 06 dias do mês de setembro do ano de 2016, às 10:00 horas, no(a) Sala da Congregação - Prédio da Administração da FMB/Unesp, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. EDISON IGLESIAS DE OLIVEIRA VIDAL - Orientador(a) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. KENNETH ROCHEL CAMARGO JUNIOR do(a) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Profa. Dra. SYLVIA THOMAS do(a) Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de VANESSA GIROTO GUEDES, intitulada **Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil)**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

  
Prof. Dr. EDISON IGLESIAS DE OLIVEIRA VIDAL

  
Prof. Dr. KENNETH ROCHEL CAMARGO JUNIOR

  
Profá. Dra. SYLVIA THOMAS

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

Guedes, Vanessa Giroto.

Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia : estudo transversal no interior do Estado de São Paulo (Brasil) / Vanessa Giroto Guedes. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Edison Iglesias de Oliveira Vidal

Capes: 40602001

1. Hemofilia - Tratamento. 2. Hemofilia - Prevenção.  
3. Saúde pública. 4. Estudos transversais. 5. Brasil.

Palavras-chave: Adesão; Brasil; Hemofilia; Profilaxia; Saúde Pública.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

Ao *Pai Criador*...

Recebei, Senhor, minha liberdade inteira.

Recebei minha memória, minha inteligência e minha vontade.

Tudo o que possuo, de vós me veio.

Tudo vos devolvo e entrego sem reserva...

Para que a Tua vontade tudo governe.

Aos *Hemofílicos*...

Motivo MAIOR deste trabalho, a certeza de que continuarei minhas pesquisas no sentido de prover com comprometimento por todos os meios ao meu alcance, a liberdade, a segurança e a transformação de vossas vidas.

## AGRADECIMENTOS

À **DEUS**, obrigada por sempre ouvir minhas preces, saber das minhas necessidades, quando, às vezes, nem eu mesma sei. Pela condução **SEMPRE** à prosperidade com proteção. Pela saúde, disposição, disciplina, raciocínio, persistência, boa vontade, fé e amor.

Ao meu filho **AUGUSTO**, que os momentos ausentes possam refletir um futuro de conquistas. Você é o amor maior!

À minha mãe **MARLENE**. Pessoa mais importante da minha vida. Pelo amor, educação, dedicação, valor, luta, acolhimento, incentivo, força, beleza e colo, obrigada!

Ao meu companheiro, **JOÃO AUGUSTO**, por aceitar (e incentivar) com serenidade minha luta, minha vida profissional, minhas escolhas e meu amor. Obrigada!

Aos meus, irmãos, **VIVIANE E JÚNIOR**, vocês são minha inspiração de vida. Desde sempre e para sempre. Obrigada pelo amor.

Aos meus sobrinhos **GABRIELA, PEDRO, LETÍCIA E LUMA**: Deposito minha esperança em carreiras brilhantes com retidão, seriedade e empenho profissional. E lembrem-se: Trabalhem com o que gostam e não terão que trabalhar um dia se quer!

Às minhas cunhadas **SIMONE E MARIA ELISA**: Pelo apoio incondicional e desmedido, obrigada!

À minha sogra, **DONA MARIA** (*in memoriam*), que no silêncio do olhar me apoiava e me acolhia. Luz e vida Eterna.

Ao meu orientador **PROF. DR. JOSÉ EDUARDO CORRENTE**. Você é o princípio. E, acredito que “*o início é a metade do todo*” (Platão). Abriu-me as portas para a realização do sonho da pós graduação, meu objetivo buscado por muitos anos e alcançado graças à sua disposição em me acolher como aluna. Muito obrigada!

Ao meu orientador **PROF. DR. EDISON IGLESIAS DE OLIVEIRA VIDAL** (sim! Eu tive 2 orientadores. Que nobreza, não é mesmo?). Nunca esquecerei do dia em que me recebeu na sua sala de trabalho e, após uma longa conversa, em um único encontro, conseguiu com notável perspicácia de um pesquisador luminoso, propor a execução de um trabalho que me fascinaria. Nas entrelinhas, naquele dia, cautelosa e diplomaticamente apostou em mim, antepondo-se a si próprio. Dotado de afável caráter, dedicou-se excepcionalmente à população hemofílica ainda que não fosse (até então) sua *expertise*. Pelo pesquisador, médico e professor (agora também amigo) exigente, convicto, inquietante, suntuoso, compreensivo, comprometido, disponível e acolhedor, minha gratidão, admiração e grande respeito. Este trabalho também é seu.

Às enfermeiras **ANA CRISTINA e ALBA**: obrigada pela ajuda incansável na coleta de dados. Vocês foram “peças chaves” para a execução desta pesquisa.

À **DRA DORACILE**, minha chefe, hematologista, pediatra e “mãe” dos nossos hemofílicos. Obrigada por permitir que eu avance na busca incessante do conhecimento técnico e agora, científico. É para eles e por eles nossa missão!

Ao amigo **PATRICK WACHHOLZ**, que, expansiva e fielmente me apresentou a Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP e o Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, onde, perfeitamente fui acolhida, reconhecida e incentivada. Aqui é meu lugar! Aqui vou seguir adiante... Obrigada pela condução certa ao Programa que me apaixonaria!

À amiga **ISLEIDE SARAIVA**, colega de turma da pós graduação, sua simplicidade e prontidão incondicional em ajudar as pessoas a faz íntegra, majestosa e triunfante. Obrigada e conte sempre comigo!



## EPIÍGRAFE

“Depois de algum tempo você aprende...

[...] e começa a aceitar suas derrotas com a cabeça erguida e os olhos adiante, com a graça de um adulto e não com a tristeza de uma criança.

Aprende a construir todas as suas estradas no hoje, porque o terreno do amanhã é incerto demais para os planos, e o futuro tem o costume de cair em meio ao vão.

Depois de algum tempo você aprende que o sol queima se ficar exposto por muito tempo.

[...] Aprende que as circunstâncias e os ambientes têm influência sobre nós, mas nós somos responsáveis por nós mesmos.

Começa a aprender que não se deve comparar com os outros, mas com o melhor que pode ser.

[...] Aprende que não importa onde já chegou, mas para onde está indo... mas, se você não sabe para onde está indo, qualquer caminho serve.

Aprende que, ou você controla seus atos, ou eles o controlarão...

[...] Aprende que há mais dos seus pais em você do que você supunha.

Aprende que nunca se deve dizer a uma criança que sonhos são bobagens...

Poucas coisas são tão humilhantes e seria uma tragédia se ela acreditasse nisso.

[...] Aprende que não importa em quantos pedaços seu coração foi partido, o mundo não pára para que você o conserte.

Aprende que o tempo não é algo que possa voltar.

Portanto, plante seu jardim e decore sua alma, em vez de esperar que alguém lhe traga flores.

**E você aprende que realmente pode suportar... que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais. E que realmente a vida tem valor e que você tem valor diante da vida!**

Nossas dúvidas são traidoras e nos fazem perder o bem que poderíamos conquistar se não fosse o medo de tentar.”

Verônica A. Shoffstall (1971)

## RESUMO

**Introdução:** A hemofilia é um distúrbio hereditário da coagulação que se caracteriza pela ocorrência de hemorragias espontâneas ou traumáticas. Atualmente há um amplo consenso de que o tratamento ideal para a hemofilia é a profilaxia através da infusão endovenosa regular dos Fatores Anti-Hemofílicos (FAH) deficientes. O tratamento profilático é intensivo e exige dedicação ao longo da vida, sendo a adesão a este regime um fator crucial para prevenir sangramentos e manter a saúde. Há uma grande lacuna de conhecimento quanto à adesão à profilaxia na hemofilia bem como às barreiras para a adesão principalmente em países de renda baixa e média. O presente estudo teve o intuito de caracterizar a adesão ao tratamento profilático e identificar barreiras para tal comportamento em um conjunto de pacientes hemofílicos em dois hemocentros do interior de São Paulo. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal conduzido entre agosto de 2015 e janeiro de 2016. Avaliamos, através de medidas objetivas, o número de unidades de FAH utilizados em um determinado período de tempo e, através de uma entrevista semiestruturada, investigamos a percepção da adesão autorreferida. Adicionalmente questionamos os entrevistados sobre sua percepção quanto a adesão dos outros hemofílicos em geral ao tratamento profilático. **Resultados:** De um total de 31 pacientes elegíveis, 29 aceitaram participar na pesquisa. A idade média dos pacientes foi de 21,4 anos (DP: 14,1 anos). Foi possível calcular a proporção de doses de FAH não aplicadas em relação à dose total prescrita por período de tempo analisado para 26 pacientes. Apesar de 27 dos 29 pacientes caracterizarem sua prática de adesão à profilaxia como boa ou muito boa, apenas 12 dentre 26 pacientes foram classificados como aderentes ou aderentes subótimos. As proporções médias de doses não aplicadas de acordo com o autorrelato, quanto à percepção relativa aos outros hemofílicos e aferida de forma objetiva foi de 0%, 20% e 28,3% respectivamente. A barreira para a adesão relatada com maior frequência foi a falta de compreensão da lógica da profilaxia. **Conclusão:** Os resultados da pesquisa apontam para a necessidade do desenvolvimento de intervenções que auxiliem os indivíduos com hemofilia a aderirem ao tratamento, identificando ou antecipando possíveis dificuldades.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemofilia, Brasil, Profilaxia, Tratamento, Adesão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemophilia is an inherited coagulation disorder that is characterized by the occurrence of spontaneous and traumatic bleeding episodes. Currently there is a wide consensus that prophylaxis with regular intravenous infusion of the deficient Anti-Hemophilic Factors (AHF) is the ideal treatment for this condition. The prophylactic treatment is very demanding and requires dedication of patients / families throughout their lifetime. Adherence is essential for the prevention of bleeding episodes and the maintenance of health of hemophilic patients. There is a major gap of knowledge concerning the adherence of hemophilic patients to prophylaxis as well as about the barriers to adherence in low- and middle-income countries. The present research aimed to characterize the adherence to prophylaxis and to identify barriers to that approach in hemophilic patients from two centers in the Northwest region of the state of São Paulo, Brazil. **Methods:** This was a cross-sectional study conducted between August 2015 and January 2016. We have objectively assessed the number of AHF units used by patients within a given period of time. We also examined through a semi-structured interview the perception of patients / caregivers concerning their adherence to treatment and their perception regarding how other hemophilic patients in general adhere to the prophylactic treatment. **Results:** Twenty-nine patients out of 31 agreed to participate in the research. The mean age of patients was 21.4 years (SD: 14.1). We were able to calculate the proportion of missed doses of AHF in comparison with the total amount prescribed for 26 patients. Although 27 out of 29 patients perceived their adherence to prophylaxis as good or very good, only 12 out of 26 patients were classified as adherent or suboptimally adherent. The median proportions of missed doses of AHF according to self-report, to the perception about other hemophilic patients, and to the objective assessment of adherence were 0%, 20% and 28,3%, respectively. The most frequently reported barrier to adherence identified was the lack of understanding about the principles of prophylactic treatment in hemophilia. **Conclusion:** The present results signal the need for the development of interventions to help hemophilic patients to better adhere to prophylactic treatment through the identification and anticipation of possible barriers.

**Keywords:** Hemophilia, Brazil, Prophylaxis, Treatment, Adherence.

**LISTA DE ILUSTRAÇÃO**

Quadro 1– Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator .....	37
Quadro 2 - Esquema de profilaxia primária com dose escalonada. ....	39
Quadro 3 - Critérios de escalonamento. ....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Dados sociodemográficos. (N = 29 pacientes).....	75
<b>Tabela 2-</b> Perfil clínico dos pacientes (N = 29 pacientes) .....	76
<b>Tabela 3-</b> Quem realiza a infusão dos Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes).....	77
<b>Tabela 4-</b> Locais de sangramento relatados para 17 pacientes no último período entre as retiradas de FAH no hemocentro de referência .....	77
<b>Tabela 5-</b> Percepção quanto à própria adesão ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos.	78
<b>Tabela 6-</b> Classificação da adesão de acordo com a proporção de unidades não aplicadas no período informadas pelo autorrelato. (N = 29 pacientes) .....	78
<b>Tabela 7-</b> Percepção quanto adesão dos outros hemofílicos ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes).....	78
<b>Tabela 8-</b> Classificação da adesão dos outros hemofílicos de acordo com a proporção de unidades não aplicadas no período imputadas esse grupo. (N = 29 pacientes).....	79
<b>Tabela 9-</b> Classificação da adesão aferida objetivamente (N = 26 pacientes).....	79
<b>Tabela 10-</b> Análises de correlação entre diferentes medidas de percepção da própria adesão, da adesão dos outros hemofílicos, da adesão mensurada de forma objetiva e do escore de saúde articular (HJHS).....	80
<b>Tabela 11-</b> Frequência e ordenação dos motivos da não aderência ao tratamento com Fator Anti-Hemofílico elencados por pacientes / representantes em relação a si mesmos e em relação a sua percepção dos outros hemofílicos.....	81
<b>Tabela 12-</b> Exemplos de falas dos pacientes que foram agregadas nas diferentes categorias de motivos para a não adesão. ....	82

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	20
2.1. HEMOFILIA .....	20
2.1.1. ASPECTOS GERAIS .....	20
2.1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	22
2.1.3. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES.....	23
2.1.3.1. HEMARTROSE, SINOVITE E ARTROPAZIA HEMOFÍLICA .....	23
2.1.3.2. HEPATITE C E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS) .....	26
2.1.3.3. HEMORRAGIAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	28
2.1.3.4. DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES DO FATOR DA COAGULAÇÃO ...	29
2.1.4. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO HEMATOLÓGICO .....	29
2.1.5. ORTOPEDIA E FISIOTERAPIA NA HEMOFILIA.....	32
2.1.6. TERAPIA DE REPOSIÇÃO DOS FAHS.....	36
2.1.6.1. SOB DEMANDA .....	36
2.1.6.2. TRATAMENTO PROFILÁTICO .....	36
2.1.7. A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO HEMOTERÁPICO NO BRASIL.....	41
2.1.8. O TRATAMENTO PROFILÁTICO NO BRASIL.....	45
2.1.9. O PROGRAMA DE DOSE DOMICILIAR (DD).....	47
2.2. ADESÃO À TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA.....	50
2.2.1. CONCEITOS E MEDIDAS DO COMPORTAMENTO .....	50
2.2.2. A ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO NA HEMOFILIA .....	54
3. OBJETIVOS.....	59
3.1. OBJETIVO GERAL .....	59
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	59
4. METODOLOGIA.....	60

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	60
4.2. LOCAIS DA PESQUISA .....	60
4.3. POPULAÇÃO .....	60
4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	60
4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	61
4.4. PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS .....	61
4.4.1. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO .....	61
4.4.2. AVALIAÇÃO DA SAÚDE ARTICULAR DOS PACIENTES .....	62
4.4.3. ENTREVISTA SEMI ESTRUTURADA SOBRE A PERCEPÇÃO DA ADESÃO AUTORREFERIDA E RELACIONADA AOS OUTROS HEMOFÍLICOS EM GERAL.	63
4.4.4. MEDIDA OBJETIVA DO USO DOS FAHs PARA PROFILAXIA PELOS PACIENTES .....	65
4.5. ANÁLISE DOS DADOS.....	69
5. ASPECTOS ÉTICOS .....	71
6. RESULTADOS .....	72
7. DISCUSSÃO .....	85
8. CONCLUSÃO.....	93
APÊNDICE A .....	107
APÊNDICE B.....	113
APÊNDICE C.....	119
ANEXO 1 .....	120
ANEXO 2 .....	121

## 1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica e hereditária caracterizada pela deficiência da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). Os genes que codificam a produção dos fatores VIII e IX estão localizados no cromossomo X (LORENZI, 1999). A diminuição ou ausência destes fatores, que são proteínas plasmáticas, alteram o processo da coagulação, interferem na hemostasia e têm como característica a dificuldade de formação de fibrina, resultando em sangramentos anormais, espontâneos ou pós-traumáticos, particularmente frequentes nas articulações e músculos (PEYVANDI et al., 2006).

As hemofilias são as coagulopatias ligadas ao cromossomo X mais comuns em todo o mundo e não distinguem raça ou grupos socioeconômicos (ROBERTS; ESCOBAR; WHITE, 2005). A gravidade da doença é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator de coagulação, sendo classificada em leve, moderada ou grave. Em decorrência do tipo de herança genética, a hemofilia afeta quase que exclusivamente indivíduos do sexo masculino, sendo transmitida por mães portadoras da mutação. As mulheres, quando portadoras do gene da mutante, são habitualmente assintomáticas.

A principal característica das hemofilias graves são as hemartroses. Trata-se de hemorragias recorrentes dentro das articulações desde os primeiros anos de vida. Estima-se que mais de 80% de todos os episódios hemorrágicos em portadores de hemofilia grave sejam intra-articulares. Se os sangramentos não são tratados ou são tratados de forma inadequada, cada paciente apresenta entre 20 e 40 hemartroses por ano. Com o tempo, ocorre um dano articular permanente, levando a artropatia deformante ainda na primeira ou segunda década de vida. (PERGANTOU et al., 2010).

As hemofilias são doenças dolorosas e deformantes, ocasionando um alto custo para o Sistema Único de Saúde (SUS) e ainda maior para os portadores (BARR et al., 2002). Por ser um distúrbio da coagulação, determinado geneticamente, suas manifestações hemorrágicas têm início na infância. Quando a criança começa a engatinhar, surgem as equimoses pós-traumáticas e, quando começa a andar, têm início as hemorragias intra-articulares e os hematomas musculares (FRIEDMAN; RODGERS, 2009). Tais eventos são potencialmente incapacitantes e podem conduzir precocemente à invalidez.

Para conter os episódios hemorrágicos devem ser repostos os fatores deficientes (FAH - Fator Anti Hemofílico), ou seja, realiza-se a administração intravenosa, de modo a regularizar as taxas sanguíneas até uma situação em que não ocorram mais sangramentos,



sendo usado o concentrado de fator VIII (FVIII) na hemofilia A e o concentrado de fator IX (FIX) na hemofilia B.

Os avanços no tratamento, com a ampliação do acesso aos FAH, reduziram sobremaneira a mortalidade associada a episódios hemorrágicos nessa população de modo que pacientes que antes morriam após contusões afetando o sistema nervoso central ou vísceras internas, pudessem hoje apresentar (BRASIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA, 2005) sobrevida semelhante à de indivíduos não hemofílicos. Por outro lado, o incremento alcançado na sobrevivência dos hemofílicos também foi acompanhado de uma maior prevalência de hemartroses. Embora na maioria das vezes estas alterações não apresentem risco de morte, as sequelas delas decorrentes constituem sério fator incapacitante e influenciam na qualidade de vida dos pacientes com hemofilia (RISKE, 2007), principalmente em relação às atividades funcionais.

A prevenção da artropatia é possível através da reposição sistemática de concentrado do fator deficiente. Essa reposição pode ser iniciada de forma profilática, antes que ocorra a primeira hemartrose ou antes dos dois anos de vida, sendo denominada profilaxia primária; se iniciada quando a doença articular já se iniciou, é chamada profilaxia secundária e seus benefícios são diminuídos, ainda que existentes, em relação à prevenção de sequelas (ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994; FISCHER et al., 2002a; LÖFQVIST et al., 1997; NILSSON et al., 1992; PERGANTOU et al., 2010).

A profilaxia é considerada hoje como o tratamento “padrão ouro” para pacientes hemofílicos graves, sendo esta a modalidade indicada pela World Federation of Hemophilia (WFH) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Diversos autores afirmam que a reposição profilática dos FAH evita as complicações de curto e de longo prazos dos tratamentos, promovendo a total integração do hemofílico à sociedade (KREUZ et al., 1998; LEE et al., 1998; MOLHO et al., 2000).

Apesar do advento do tratamento profilático com concentrados dos FAH, vários países ainda não têm acesso nem à reposição dos fatores da coagulação nas crises. Em alguns, isso ocorre por falta de conhecimento médico das doenças hemorrágicas, em outros por falta de identificação dos pacientes, em outros ainda por falta de pessoal de saúde especializado em realizar as infusões dos FAH e de prover educação aos pacientes e seus familiares quanto aos cuidados necessários para evitar as hemorragias. Além disso, existe uma completa ausência de políticas de cuidados aos hemofílicos em um grande número de países em desenvolvimento, onde a precariedade/falta de acesso aos serviços de saúde, ausência de equipe especializada e

questões financeiras, podem refletir no insucesso/ausência do tratamento.(SRIVASTAVA et al., 1998).

No Brasil, a instituição da profilaxia primária, recomendada a pacientes hemofílicos graves até 2 anos de idade, se deu pelo Ministério da Saúde (MS) em dezembro de 2011 e a profilaxia secundária em 2012. A otimização nas aquisições de medicamentos pró-coagulantes, possibilitou o alcance de novas perspectivas no tratamento da Hemofilia, propiciando cuidado para além do tratamento de urgências e oferecendo ao paciente a prevenção ou atraso do desenvolvimento da artropatia hemofílica.

O tratamento profilático na hemofilia é intensivo e exige dedicação ao longo da vida para prevenir o sangramento e manter a saúde. A adesão adequada a este tratamento é um fator crucial para seu sucesso. Define-se “adesão” como a extensão em que o comportamento de uma pessoa - tomar a medicação - coincide com as recomendações de um profissional de saúde (MACLAUGHLIN et al., 2005).

Por ser administrado pelo próprio paciente ou responsável em regime domiciliar, tratamentos profiláticos como na hemofilia apresentam-se com elevada conveniência de uso. Entretanto, muitos pacientes são confrontados com barreiras que podem impactar negativamente sobre a qualidade de vida, adesão ao tratamento e, conseqüentemente, conduzir ao insucesso da eficácia clínica. Assim, o uso destes medicamentos exige maior atenção e monitoramento, fazendo-se necessário que os pacientes submetidos a terapias profiláticas, tenham adequado acompanhamento de seus medicamentos, a fim de que seja garantido o uso correto e seguro (PARTRIDGE et al., 2002).

A literatura enfatiza que os níveis mais baixos de adesão à tratamentos foram observados em pacientes crônicos, em que não há a percepção imediata dos sintomas e em que o tratamento requer mudanças de estilo de vida. A OMS reportou que 50% dos doentes crônicos não seguem tratamento (SABATÉ; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). A incidência de não aderência é ainda mais elevada para tratamentos profiláticos e a adolescência é a fase mais crítica para a adesão (STAPLES; BRAVENDER, 2002; THORNBURG, 2010). Isto é observado também na hemofilia, como apontam SCHRIJVERS et al (2013) que investigaram através de revisão sistemática, estudos que abordaram o tema da adesão à profilaxia na hemofilia. De acordo com esses autores, a adesão se destaca como o fator mais importante para o sucesso do tratamento profilático.

Embora a qualidade da literatura tenha sido limitada sobre os determinantes da adesão ao tratamento profilático na hemofilia, alguns componentes consistentes puderam ser identificados em estudos de países desenvolvidos e contribuem para o aprimoramento da

assistência aos pacientes hemofílicos dos demais países. Por exemplo, observou-se que o bom relacionamento com os profissionais dos Centros de Tratamento em Hemofilia (CTHs) e a crença sobre a necessidade do tratamento contribuem para a adesão. Já a ausência ou redução da frequência dos sintomas e o aumento da idade são fatores apontados como barreira à adesão (LLEWELLYN et al., 2003a; SCHRIJVERS; SCHUURMANS; FISCHER, 2016). Adicionalmente, é importante esclarecer que até o momento estudos de revisão sobre a adesão ao tratamento profilático na hemofilia não conseguiram identificar publicações sobre esse tema em países de renda baixa ou média (MIJARES; DE SÁNCHEZ, 2015).

Diante dessas constatações e considerando que a não adesão ao tratamento profilático na hemofilia pode representar risco para a saúde e implicações à qualidade de vida, observamos que há uma significativa lacuna de conhecimento quanto aos determinantes da adesão. Portanto, conduzimos a presente pesquisa no intuito de compreender alguns aspectos do fenômeno da adesão ao tratamento profilático na hemofilia no contexto de um país em desenvolvimento. Nosso enfoque se deu sobre dois aspectos centrais: a caracterização da adesão ao tratamento profilático e a avaliação de barreiras para essa prática. Nos dois casos examinamos tanto elementos provenientes do autorrelato dos pacientes como de sua percepção quanto aos outros hemofílicos em geral.

A abordagem sobre a percepção dos entrevistados quanto à adesão dos outros hemofílicos em geral pretendeu facilitar a exposição de elementos relacionados à adesão individual, mas que poderiam ter menor probabilidade de serem expressos através do autorrelato. Para alguns estudos de comportamento sobre a interrupção precoce do aleitamento materno (MCLENNAN, 2001) e sobre o consumo abusivo de substâncias químicas e álcool na adolescência (IANNOTTI; BUSH, 1992), a percepção das práticas dos membros da comunidade foi um importante preditor da prática pessoal dos entrevistados.

Esperamos que os resultados dessa pesquisa contribuam para o delineamento de intervenções para o incremento da adesão do paciente hemofílico ao tratamento profilático.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. HEMOFILIA

#### 2.1.1. ASPECTOS GERAIS

A hemofilia é uma doença hemorrágica, congênita caracterizada pela deficiência na atividade coagulante dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação (BERNTORP; SHAPIRO, 2012).

A apresentação clínica é semelhante para as duas deficiências e depende diretamente da atividade coagulante residual do fator. Pacientes com atividade coagulante do FVIII ou FIX inferior a 1% do normal são classificados como graves e apresentam sangramentos espontâneos. Pacientes com 1% a 5% de atividade são classificados como moderados, que também podem apresentar sangramentos espontâneos, porém com menor frequência que os pacientes graves. Pacientes com atividade coagulante entre 5% a 40% são classificados como leves e normalmente apresentam sangramento somente após traumas e/ou procedimentos invasivos ou cirúrgicos (ROBERTS; ESCOBAR; WHITE, 2005).

As manifestações clínicas mais características, representando cerca de 80% das hemorragias na hemofilia, são os sangramentos intra-articulares, as denominadas hemartroses. Afeta sobretudo as articulações com maior presença de tecido sinovial, tais como joelhos, tornozelos, cotovelos, quadris, ombros e punhos (HAWKINS; GODDARD, 2008; JANSEN; ROSENDAAAL; LAFEVER, 2008). Este processo cursa com dor e incapacidade física, tendo um impacto negativo na qualidade de vida (LLINÁS, 2008), sendo este a principal causa de morbidez entre os hemofílicos quando não tratados.

As hemartroses geralmente são espontâneas e precedidas por um período de desconforto que pode durar algumas horas (aura) (ROBERTS; ESCOBAR; WHITE, 2005). Após um episódio de hemartrose a articulação pode voltar a seu estado funcional normal. Entretanto, mais comumente, desenvolvem-se alterações inflamatórias crônicas na membrana sinovial, fazendo com que a articulação permaneça edemaciada e dolorosa por prolongados períodos, mesmo na ausência de novas hemorragias. Com a recorrência, a membrana sinovial vai se tornando mais espessa e vascularizada, e mais propensa a novos sangramentos (FRIEDMAN; RODGERS, 2009). Os resultados finais destas alterações são: diminuição do arco de movimento articular, alterações anatômicas das superfícies articulares, desvios de eixo e atrofia muscular, irregularidades das superfícies articulares que levam a deformidades angulares, contraturas em flexão, subluxações ou luxações com consequente artrose

secundária, e que são conhecidas pelo nome de artropatia hemofílica (GILBERT; RADOMISLI, 1997).

Os hematomas são a segunda manifestação clínica mais frequente na hemofilia, responsável por mais de 10% das complicações hemorrágicas na hemofilia (VALENTINO, 2010). São classificados em superficiais e profundos, onde os profundos possuem maiores complicações, que irão depender da sua extensão e localização podendo provocar alterações neurovasculares, pseudotumor, paralisia do nervo periférico ou síndrome compartimental que pode evoluir para uma contratura isquêmica. Os hematomas quando não tratados adequadamente podem causar contratura muscular devido à posição antálgica, limitando a mobilização da mesma (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001).

O pseudotumor hemofílico é uma complicação grave, mas pouco frequente. Ocorre quando o volume de um hematoma não é absorvido, persistindo como lesão cística e encapsulada, evoluindo com compressão de estruturas vizinhas, infecção ou perfuração de vísceras ou da pele suprajacente (VILLAÇA; CARNEIRO; D'AMICO, 2001).

Para Antunes e colaboradores (2003), o evento mais perigoso para o portador de hemofilia é o sangramento intracraniano que ocorre após traumas ou de maneira espontânea. A hemorragia no canal espinhal também é rara, mas pode causar paraplegia (ROBERTS; ESCOBAR; WHITE, 2005).

A hematúria é uma manifestação comum, geralmente indolor e autolimitada. Na maior parte dos casos não está associada a alterações geniturinárias e não causa perda da função renal. No trato gastrointestinal, quando há sangramento recorrente, devem-se buscar lesões anatômicas como úlceras, gastrite ou varizes de esôfago (FRIEDMAN; RODGERS, 2008). Outros sangramentos comuns são a epistaxe, associada ou não a infecção de vias aéreas; sangramento de mucosa oral relacionado a mordeduras ou alterações dentárias, e hematomas após injeção intramuscular de grandes volumes.

O diagnóstico da hemofilia deve ser pensado sempre que há história de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneos, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, ou sangramento articular e/ou muscular em meninos acima de dois anos, ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimento cirúrgico ou extração dentária. Embora a história familiar esteja frequentemente presente, em até 30% dos casos pode não haver antecedente familiar de hemofilia (BRASIL, 2015a).

A base do tratamento da hemofilia é a reposição por via venosa dos fatores de coagulação deficientes. Pode ser feito de duas formas: forma episódica (sob demanda), na

vigência de um sangramento ou profilática, antes do surgimento das hemorragias. A forma profilática pode ser primária ou secundária (OTA et al., 2007).

O sucesso do tratamento da hemofilia é norteado por critérios clínicos bem estabelecidos e fundamenta-se no uso de concentrado de fator da coagulação. Os países em desenvolvimento, aos quais pertencem cerca de 80% dos portadores de hemofilia, têm realizado grandes esforços para adequar o cuidado com a saúde dessa população e proporcionar uma melhor qualidade de vida a esses pacientes. No entanto, esses objetivos se veem ameaçados quando existem muitas necessidades sociais e poucos recursos financeiros (ANTUNES, 2002).

A Federação Mundial de Hemofilia (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2016) preconiza que os pacientes sejam atendidos integralmente por uma equipe especializada, em um centro de referência para doenças hemorrágicas. A equipe multidisciplinar deve ser composta no mínimo por um hematologista, enfermeiro, fisioterapeuta e assistente social.

Para Srivastava e colaboradores (2005), o aspecto mais importante no tratamento da hemofilia representa um grande desafio aos países em desenvolvimento: garantir adequada provisão de concentrados de fator da coagulação para prevenir e tratar sangramentos. Apesar do avanço na disponibilidade do produto no nosso país, ainda há que se prosseguir no desenvolvimento de ações que possibilitem a superação de outros desafios inerentes ao acesso ao medicamento, tais como a melhoria da infraestrutura de atendimento aos pacientes, a formação de recursos humanos e os demais aspectos socioeconômicos envolvidos nesse processo.

### 2.1.2. EPIDEMIOLOGIA

A hemofilia A representa aproximadamente 80% do total de casos da doença (MANNUCCI; TUDDENHAM, 2001). Nos Estados Unidos, a incidência de hemofilia A é de 1: 5.000 nascimentos masculinos, enquanto a hemofilia B ocorre em 1: 30.000 (SOUCIE; EVATT; JACKSON, 1998). O Brasil é o quarto país no mundo em número absoluto de pessoas portadoras dessa desordem (os Estados Unidos, a Índia e a China são os primeiros).

No Brasil, de acordo com o Registro de Coagulopatias Hereditárias do MS, na extração de dados ocorrida em julho de 2014, referente ao ano de 2013, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias era de 19.751, dos quais 9.348 (47,33%)

correspondem à hemofilia A; 1.838 (9,31%), à hemofilia B; 5.976 (30,26%), à doença de von Willebrand; e 2.589 (13,10%), a outras coagulopatias hereditárias e aos demais transtornos hemorrágicos (BRASIL, 2015b).

Estima-se que a prevalência das hemofilias A e B no Brasil, compreende 1: 5.000 - 1: 10.000 e 1: 35.000 – 1: 50.000 nascimentos masculinos, respectivamente, de acordo com diferentes fontes/autores. Levando-se em consideração os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil possuía uma população masculina de 99.336.858 indivíduos em 2013. Com base na referida população e considerando a prevalência das hemofilias A em 2013, o Brasil reduziu o coeficiente de 1 paciente por 10.000 nascimentos masculinos registrado no ano de 2012 para 0,9 em 2013. Já a hemofilia B, apresenta o coeficiente de prevalência no país de 0,6 por 35.000 nascimentos masculinos com uma redução de 0,1 em relação ao ano de 2012, quando havia atingido 0,7.

A Região Sudeste concentra 48,34% dos pacientes com coagulopatias do Brasil, e no estado de São Paulo temos a maior população hemofílica do país, onde são registrados 1.953 casos de hemofilia A e 406 casos de hemofilia B.

Com relação à mortalidade, em 2013, no Brasil, houve o registro de 27 óbitos em pacientes com coagulopatias hereditárias e demais transtornos hemorrágicos no Brasil, sendo a maioria de pacientes com hemofilia A (n=19), com 70,37% dos casos e na hemofilia B (n=3), 11,11%.

Uma vez que o registro de óbito não é compulsório, estes números devem ser interpretados com cautela devido a possibilidade de sub-registro dessa variável no sistema do MS. Ainda, sendo esta informação gerada pelo Centro de Tratamento em Hemofilia (CTH), que, muitas vezes não é informado sobre o óbito do paciente, a informação fica prejudicada.

### 2.1.3. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

#### 2.1.3.1. HEMARTROSE, SINOVITE E ARTROPATIA HEMOFÍLICA

O círculo vicioso constituído por hemartroses, sinovite, hemartroses leva a artropatia crônica (LLINÁS, 2008; ROOSENDAAL et al., 2008). A fisiopatologia deste processo é complexa. Apesar do mecanismo pelo qual o sangramento na articulação induziria à artropatia não estar completamente esclarecido, tem sido sugerido que diversos constituintes do sangue, como enzimas, citocinas, fatores de crescimento e, em especial, o depósito de

hemossiderina, um produto da hemólise, na membrana sinovial, estimulariam o processo de degeneração e colapso articular (LUCK et al., 2004; VALENTINO, 2010).

Durante o quadro agudo de hemartrose, a presença de sangue na articulação estimula um processo inflamatório, onde as hemácias são fagocitadas pelos macrófagos, o que resulta na deposição de hemossiderina na membrana sinovial, além de neoformação vascular (VALENTINO; HAKOBYAN, 2006). Em resposta a esses fatores, a membrana sinovial se prolifera (hiperplasia), torna-se mais espessa (hipertrofia) e há a formação de vilosidades no espaço articular. Essas vilosidades rompem-se facilmente ao menor traumatismo, o que por sua vez, ocasiona novo ciclo de hemorragia (VALENTINO, 2010). Todos esses mecanismos são reconhecidamente deletérios à cartilagem, ossos e ligamentos e sua coexistência pode resultar na hiperplasia sinovial e a subsequente artropatia (ROOSENDAAL et al., 1998; VALENTINO et al., 2007). Os sangramentos articulares repetidos em um mesmo local caracteriza o estado de “junta alvo”.

O sangramento articular ocorre no nível intracapsular, ocasionando dor em função da irritação que o sangue produz na membrana sinovial e da distensão das partes moles. A articulação afetada tende a posicionar-se de maneira antálgica, normalmente em flexão, onde há maior espaço sinovial e, portanto, distendendo o mínimo possível a cápsula e as partes moles adjacentes. Dessa forma as articulações afetadas adquirem posição viciosa e antifuncional, que, sendo persistente, leva à contratura muscular com diminuição da capacidade funcional e à hipotrofia dos músculos distendidos, sendo também esta condição favorável à ocorrência de novas hemartroses.

Os sangramentos intra-articulares ocorrem mais comumente nos joelhos, resultando em significativa destruição articular. Os sintomas mais recorrentes são dor, edema, elevação da temperatura local e com a progressão das lesões deformidade, rigidez e comprometimento funcional. Nos estágios mais avançados ocorrem aderências, fibrose podendo levar ao encurtamento do membro que normalmente é irreversível. A contratura em flexão é a deformidade mais frequente, manifestada na grande maioria das vezes nos joelhos, seguido dos cotovelos e tornozelos (HAWKINS; GODDARD, 2008).

Na sinovite crônica, o edema não responde à simples infusão de fator. A articulação é menos dolorosa e a amplitude de movimentos frequentemente não é limitada. A cartilagem tem uma habilidade limitada em se reparar. A sinovite pode não ser dolorosa, mas o processo destrutivo é insidioso e cumulativo, devendo ser tratada de forma tão agressiva quanto uma hemartrose aguda (GILBERT; CORNWALL, 2001).



Se estes processos articulares não são tratados ou são tratados de forma inadequada, os resultados finais destas alterações resultam em um dano articular permanente, levando a artropatia deformante ainda na segunda década de vida (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001). Nos casos mais graves, os ossos chegam a fundir-se (LAFEBER; MIOSSEC; VALENTINO, 2008).

Em resumo, o mecanismo patogênico da artropatia hemofílica é multifatorial, incluindo componentes degenerativos da cartilagem e componentes inflamatórios da membrana sinovial. Esses processos ocorrem paralelamente, influenciando um ao outro, mas sem serem dependentes entre si (ROOSENDAAL et al., 2000).

Alguns estudos demonstraram que a exposição *in vitro* da cartilagem humana a sangue, em uma concentração maior que 50% (durante a hemartrose, a concentração é próxima de 100%), durante quatro dias, é suficiente para provocar danos a longo prazo (LAFEBER; MIOSSEC; VALENTINO, 2008; ROOSENDAAL et al., 1997, 1999a, 1999b).

Como um fator agravante, segundo estudos realizados em animais, há evidências de que a cartilagem dos cães mais jovens é mais suscetível às alterações causadas pela presença de sangue intra-articular do que a dos cães adultos, sugerindo haver uma maior morbidade causada pelas hemartroses nas crianças e nos pacientes jovens (HOOIVELD et al., 2003).

Uma vez que o início da artropatia ocorre muito precocemente e, considerando que os portadores de hemofilia têm expectativa de vida próxima a da população geral, o número de anos vividos com deficiência é muito alto. Um estudo longitudinal com seis anos de seguimento, realizado nas décadas de 80 e 90, demonstrou que 90% dos portadores de hemofilia grave desenvolveram alterações degenerativas crônicas em pelo menos uma das articulações avaliadas antes de completarem 25 anos de idade (ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994). Isso contrasta com outras doenças musculoesqueléticas, como a osteoartrose e a artrite reumatóide que, usualmente, têm início em idades mais tardias e, conseqüentemente, têm menor impacto nas pessoas em idade economicamente ativa assim como nos custos da seguridade social (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001; ROOSENDAAL et al., 2000).

Para Gilbert (1997), nenhum sangramento é tão pequeno que o tratamento possa ser deferido ou adiado e nenhum plano de tratamento é completo a menos que inclua reposição do fator deficiente para um nível suficientemente alto para interromper o sangramento e prevenir a recorrência precoce.

### 2.1.3.2. HEPATITE C E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

O primeiro tratamento efetivo para as hemofilias foi obtido em 1840 através de transfusões sanguíneas (FARR, 1981), que foram substituídas, a partir de 1957, por concentrados de FVIII ou IX obtidos a partir da crioprecipitação de plasma (produto obtido pela centrifugação e pelo congelamento do plasma de um único doador humano de sangue) (ALLAIN, 1979). A introdução dos concentrados dos FAHs alterou drasticamente o prognóstico dos portadores de hemofilia, principalmente da forma severa, elevando de forma significativa as suas expectativas de vida e possibilitando a realização de cirurgias de maior porte com risco de hemorragias semelhantes ao da população não hemofílica (ALLAIN, 1979). A partir da década de 1960, a expectativa de vida dos portadores da forma severa das hemofilias, que era de 11 anos ou menos, passou para cerca de 70 anos (JONES; RATNOFF, 1991). O sucesso alcançado com a terapia de reposição dos FAHs nos pacientes hemofílicos durante as décadas de 1960 e 1970 sofreu um importante retrocesso no início da década de 1980 devido à contaminação viral dos concentrados dos FAHs.

A partir do início dos anos 1980, com a transmissão do vírus causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou AIDS, a sigla em inglês), e da hepatite C pelos concentrados de fatores de coagulação, estes patógenos passaram a ocupar lugar de destaque como causa de adoecimento entre os hemofílicos, com conseqüente redução da sobrevivência dessa população. Durante o período de 1981 a 1984, estima-se que mais de 50% da população de pacientes hemofílicos norte-americanos foram contaminados com o vírus da AIDS (EVATT, 2012). Porém, na ausência de tratamento alternativo, os portadores de hemofilia continuaram recebendo os concentrados de FAH a despeito do risco de contaminação (MANNUCCI, 2003).

Felizmente, em 1989, foi isolado o vírus da hepatite C (HCV). Testes de triagem para doadores de sangue e para o plasma usado para fracionamento foram implementados em 1991 nos EUA (MANNUCCI, 2003). No Brasil, o Ministério da Saúde incluiu a pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) na triagem sorológica dos doadores de sangue em 1993 (BRASIL, 1993).

Com aplicação de métodos de inativação viral aos concentrados de FAH, praticamente cessou a transmissão do HIV e da hepatite C por esta via. Finalmente, a partir de 1995 com o advento do tratamento dessas infecções por drogas antirretrovirais múltiplas, restaurou-se a expectativa de vida da população hemofílica (MANNUCCI, 1996).

A hepatite C é uma comorbidade prevalente, decorrente do tratamento da hemofilia. Anualmente, é disponibilizado por meio da publicação do *Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil*, dados relativos aos pacientes hemofílicos brasileiros (BRASIL, 2015b). Em sua última edição, publicada em 2015, com dados relativos a 2013, em média, apenas 13,0% dos pacientes cadastrados no *Hemovida Web Coagulopatias* (banco de dados desenvolvido pelo MS com registro e armazenamento atualizados) apresentam dados estatísticos do estado sorológico para HCV (anti-HCV confirmatório), dos quais 4,29% e 5,01% apresentam sorologia reagente para os pacientes com hemofilia A e B respectivamente.

O tratamento da hepatite C é baseado em duas drogas, alfa-interferon e ribavirina, consideradas terapia-padrão há quase uma década, embora com ajustes na duração e dose (FRIED et al., 2002). Em geral, cerca de 50% dos pacientes alcançam critérios de cura, mas esses índices variam com o genótipo viral, sendo mais baixos quando a infecção se deve ao genótipo tipo 1. Cirrose hepática ocorre em 20 a 30% desses pacientes, com risco de carcinoma hepatocelular de 3 a 5% ao ano (RAGNI; SHERMAN; JORDAN, 2010).

A segunda comorbidade decorrente ao tratamento da hemofilia em prevalência foi a contaminação com os vírus causadores da AIDS. Segundo Mannucci (2003), no início dos anos 80, toda a comunidade científica tinha dúvidas sobre a causa da AIDS, as vias de transmissão, como os portadores de hemofilia haviam sido contaminados e quais os resultados da doença. Mesmo a hipótese de que o uso repetido de concentrados de fator de coagulação pudesse ter comprometido o sistema imunológico daqueles pacientes chegou a ser cogitada (LEDERMAN et al., 1983).

O primeiro relato de caso de pneumocistose em portador de hemofilia foi descrito em 1982, nos Estados Unidos. Esse fato mudou os rumos das pesquisas epidemiológicas sobre a AIDS. Se antes se buscava uma causa de imunodeficiência que predisponha apenas os homossexuais à pneumocistose e a alguns tipos específicos de tumor, passou-se a investigar um agente causal que pudesse ser carregado e transmitido pelo sangue (EVATT, 2006).

Milhares de portadores de hemofilia morreram devido à AIDS em todo o mundo entre 1980 e 1990. Foi apenas na metade da década de 90 que a terapia antirretroviral altamente efetiva, particularmente os inibidores de protease, mudaram o curso da infecção pelo HIV. A AIDS tornou-se uma condição crônica compatível com sobrevida prolongada e uma qualidade de vida aceitável (MANNUCCI, 2008).

A letalidade entre os portadores de hemofilia infectados pelo HIV alcançou o máximo em 1993 e, posteriormente, mesmo declinando com a introdução da terapia

antirretroviral, manteve-se em níveis mais altos que os da era pré-HIV (ARNOLD et al., 2006).

No Brasil, de acordo com os dados do Hemovida Web Coagulopatias, no ano de 2013, dos, em média 17% testes sorológicos confirmados para HIV (anti-HIV confirmatório), 1,25% e 1,3% são reagentes em pacientes com hemofilia A e B, respectivamente.

Vale ressaltar que a ausência de informações sobre o estado sorológico e/ou não realização dos testes para hepatite C e HIV (aproximadamente 83%) na população hemofílica brasileira provavelmente deve-se ao fato da não atualização dos dados no Hemovida Web Coagulopatias por parte dos Centros de Tratamento em Hemofilia (CTHs), na maioria dos casos. Embora não se possa excluir a possibilidade da não realização dos testes por deficiência ao acesso laboratorial, ocasionando desconhecimento do registro destas informações relevantes. A Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados chama a atenção na última edição publicada (2015) do *Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil* que esta escassez de informações faz com que dificulte a análise dos resultados destes testes. Pontuam também que várias ações vêm sendo realizadas juntas aos estados, especialmente eventos de sensibilização quanto à importância do registro. Entretanto, o percentual de inexistência de informações ainda é bastante elevado, requerendo um esforço maior dos CTHs no seu preenchimento.

### 2.1.3.3. HEMORRAGIAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A hemorragia intracraniana é o evento mais temido entre as complicações das hemofilias. Considerada uma das principais causas de mortalidade entre os portadores de hemofilia, está associada também à alta morbidade (EYSTER et al., 1978) e tende a ser tardia. Após um intervalo assintomático após o trauma, surge um pequeno sangramento. Inicialmente esse sangramento pode ser bem tolerado, mas a deterioração clínica acontece e as recorrências são frequentes (MYLES; MASSICOTTE; DRAKE, 2001). Infelizmente, o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, quando a hemorragia já é volumosa, causando sinais e sintomas neurológicos muitas vezes irreversíveis (KULKARNI; LUSHER, 1999).

A mortalidade associada à hemorragia intracraniana é estimada em 3 a 7%. Entre 35 e 76% dos sobreviventes tem sequelas neurológicas graves como crises convulsivas, déficit na capacidade intelectual, transtornos de comportamento e alterações na fala (DE TEZANOS PINTO; FERNANDEZ; PEREZ BIANCO, 1992; KULKARNI; LUSHER, 1999).

Para Antunes e colaboradores (2003), a mortalidade por hemorragia intracraniana entre os portadores de hemofilia pode ser bastante reduzida se houver rápida administração de concentrado de fator da coagulação diante de traumas, mesmo quando pouco significativos e uma abordagem multidisciplinar do paciente.

#### 2.1.3.4. DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES DO FATOR DA COAGULAÇÃO

Atualmente a principal complicação associada ao tratamento da hemofilia é o desenvolvimento de inibidores do fator da coagulação. Cerca de 5% a 30% dos pacientes com hemofilia A apresentam esta complicação que está associada ao desenvolvimento de anticorpos da classe IgG (Imunoglobulina Humana). Estes inibidores têm a capacidade de inativar o Fator VIII administrado como tratamento. Na hemofilia B a incidência de inibidores é de cerca de 3%. Clinicamente a presença de inibidores manifesta-se pela falta de resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da frequência dos episódios hemorrágicos. A resposta terapêutica nesse grupo de pacientes nem sempre é satisfatória (AUERSWALD et al., 2004).

Quando acometidos por inibidores, os pacientes passam a não responder adequadamente à infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle, resultando em significativa morbidade. O sangramento no sistema nervoso central é mais comum nessa situação, tornando-se a principal causa de mortalidade (RAGNI et al., 2009). Assim, deve-se avaliar a possibilidade de surgimento de inibidor e proceder à pesquisa laboratorial quando um paciente apresentar sangramento que não responda adequadamente ao tratamento habitual e/ou em face ao aumento da frequência de sangramentos (BRASIL, 2015a).

Os pacientes com hemofilia que desenvolvem inibidores contra os fatores VIII ou IX da coagulação constituem um dos maiores desafios no tratamento desta doença, tanto do ponto de vista médico quanto fármaco-econômico, devido aos altos custos sociais e financeiros relacionados ao controle desta condição (BRASIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA, 2008).

#### 2.1.4. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO HEMATOLÓGICO

Durante algum tempo, se divulgou a falsa crença que a hemofilia era uma doença quase exclusiva da realeza. A história “real” começa em 1853 com Leopoldo, o oitavo filho da rainha Vitória da Inglaterra, que era portador de hemofilia grave e necessitou de cuidados físicos especiais para proteger-lhe das lesões que provocavam hemorragias.

Posteriormente, o casamento das netas da rainha Vitória afetou as famílias reais da Alemanha, Espanha e Rússia. Na Alemanha, Waldemar, bisneto da rainha Vitória, nascido em 1889, já recebeu melhores cuidados e em consequência viveu até os 56 anos de idade. Na Rússia, Aléxis (1904-1918), filho do czar Nicolau II e de Alexandra também neta da rainha Vitória da Inglaterra, era portador de hemofilia. O fato de Aléxis ter sido filho de um dos governantes mais influentes da Europa contribuiu decisivamente para o conhecimento e divulgação da hemofilia. Na Espanha, o rei Alfonso XIII casou-se com Vitória Eugenia, outra das netas da rainha Vitória da Inglaterra e dois de seus filhos eram portadores de hemofilia (INGRAM, 1976).

No final do século XIX e princípios do século XX, devido à presença de hemofílicos em diversas famílias reais da Europa, houve muito interesse no estudo e divulgação do processo de coagulação do sangue. Em 1840 um médico inglês, motivado a estudar a fundo a origem desse problema hemorrágico, transfundiu sangue de homem totalmente hígido em indivíduo que apresentava sangramento. O resultado foi satisfatório, e, a partir de então, até os dias atuais ainda são estudadas formas eficazes de combater a hemorragia. No início do século XX, os trabalhos científicos começaram a descrever os processos de coagulação sanguínea, a patologia, as formas de intervenção e o tratamento da doença (AMABIS; MARTHO, 1994).

A partir de 1957, o tratamento foi substituído por concentrados de FAHs, obtidos a partir da crioprecipitação de plasma de doadores humanos (ALLAIN, 1979). Este período, até a década de 1970 foi reconhecidamente um marco na evolução do tratamento nas hemofilias. Em relação a este fato é interessante citar um estudo epidemiológico retrospectivo sobre hemofilia na Suécia, publicado por LARSON em 1985 (LARSSON, 1985), em que se destacava que a vida média dos pacientes hemofílicos graves, entre os anos de 1831 e 1920, era de apenas 11 anos passando a ser de 58 anos entre 1969 e 1980. Até os anos 1960, para o tratamento das hemorragias só se dispunha de sangue total ou plasma fresco. Mais tarde, no final dos anos 70 e início dos anos 80, os primeiros concentrados comerciais liofilizados possibilitaram fazer intervenções cirúrgicas, profilaxia e autocuidado. Foi na década de 80 que surgiram os estudos sobre processos de inativação viral, o que permitiu um tratamento eficaz e seguro.

Outra modificação importante que ocorreu no manejo dos pacientes hemofílicos foi a obtenção e comercialização da forma recombinante do FVIII humano (rFVIII). O rFVIII é obtido através da engenharia genética de células de mamífero em cultura de forma que estas células passem a produzir o rFVIII e secretá-lo para o meio extracelular, de onde então ele pode ser purificado. O primeiro rFVIII foi produzido pela Baxter, sendo seus primeiros testes clínicos iniciados em 1987 e a seu licenciamento obtido em 1992 (WHITE GC, MCMILLAN CW, KINGDON HS, 1989). A primeira geração desses biofármacos envolvia a utilização de produtos de origem humana ou animal durante o processo de obtenção e formulação do rFVIII, o que conferia um risco teórico de contaminação viral destes produtos, embora este risco fosse percebido como menor do que àquele associado à utilização do FVIII derivado de plasma. A segunda geração de produtos, introduzida no final da década de 1990, não utilizava produtos de origem humana ou animal na formulação, e, a partir da primeira metade dos anos 2000, foram introduzidos os produtos da terceira geração, cujo processo de obtenção e formulação são completamente livres de proteínas de origem humana ou animal (FRANCHINI; LIPPI, 2010). Com a utilização do rFVIII de terceira geração o risco de contaminação viral dos pacientes hemofílicos é praticamente inexistente. Existe uma tendência, principalmente nos países da Europa Ocidental e América do Norte, de se adotar exclusivamente o rFVIII para o tratamento de seus pacientes hemofílicos. Nos Estados Unidos, cerca de 70% do FVIII utilizado é recombinante, sendo que no Canadá e Irlanda, o uso exclusivo da forma recombinante foi adotado como parte das políticas nacionais de Saúde nesses países (MANNUCCI, 2003). O fator IX recombinante (rFIX), assim como o fator rFVIII, pode ser classificado em gerações do produto, de acordo com a presença ou não de componentes de origem biológica em sua composição (BRASIL, 2015a).

Com o incremento das aquisições de concentrado de fatores VIII e IX foi possível iniciar novas modalidades de tratamento em hemofilia, entre as quais se destacam a profilaxia primária e secundária. A terapia de reposição dos FAHs para o tratamento dos pacientes hemofílicos pode ser realizada sob demanda, ou seja, após a ocorrência do episódio hemorrágico, ou de maneira profilática, a qual pode ser subdividida em profilaxia primária ou secundária. O tratamento profilático idealmente tem sido recomendado para os pacientes portadores da hemofilia A severa buscando prevenir as hemartroses, e conseqüentemente a morbidez entre esses pacientes, sendo que o tratamento profilático primário envolve a reposição ininterrupta dos FAHs por longo prazo e previamente ao início do dano articular, em geral antes dos três anos de idade. Já o tratamento profilático secundário envolve os pacientes em idade adulta, e pode ser realizado a curto ou longo prazo, dependendo do risco

potencial de traumas, tendo muitas vezes início após o estabelecimento de artropatias (BRASIL, 2012). O tratamento profilático tem sido adotado principalmente nos países da Europa Ocidental e América do Norte, especialmente na Suécia (KHAIR et al., 2008).

Apesar do advento do tratamento profilático com concentrados dos FAH, vários países ainda não têm acesso nem à reposição dos fatores da coagulação nas crises. O desafio, infelizmente, é o alto custo do regime profilático, interferindo na ausência deste tratamento em diversos países em desenvolvimento, uma vez que a eficácia já foi solidamente demonstrada em uma série de estudos observacionais e experimentais randomizados (AZNAR et al., 2000; MANCO-JOHNSON et al., 2007; RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001; VAN DEN BERG et al., 2002). Em alguns países isso ocorre por falta de conhecimento médico das doenças hemorrágicas, em outros por falta de identificação dos pacientes, em outros ainda por falta de pessoal de saúde especializado em realizar as infusões dos FAH e de prover educação aos pacientes e seus familiares quanto aos cuidados necessários para evitar as hemorragias. Além disso, existe uma completa ausência de políticas de cuidados aos hemofílicos em um grande número de países em desenvolvimento (SRIVASTAVA et al., 1998).

#### 2.1.5. ORTOPEDIA E FISIOTERAPIA NA HEMOFILIA

As hemartroses são as complicações musculoesqueléticas mais frequentes nos pacientes com hemofilia, seguidas pelos hematomas musculares. A sinovite, processo inflamatório da membrana sinovial, e a artropatia hemofílica são consequências deste sangramento intra-articular. Onde não seja possível o tratamento profilático, o tratamento mais favorável deve envolver uma combinação de reposição dos FAH, repouso, crioterapia e reabilitação, supervisionada por especialistas (RIBBANS; GIANGRANDE; BEETON, 1997).

Na hemartrose aguda, além da pronta reposição do FAH, outras medidas devem ser adotadas para controlar a hemorragia e aliviar a dor. A aplicação de gelo local, repouso articular, imobilização parcial e temporária (para evitar a atrofia por desuso) com talas, tipoias e muletas, de acordo com a articulação envolvida, por aproximadamente 72 horas e elevação da articulação acometida. A fisioterapia é uma parte integrante do tratamento destes pacientes. Uma vez que ocorra redução da dor e do edema, o paciente deve substituir a posição antálgica pela posição fisiológica. Isto significa realizar procedimentos para reduzir a flexão e iniciar contrações ativas da musculatura para evitar atrofias musculares e deformidades articulares. O



mesmo tratamento se aplica aos episódios de hematoma muscular com especial cuidado na aplicação de crioterapia que não deve ser realizada nos hematomas com risco de síndrome compartimental. A vasoconstrição provocada pelo gelo pode agravar a compressão vascular (BRASIL, 2011).

Embora poucos estudos estejam disponíveis na literatura quanto à eficácia de medidas reabilitadoras na hemartrose aguda e crônica, o tratamento recomendado na fase aguda das hemartroses são a crioterapia e o uso de órteses estáticas para imobilização temporária das articulações afetadas (BATTISTELLA, 1998a; BUZZARD, 1997; QUEROL et al., 2002). Esses meios terapêuticos auxiliam no alívio das dores e reduzem o stress na cápsula sinovial, permitindo um alívio mais precoce do quadro doloroso. Nas fases subaguda e crônica, pode-se utilizar as correntes eletro-analgésicas, os ultra sons, os exercícios e as órteses funcionais, (BATTISTELLA, 1998b; BUZZARD; HEIM, 1995) com isso melhorando o desempenho dos hemofílicos nas atividades da vida diária e nas atividades profissionais.

A sinovite pode instalar-se após um pequeno número de hemartroses. A membrana sinovial sofre hiperplasia e formação vilosa na superfície, tornando-se hipervascularizada e desenvolvendo um tecido reativo de granulação semelhante a artrite reumatóide, resultando em uma limitação da reabsorção do acúmulo de sangue intra-articular (ROOSENDAAL et al., 1999a). Clinicamente, a sinovite hemofílica se manifesta por aumento de volume da articulação, discreta elevação da temperatura local e consistência mais endurecida do que no sangramento agudo. Pode-se encontrar graus variados de atrofia muscular do músculo adjacente. O objetivo do tratamento da sinovite é impedir sua progressão, evitando a lesão da cartilagem e permitindo uma boa função articular. A fisioterapia atua na tentativa de reduzir o edema e a dor, evitar a perda da amplitude de movimentos, restaurar a força muscular e a propriocepção, e proteger a articulação de outras lesões e sangramentos (BRASIL, 2011).

Nos casos de sinovites sem resposta ao tratamento conservador, realizado com profilaxia secundária e/ou medidas fisioterapêuticas, está indicada a remoção da sinóvia hipertrofiada, denominadas sinovectomias (LLINÁS, 2008). A remoção da membrana sinovial pode ser realizada mediante vários procedimentos ortopédicos: sinovectomia química, radioativa ou cirúrgica, esta podendo ser aberta ou artroscópica. Esses procedimentos estão indicados naqueles pacientes que tenham tido mais de três sangramentos em uma mesma articulação em um período de seis meses e em casos de sinais clínicos e radiológicos de sinovite crônica. O procedimento que envolve a injeção de substâncias dentro da articulação é denominado sinoviortese (BRASIL, 2011).

A sinovectomia química consiste na injeção de substância na cavidade articular, com capacidade de destruir o tecido sinovial hipertrofiado, permitindo assim o aparecimento de um novo tecido menos volumoso. As substâncias usadas são: ácido ósmico, thiotepa, penicilamina-D, oxitetraciclina e rifampicina, sendo esta a mais utilizada. A vantagem da rifampicina é seu baixo custo. Seu inconveniente é a dor na aplicação e frequentemente após, além da necessidade de repetição semanal, em geral 5 a 10 vezes, sendo que todas as vezes há necessidade de aplicação de fatores antes do procedimento (FERNANDEZ-PALAZZI et al., 1996).

A sinovectomia radioativa (radiosinoviotese) consiste na introdução de um radioisótopo ligado a uma partícula carreadora na cavidade articular. Estes radioisótopos se concentram no tecido inflamado e emitem energia gama ou beta. É um procedimento eficaz e requer doses baixas de reposição com concentrado de fator. Além disso, pode ser realizada em nível ambulatorial. O principal cuidado se refere ao uso de substâncias radioativas e aos riscos de manuseio e extravasamento do radiofármaco (BRASIL, 2011). Um estudo realizado no Brasil por Thomas (2009), em um período de quatro anos, foram realizadas sinovectomias radioativas em 190 pacientes hemofílicos. Um dos objetivos da pesquisa era avaliar a segurança deste procedimento. A autora concluiu que das 245 punções articulares realizadas, em nenhuma houve sangramento pós-punção nem lesões cutâneas de radionecrose e pontua a importância que o procedimento seja realizado por profissionais capacitados.

As sinovectomias cirúrgicas podem ser artroscópicas ou abertas. Na sinovectomia artroscópica, grande parte da membrana sinovial pode ser removida por meio de duas ou três incisões de 0,5cm. O tempo de permanência hospitalar e o período de tratamento fisioterapêutico após o procedimento artroscópico são menores quando comparados com os relativos à sinovectomia aberta, sendo esta última menos utilizada atualmente por várias razões: pela possibilidade da não ressecção da totalidade da membrana sinovial, devido à difícil remoção das articulações gravemente comprometidas; cicatriz cirúrgica extensa; perda de amplitude dos movimentos articulares; hospitalização prolongada e consumo de grande quantidade de concentrado de fator (BRASIL, 2011). De fato, diversos estudos apresentaram resultados satisfatórios por meio da sinovectomia artroscópica salientando menor morbidade, menor restrição da mobilidade e menor tempo de internação quando comparado a sinovectomia aberta (TAMURIAN; SPENCER; WOJTYS, 2002; TRIANTAFYLLOU et al., 1992; WIEDEL, 1996).

A perpetuação do ciclo vicioso sinovite crônica - hemartrose, culmina com a artropatia hemofílica. A exposição a mínimas quantidades de sangue é suficiente para causar dano

articular. O objetivo fundamental do tratamento da artropatia hemofílica é evitar novos sangramentos para que não haja uma aceleração do processo destrutivo desta articulação. Esta medida é efetivada mediante a reposição do concentrado de fator deficiente na forma de profilaxia secundária ou terciária, associada a intervenções da equipe de reabilitação que buscam aliviar a dor, manter bom trofismo muscular e boa função articular, possibilitar independência do paciente com ou sem ajuda de órteses, integrar o paciente a uma atividade física e identificar a intervenção cirúrgica para a correção de deformidades (BRASIL, 2011).

A despeito da segurança, efetividade e disponibilidade dos FAHs para o tratamento, os portadores de hemofilia apresentam significativa carga de morbidade, consequência da alta porcentagem de pacientes que desenvolvem artropatias graves e incapacitantes. Mensurações dessa carga de doença podem prover bases para futuras avaliações econômicas de custos e resultados das intervenções na atenção a saúde dessa população (BARR et al., 2002).

Um método consistente para classificar o estado clínico das articulações dos portadores de hemofilia é essencial para avaliar a progressão da artropatia, estabelecer ou modificar protocolos de tratamento e analisar a eficácia de intervenções terapêuticas (FELDMAN et al., 2008). A Federação Mundial de Hemofilia (WFH) disponibiliza em seu site oficial ([www.wfh.org](http://www.wfh.org)), algumas dessas ferramentas desenvolvidas por grupos de especialistas internacionais da área, com o objetivo de proporcionar aos cuidadores e pesquisadores, instrumentos seguros, efetivos e atuais para aplicação na população hemofílica com distúrbios musculoesqueléticos. Dentre eles, destaca-se o *Haemophilia Joint Health Score 2.1* (HJHS). O escore de saúde articular na hemofilia (HJHS) foi desenvolvido em 2006 (HILLIARD et al., 2006) e validado em 2011 (FELDMAN et al., 2011) para avaliar a saúde das articulações ao longo do tempo. Cada articulação recebe uma pontuação numérica a qual pode ser comparada a ela mesma ao longo do tempo para determinar se a articulação está apresentando degeneração. Os pacientes participantes do nosso trabalho foram avaliados através deste instrumento (conforme detalhado na seção de métodos) e tivemos como objetivo, analisar o estado de saúde articular e/ou identificar os níveis de comprometimento musculoesquelético.

## 2.1.6. TERAPIA DE REPOSIÇÃO DOS FAHS

### 2.1.6.1. SOB DEMANDA

O aumento na expectativa de vida dos hemofílicos com o advento e disponibilidade dos FAHs, tornou imperiosa a busca por tratamentos adequados para evitar em especial, os sangramentos articulares, a principal morbidade associada à doença.

As modalidades de tratamento hematológico na hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos FAHs, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático. Essas modalidades de tratamento demandam um alto consumo de FAH, cujas doses se relacionam ao peso corporal do paciente.

No tratamento sob demanda ou episódico, o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. Em um quadro de hemartrose de joelho no adulto com hemofilia A moderada e pesando 50 kg, por exemplo, é necessária a elevação de 30% no fator de coagulação durante três dias consecutivos. O tratamento baseia-se na seguinte fórmula (BRASIL, 2015c):

#### **Hemofilia A:**

Unidades internacionais (UI) de fator VIII = peso (kg)  $\times$   $\Delta$  / 2

#### **Hemofilia B:**

Unidades internacionais (UI) de fator IX = peso (kg)  $\times$   $\Delta$

Onde:  $\Delta$  = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno

Exemplo para o cálculo de reposição:

Paciente com hemofilia A moderada (4% de fator VIII basal), com hemartrose de joelho e peso de 50 kg (elevar o fator VIII a 30% ou 15 UI/kg): UI de fator VIII =  $50 \times (30 - 4) / 2 = 50 \times 13 = 650$  UI

### 2.1.6.2. TRATAMENTO PROFILÁTICO

O tratamento de profilaxia (ou seja, de caráter preventivo), consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados, mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos. É idealmente recomendado para os pacientes portadores da hemofilia A ou B graves, busca prevenir as hemartroses, e conseqüentemente a morbidez entre estes pacientes (MANCO-JOHNSON et al., 2007; VAN DEN BERG; FISCHER, 2003).

A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária, terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração). (QUADRO 1)

**Quadro 1**– Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator

Modalidade de tratamento	Definição
<b>Episódico (sob demanda)</b>	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
<b>Profilaxia contínua</b>	
<b>Profilaxia primária</b>	Reposição regular contínua <sup>•</sup> com início antes de evidências de alteração osteocondral <sup>▲</sup> e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos
<b>Profilaxia secundária</b>	Reposição regular contínua <sup>•</sup> com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral <sup>▲</sup>
<b>Profilaxia terciária</b>	Reposição regular contínua <sup>•</sup> com início após evidência de alteração osteocondral <sup>■</sup>
<b>Profilaxia intermitente</b>	
<b>Periódica ou de curta duração</b>	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado durante períodos inferiores a 45 semanas ao ano

Fonte: (BLANCHETTE et al., 2014; SRIVASTAVA et al., 2013)

- Reposição regular contínua é definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano (85% da intenção de tratar)
- ▲ Determinada por meio de exame físico e/ou testes de imagem
- Determinada por meio de exame físico e radiografia simples da (s) articulações afetada (as)

O tratamento profilático primário envolve a reposição ininterrupta dos FAHs por longo prazo e previamente ao início do dano articular, em geral antes dos três anos de idade. Os pacientes tratados desta forma apresentam um grande potencial de uma vida sem artropatia. A profilaxia primária vem sendo utilizada em países desenvolvidos desde a década de 60 e seus benefícios são bem estabelecidos em estudos consistentes disponíveis na literatura (KREUZ et al., 1998; LEE et al., 1998; LIESNER; KHAIR; HANN, 1996; SCHRAMM; BERGER, 2002; VAN DEN BERG et al., 2006).

A profilaxia secundária começa após duas ou mais hemorragias nas articulações, mas antes do aparecimento da artropatia, evidenciada por exame físico e/ou através de exames de imagem. Entretanto, estes pacientes já podem ter um risco significativo de desenvolver artropatia (KHAWAJI; ASTERMARK; BERNTORP, 2012).

Já a profilaxia terciária pode ter início em qualquer idade e o objetivo é abrandar a progressão da doença articular, diminuir dor e inflamação e manter a mobilidade, especialmente em hemofílicos adultos com doença articular já avançada. Estudos que abordam os benefícios da profilaxia terciária em adultos tornam-se cada vez consideráveis. Ainda que diminuídos, os benefícios desta modalidade preventiva existem (ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994; LÖFQVIST et al., 1997; MANCO-JOHNSON et al., 2013; NILSSON et al., 1992; PERGANTOU et al., 2010).

Diversos autores afirmam que a reposição profilática dos FAH evitam as complicações de curto e longo prazos dos tratamentos, promovendo a total integração do hemofílico à sociedade (KREUZ et al., 1998; LEE et al., 1998; MOLHO et al., 2000).

Em um ensaio clínico randomizado e multicêntrico realizado por Manco-Johnson et. al., demonstrou o benefício da profilaxia quando comparada ao tratamento em demanda na prevenção da artropatia hemofílica. Algumas das conclusões do estudo foram que 93% dos pacientes em profilaxia apresentavam exames de ressonância magnética das articulações normais aos 6 anos de idade, versus apenas 55% dos pacientes incluídos no grupo tratado em demanda (MANCO-JOHNSON et al., 2007).

Apesar dos benefícios claramente evidenciados da profilaxia em relação à terapia sob demanda, apenas 56% dos pacientes diagnosticados com hemofilia grave recebem terapia profilática nos EUA. Fatores como idade, ausência de sintomas, cobertura por diferentes seguros de saúde e custo são possíveis fatores de influência na decisão terapêutica.(CHAUGULE; HAY; YOUNG, 2015).

Em um estudo controlado e randomizado que comparou os resultados clínicos da modalidade sob demanda versus tratamento de reposição de fator profilático, foi observado que o custo médio da unidade de FVIIIr é de US \$ 1, resultando um gasto próximo de US \$ 300.000 por ano para uma criança de 50 kg (MANCO-JOHNSON et al., 2007). Uma proporção significativa de pacientes americanos optam por reduzir ou suprimir a profilaxia durante a sua transição da infância para a adolescência e idade adulta (FRANCHINI; MANNUCCI, 2012). Cerca de um terço dos adultos que receberam o tratamento profilático na infância, optaram em alterar para o tratamento sob demanda (VAN DIJK et al., 2005).

Uma pesquisa publicada em 2010, realizada em 71 dos 126 centros de tratamento dos EUA para a hemofilia A e hemofilia B, informou que apenas 33% dos adultos hemofílicos e com idade superior a 25 anos estavam em profilaxia primária. A mesma pesquisa informou que a adesão dos pacientes ao tratamento é menor na faixa etária 18-24 anos (64% de adesão), seguido de 25-44 anos faixa etária (65% de adesão) (ZAPPA et al.,

2012). Como constatado em outros estudos, as razões prováveis para estes dados se devem principalmente a maior independência que estes pacientes atingem com a idade adulta (FISCHER, 2012), além da redução dos benefícios clínicos percebidos pelo paciente associado à profilaxia, à medida que envelhecem (VALENTINO, 2009).

Para o tratamento profilático na hemofilia, a modalidade proposta por países desenvolvidos como Canadá por exemplo (BERNTORP et al., 1995) foi a de doses escalonadas, que tem como base iniciar com uma dose semanal, que pode ser escalonada a uma, duas ou três doses semanais na dependência da ocorrência de hemorragias com a dose atual. Este esquema leva em conta a variabilidade individual do padrão hemorrágico e, conseqüentemente, reduz os gastos com o uso desnecessário de concentrado de FAH (BRASIL, 2014).

O tratamento com doses escalonadas preconiza três estágios de escalonamento: Estágio A: Dose inicial 50 UI/kg do concentrado do fator deficiente uma vez por semana. A dose deverá ser arredondada (para mais ou para menos) para o valor mais próximo daquele disponível nos frascos; Estágio B: Na vigência de uso do concentrado do fator deficiente na dose de 50 UI/kg uma vez por semana (estágio A) e ocorrendo uma ou mais das três modalidades de sangramento descritas no Quadro 2, a dose deve ser aumentada para 30 UI/kg duas vezes por semana (com intervalo mínimo de dois dias entre as doses) e Estágio C: Na vigência de uso do fator deficiente na dose de 30 UI/kg 2 vezes por semana (estágio B) e ocorrendo uma ou mais das três modalidades de sangramento descritas no Quadro 3, a dose deve ser aumentada para 25 UI/kg três vezes por semana em dias alternados. Se o sangramento persistir, recomenda-se aumentar 05 UI por Kg, sem alterar a frequência, isto é, mantendo a infusão três vezes por semana. A Tabela 1 resume o esquema em doses escalonadas.

**Quadro 2 - Esquema de profilaxia primária com dose escalonada.**

<b>Estágio</b>	<b>Dose e frequência das infusões de concentrado do fator deficiente</b>
<b>Estágio A</b>	50 UI por Kg, uma vez por semana
<b>Estágio B</b>	30 UI por Kg, duas vezes por semana
<b>Estágio C</b>	25 UI por Kg, três vezes por semana, em dias alternados (aumentar 5 UI por Kg se houver persistência do sangramento)

Conforme descrito no Quadro 3, a frequência e a dose semanal do concentrado de fator deficiente deverão ser modificadas quando ocorrer uma ou mais das seguintes situações:

**Quadro 3 - Critérios de escalonamento.**

A dose deverá ser escalonada cada vez que ocorrer uma ou mais das situações:

- (i) Após 2 hemartroses na mesma articulação dentro de 3 meses consecutivos ou;
- (ii) Após 3 hemartroses em qualquer articulação em qualquer período de tempo ou;
- (iii) Após 3 sangramentos dentro de 3 meses consecutivos.

(BRASIL, 2014).

Em um estudo longitudinal, Fischer et al (2013a) compararam a modalidade de profilaxia com dose intermediária da Holanda (2.100 UI / kg por ano) com o sueco que adota maior dose no regime de profilaxia (4000 UI / kg por ano). O número de hemorragias nas articulações nos últimos cinco anos nos grupos, eram 2 por ano vs 0,5 por ano, respectivamente. O protocolo sueco apresentou resultados clínicos superiores e a diferença entre os 2 grupos deve se tornar maior com o tempo, concluíram os autores. No entanto, mesmo o protocolo sueco em altas doses, com apenas um sangramento articular a cada dois anos, não impediu a instalação da artropatia. Entretanto, em outro estudo que acompanhou durante 25 anos, 30 pacientes suecos, os autores constataram que o início em tenra idade da profilaxia, apresentou resultados satisfatórios, praticamente eliminando os episódios de hemartroses e preservando a articulação em um estado de saúde aceitável, porém, não normal (MANCO-JOHNSON et al., 2007).

Existem poucos estudos referentes aos efeitos do tratamento profilático em pacientes hemofílicos adultos que já apresentam a artropatia instalada. Em um estudo prospectivo randomizado que comparou o efeito da profilaxia em adultos com pacientes adolescentes que realizaram o tratamento sob demanda, encontrou em média, 54,5 total de sangramentos por ano em doentes tratados sob demanda, em comparação a uma média de zero sangramentos no grupo profilático (MANCO-JOHNSON et al., 2013).

Uma pesquisa recente na Europa examinou o uso da profilaxia em pessoas com idade entre 20 a 35 anos com hemofilia grave e artropatia instalada. Os autores encontraram uma correlação inversa entre tempo de profilaxia e ocorrência de hemorragias graves, presença de articulações alvo e tempo fora do trabalho. Os pacientes da Suécia, que passaram



o período mais longo em tratamento profilático, tiveram as articulações mais bem preservadas e melhor qualidade de vida (NOONE; O'MAHONY; PRIHODOVA, 2011).

Uma avaliação transversal do estado articular em pacientes com hemofilia A grave e tratados com profilaxia iniciadas em idades diferentes vs terapia sob demanda, demonstrou efeitos protetores da profilaxia. Todos os grupos de profilaxia tiveram melhores resultados nos escores articulares e de ressonância magnética, comparado aos grupos sob demanda. Os tornozelos foram as articulações mais afetadas (OLDENBURG et al., 2015). Estes resultados também indicam que adultos com artropatia já instalada também se beneficiam com o regime de tratamento profilático em termos de número de hemorragias, presença de articulações alvo, mobilidade e tempo fora do trabalho. No entanto, estudos de acompanhamento de longo prazo são necessários para substanciar esses efeitos.

#### 2.1.7. A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO HEMOTERÁPICO NO BRASIL

O processo de industrialização ocorrido no Brasil nos anos 1960 e a consequente urbanização acarretaram a concentração de grande contingente de pessoas nas cidades de maior porte. As modificações no panorama industrial e no sistema de transportes contribuíram como fatores determinantes para o aumento do número de acidentes de trabalho e de trânsito com consequente aumento na demanda de produtos derivados de sangue (FERREIRA et al., 2014). Isso impulsionou uma classe crescente de doadores de sangue que eram remunerados através de bancos de sangue privados. Estes “doadores”, na sua maioria, eram provenientes de populações marginalizadas dos grandes centros urbanos brasileiros, que buscavam com este procedimento, melhorar seu baixo poder aquisitivo. A especulação com o sangue e a comercialização de hemoderivados contaminados levou o governo brasileiro a aprovar as Diretrizes Básicas do Programa Nacional do Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue) em abril de 1980. O objetivo era organizar a rede de instituições responsáveis pelo suprimento e distribuição de sangue e derivados, adotar de forma sistemática a doação voluntária de sangue e disciplinar a industrialização de hemoderivados (BRASIL, 1980).

O Pró-Sangue representou a primeira ação direta e coordenada para o setor de hemoterapia por parte do governo, implantando hemocentros nas capitais estaduais. Esses hemocentros, considerados unidades de referência, atuavam no controle, processamento e distribuição do sangue para uma determinada região, além de funcionarem como local de

treinamento de pessoal, pesquisa e tratamento das doenças ligadas ao sangue (SANTOS et al., 2007).

Em 1988, a Constituição Federal em seu artigo 199, proibiu toda forma de comercialização do sangue ou dos seus derivados. Esta medida foi o resultado de uma campanha liderada por dois irmãos, ambos com hemofilia, o sociólogo Herbert de Souza, conhecido como Betinho e o cartunista e escritor mineiro, Henrique de Souza, conhecido como Henfil, ambos infectados pelo vírus da AIDS através da infusão de crioprecipitado. A campanha tentou mobilizar a sociedade com o lema "Salvar o sangue do povo brasileiro", quando, na ocasião, 60% dos pacientes hemofílicos brasileiros foram infectados pela AIDS e HCV (FERREIRA et al., 2014).

Na década de 1990, quando o registro nacional e a rede laboratorial foram consolidados por meio do Programa de Atenção a Pessoas com Hemofilia (PAPH) e outros distúrbios hemorrágicos hereditários, o Sistema Único de Saúde (SUS) passa a ser responsável pela assistência de pacientes com hemofilia e começa importar concentrados de FAHs para o tratamento numa razão de 10.000 unidades internacionais (UI) de FAH por portador de hemofilia por ano (FERREIRA et al., 2014). A Federação Mundial de Hemofilia preconiza 40.000 UI de fator VIII por portador de hemofilia A por ano para se manter níveis moderados de tratamento (WFH, 1998).

As principais atividades do PAPH incluem a aquisição de concentrados de FVIII e IX e sua distribuição para a os 183 Centros de Tratamento em Hemofilia (CTH) em todo o país (BRASIL, 2015b). Em cada estado, um hemocentro coordenador foi designado para receber, estocar e distribuir os concentrados de fator para os centros de tratamento. Nesses locais, os pacientes passaram a receber o medicamento gratuitamente, mesmo se atendidos em serviços privados de saúde (FONTES et al., 2003).

Em 2001, as importações dos FAHs pelo MS chegaram a 30.000 UI por paciente registrado (ANTUNES, 2002). Considerando o subsistente risco de transmissão de doenças infecciosas e a disponibilidade de hemoderivados industrializados, o uso de crioprecipitado foi banido como tratamento da hemofilia em 2002 no país (BRASIL, 2002).

Na atualidade, o MS é o órgão federal responsável pelo Programa Nacional de Atenção às Pessoas com Hemofilia e outras Doenças Hemorrágicas Hereditárias no Brasil. Esse programa, inserido no Plano Plurianual do Governo Federal – PPA 2008–2011, e vinculado ao Programa de Segurança Transfusional e Qualidade do Sangue e Hemoderivados, possui uma ação orçamentária e financeira destinada à atenção aos pacientes portadores de coagulopatias hereditárias (BRASIL, 2008a). Entre suas atribuições estão a formulação de

políticas públicas, além da responsabilidade pela aquisição centralizada dos medicamentos hemoderivados (BRASIL, 2009).

A eficiência do tratamento do episódio hemorrágico em pacientes com hemofilia depende da reposição imediata do fator deficiente, o que abrevia o sangramento e a extensão do dano tissular. A reposição imediata, por conseguinte, depende da pronta identificação da hemorragia pelo paciente e do acesso ao concentrado de fator. Além disso, sabe-se que a terapia de reposição empregada no início do sangramento reduz a quantidade necessária de fator para o controle do quadro hemorrágico (BRASIL, 2015a).

O Programa de Dose Domiciliar Urgência (DDU) foi implementado no Brasil em 1999 com o objetivo de oferecer aos pacientes com hemofilia, FAHs para tratamento sob demanda de uso domiciliar. Essa terapia tem como princípio a rapidez da infusão do fator deficiente em casos de hemartroses, que proporcionará alívio da dor, redução da artropatia hemofílica e humanização da assistência (BRASIL, 2008b). Este programa seleciona e treina pacientes ou seus cuidadores, para que possam administrar em domicílio, a infusão de uma dose predeterminada de concentrado de FAH imediatamente no início dos sintomas, podendo assim, protelar por algumas horas, a visita ao hemocentro (ANTUNES, 2002). Em 2007, o Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias deteve um orçamento de 200 milhões de reais, destinados à tratamentos sob demanda e para o tratamento com DDU (BRASIL, 2008a). No entanto, em 2008, uma grave crise no fornecimento dos concentrados de FAHs resultou em suspensão temporária do programa de DDU em 63% dos hemocentros nacionais (FERREIRA et al., 2014).

Com uma disponibilidade limitada de concentrado de FVIII e IX, o tratamento das hemofilias no Brasil restringia-se até 2011 ao formato sob demanda, fazendo com que os pacientes se deslocassem de suas casas para o hemocentro mais próximo, em cada episódio (VILLAÇA et.al., 2001). Considerando-se as dimensões territoriais do Brasil, esta viagem poderia ser de centenas de quilômetros, muitas vezes em estradas não pavimentadas ou através de transporte fluvial.

O Sistema Único de Saúde (SUS) fornecia, em 2010, majoritariamente os FAHs derivados de plasma (pFVIII ou pFIX) para o tratamento de aproximadamente 10.000 hemofílicos cadastrados, o que correspondeu a aproximadamente 250.000.000 unidades internacionais (UI) de FVIII (BRASIL, 2013). Estima-se que o FVIII importado em 2010 demandou cerca de 87.500.000 dólares e foi destinado principalmente ao tratamento emergencial dos pacientes (HEMOBRÁS, 2012).

Razões políticas, sociais e econômicas fundamentaram, ao longo do tempo, a criação da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) em 2004. Trata-se de uma estatal vinculada ao Ministério da Saúde destinada a qualificar e fracionar o plasma brasileiro. Ao todo, foram planejados 17 prédios, distribuídos em 48 mil metros quadrados de área construída, em um terreno de 25 hectares localizado no Polo Farmacoquímico do Estado, de onde será uma das empresas âncoras. As obras civis tinham previsão de conclusão em 2016, porém, não foram concluídas até o momento. O funcionamento operacional está projetado para ter início em 2018. No entanto, desde dezembro de 2011, uma importante parte da unidade, o prédio B01, que contempla uma câmara fria a  $-35^{\circ}\text{C}$  está em funcionamento (EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA, 2013). Lá ocorre a recepção, triagem e armazenamento dos plasmas advindos dos serviços de hemoterapia de todo o país, posteriormente enviados para um laboratório francês - um parceiro de transferência de tecnologia. Na França, o plasma é processado e os produtos sanguíneos são vendidos de volta para o Brasil (FERREIRA et al., 2014).

Temendo uma nova crise no abastecimento dos FAHs em 2011, a comunidade hemofílica (através da Federação Brasileira de Hemofilia e com apoio da Federação Mundial de Hemofilia) e a Hemobrás solicitaram ao Governo Federal, reconsiderar as taxas de importação. A suspensão temporária de 6 meses de isenção de alíquotas do imposto de importação dos FAHs gerou uma economia de R\$ 13 milhões e um novo modelo de contrato para a importação de produtos derivados de sangue foi aprovado, permitindo um aumento de 65% nas compras de produtos. Este aumento da disponibilidade dos FAHs, resultou em um incremento de 1,43 UI/habitante (UI/hab.), para 3,7 IU per capita em 2012, foi um marco no tratamento da hemofilia A no Brasil (BRASIL, 2015b).

No sentido de avançar na ampliação do acesso aos medicamentos mais modernos e eficazes na assistência prestada aos pacientes hemofílicos, em 14 de maio de 2013 o MS em parceria com a Hemobrás assinam um contrato que possibilita à estatal repassar o fator VIII recombinante ao SUS. Trata-se do que há de mais avançado na indústria farmacêutica para uso das pessoas com hemofilia A. A transferência de tecnologia do medicamento tem sido feita mediante contrato entre a Hemobrás e uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) com a Baxter International (indústria farmacêutica multinacional, que criou o primeiro FVIII produzido geneticamente em 1992, na Califórnia), destinada à produção, no Brasil do rFVIII. O processo de aquisição de *expertise* iniciou em 2013 e terá duração de dez anos (FRANCHINI; LIPPI, 2010).

Ao término do processo de transferência de tecnologia, a Hemobrás produzirá o fator VIII recombinante em sua fábrica. Hoje, apenas três indústrias no mundo fabricam este medicamento. O processo de transferência da Baxter para a Hemobrás será dividido em cinco etapas e englobará: a) capacitação de corpo técnico da estatal brasileira nas fábricas da multinacional localizadas nos Estados Unidos e na Suíça; b) início da transferência de tecnologia com o fornecimento do produto; c) rotulagem e acondicionamento secundário e terciário do produto no Brasil, pela Hemobrás; d) envase asséptico, liofilização e controle de qualidade do produto na Hemobrás e e) produção integral no Brasil (EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA, 2013).

Em 2014, com o tratamento profilático instituído no Brasil desde 2011, o país atingiu a meta definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 3,0 unidades internacionais (UI) estimada pela Federação Mundial de Hemofilia para o consumo de hemoderivados *per capita*. Isso significa que o País ampliou a assistência e mais pacientes portadores de hemofilia estão tendo acesso a medicamentos na rede pública de saúde, como o Fator VIII plasmático, o Fator VIII Recombinante e o Fator IX. No ano de 2015, o Ministério da Saúde investiu quase três vezes mais que o total gasto em 2008, passando de R\$ 234 milhões para cerca de R\$ 880 milhões (BRASIL, 2015d).

#### 2.1.8. O TRATAMENTO PROFILÁTICO NO BRASIL

No Brasil, a instituição da profilaxia primária, recomendada a pacientes hemofílicos graves até 2 anos de idade, se deu pelo Ministério da Saúde (MS) em dezembro de 2011 com a otimização nas aquisições de medicamentos pró-coagulantes, o que possibilitou alcance de novas perspectivas no tratamento da hemofilia, propiciando cuidado para além do tratamento de urgências e oferecendo ao paciente a prevenção ou atraso do desenvolvimento da artropatia hemofílica. A modalidade proposta foi a de doses escalonadas (semelhante ao protocolo utilizado no Canadá), que tem como base iniciar com uma dose semanal, que pode ser escalonada a 2 ou 3 doses semanais na dependência da ocorrência de hemorragias com a dose atual. Este esquema leva em conta a variabilidade individual do padrão hemorrágico e, conseqüentemente, reduz os gastos com o concentrado de FAH (BRASIL, 2012). O protocolo brasileiro de profilaxia primária foi construído pelo Comitê de Assessoramento Técnico (CAT) em Coagulopatias do MS e aprovado pela Comissão de Incorporação Tecnológica (CONITEC) do MS, também em 2011 (BRASIL, 2014).

Meses mais tarde, em setembro de 2012, o Ministério da Saúde ampliou o tratamento profilático da hemofilia grave para meninos maiores de 3 anos de idade e adultos, a chamada profilaxia secundária. A implantação da profilaxia secundária se deu no sentido de avançar nas políticas públicas nacionais relativas ao tratamento das hemofilias, adequando o tratamento da doença às práticas internacionais com valor científico e diante da condição satisfatória de manutenção de estoques e da segurança do fornecimento de hemoderivados sem precedentes na história do Programa de Coagulopatias do MS (BRASIL, 2012).

A profilaxia secundária não recupera a funcionalidade de articulações já afetadas pela artropatia hemofílica, mas reduz o número de eventos hemorrágicos e previne sequelas em outras articulações, com conseqüente melhora na qualidade de vida dos pacientes. Este tratamento pode ter indicação para administração dos FAHs de forma intermitente por tempo determinado, em geral de 3 a 12 meses, para tratamento de sangramentos frequentes e complicações e é indicado a todos os pacientes com hemofilia, independente do grau de gravidade. Já o tratamento longa duração é administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo (> 45 semanas por ano), iniciado após duas ou mais hemartroses ou após os 2 anos de idade e é indicado especialmente para pacientes com hemofilia grave (BRASIL, 2012).

O protocolo brasileiro de profilaxias primária e secundária indica o uso do concentrado de FVIII ou FIX para hemofilia A ou B, respectivamente, devendo, sempre que possível, ser administrado pela manhã. O tratamento é realizado com doses escalonadas e preconiza três estágios: Estágio A: 50 UI por kg, uma vez por semana; Estágio B: 30 UI por kg, duas vezes semana ou Estágio C: 25 UI por kg, três vezes por semana, em dias alternados. Os pacientes incluídos no programa de profilaxia são elegíveis pelo médico responsável do Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH), através de critérios clínicos bem estabelecidos e o número de doses, bem como a periodicidade semanal deve ser avaliado individualmente levando-se em consideração, dentre outros aspectos, a gravidade da hemofilia, a gravidade dos sangramentos, local onde o paciente reside e disponibilidade do paciente ou familiar comparecer ao CTH. No entanto, para garantir a eficácia do tratamento, é importante que o paciente seja avaliado periodicamente para otimização do tratamento (BRASIL, 2015a).

Os pacientes incluídos no protocolo são submetidos à avaliação médica, musculoesquelética, psicossocial e a de enfermagem, devendo, para inclusão, obter aprovação minimamente do profissional médico e de enfermagem. Na ausência da equipe completa, o profissional médico e de enfermagem ficarão responsáveis pelas avaliações dos demais profissionais.

Recomenda-se avaliação musculoesquelética antes da inclusão e, pelo menos a cada 12 meses durante todo o tratamento. Esta deverá ser realizada idealmente por fisioterapeuta ou fisiatra ou, na ausência destes, por profissional médico treinado.

Conforme definido pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), os CTHs se responsabilizam pela inclusão e adesão dos pacientes ao protocolo e pela inclusão dos dados do paciente no Sistema Hemovida Web Coagulopatias (BARCA et al., 2010).

#### 2.1.9. O PROGRAMA DE DOSE DOMICILIAR (DD)

Tendo-se como meta a descentralização do cuidado aos pacientes com coagulopatias hereditárias e estímulo ao tratamento domiciliar, é desejável que haja um crescimento nas categorias de dispensação de profilaxia e doses domiciliares, em prol do tratamento hospitalar e ambulatorial (BRASIL, 2015b).

Para instituição do tratamento domiciliar é fundamental o estímulo ao treinamento para autoinfusão, e/ou treinamento dos familiares ou pessoas relacionadas ao paciente que possam auxiliar na aplicação do concentrado de fator. A CGSH refere como imprescindível para todos os pacientes que fazem parte dos programas de tratamento domiciliar fornecer diários ou planilhas de infusão, onde o paciente deverá fazer as anotações referentes aos episódios hemorrágicos e administração de concentrado de fator. Essas planilhas devem ser retornadas ao CTH para nova liberação de doses e registro apropriado.

Segundo o MS, a liberação das doses domiciliares deve levar em conta as seguintes premissas (BRASIL, 2015a):

- a) Avaliação do fenótipo clínico de cada paciente, ou seja, a frequência de sangramentos que o paciente apresenta;
- b) A distância entre o CTH e o domicílio do paciente, acesso ao transporte para o deslocamento, bem como à rotina de trabalho do paciente ou familiar, a fim de não prejudicar o seu desempenho laboral;
- c) Se o paciente/cuidador foi devidamente treinado para participação no programa de DD. Pontos importantes são: capacidade de reconhecer um episódio hemorrágico, gravidade dos sangramentos e acesso aos requisitos básicos para administração de medicamento intravenoso (condições assépticas, habilidade para aplicação endovenosa, condições e compreensão sobre armazenamento e preparo do medicamento). Caso o

paciente/cuidador não tenha habilidade para administração do fator, esta poderá ser realizada pela Unidade Básica de Saúde (UBS) mais próxima, mediante orientações específicas;

d) Nos casos de hemorragia grave, sempre que possível deve-se realizar a administração do fator elevando-se a 100% da atividade coagulante e imediatamente procurar Serviço Médico de Urgência;

e) A vinculação do paciente a um CTH é indispensável, devendo o paciente ter acompanhamento hematológico especializado e periódico, de acordo com recomendações do Ministério da Saúde, independentemente da liberação da DD;

f) A liberação de doses domiciliares subsequentes deverá ser feita mediante prestação de contas das doses utilizadas, por meio de planilha ou diário adotado por cada serviço, contemplando os dados como, número de frascos utilizados e quantidades infundidas (em UI), motivo, data, lote. O adequado descarte do material perfuro cortante, assim como o dos frascos utilizados, deverá seguir normas de manejo de resíduos vigente, preferencialmente, devem ser retornados ao CTH. As informações deverão alimentar o sistema Hemovida Web Coagulopatias, sendo os pacientes/cuidadores e centros de tratamento de hemofilia os responsáveis pela correta prestação de contas;

g) Estar de acordo com as regras estabelecidas pelo Programa e não apresentar reação alérgica ao medicamento;

h) Seguir as recomendações vigentes nos manuais relacionados à hemofilia do Ministério da Saúde e no Manual de Dose .

A recomendação do MS (BRASIL, 2015a) para liberação das doses domiciliares pelos CTHs é de 9 a 12 doses domiciliares, sendo que cada dose de concentrado de FVIII é de 15 UI/kg a 20 UI/kg para pacientes portadores de hemofilia A grave. Para a hemofilia B grave é recomendada a liberação de 4 a 6 doses domiciliares, sendo que cada dose de concentrado de FIX é de 30 UI/kg a 40 UI/kg.

Em casos de tratamento da hemartrose em domicílio, o paciente deve ser orientado a elevar o nível de fator deficiente de 30% a 50%, associado ao repouso, por 3 dias consecutivos. Se não houver melhorar procurar o CTH para avaliação. Caso a dose profilática coincida com a dose de um dia de tratamento, a dose profilática deve ser omitida (BRASIL, 2015a).

Observações a serem seguidas pelo CTH:

a) A liberação do medicamento deve ser registrada com data de entrega, nome do produto, quantidade e número do lote;



b) É necessário o registro do retorno dos frascos utilizados, para permitir um perfeito controle da utilização do medicamento, garantindo a avaliação da eficácia do tratamento domiciliar;

c) O paciente deve ser devidamente orientado para registrar cada aplicação e trazer a anotação ao serviço, especificando data, produto, lote, local da hemorragia e ocasionais intercorrências da infusão (p. ex., reações alérgicas). A participação de cada paciente deve ser reavaliada periodicamente pela equipe multiprofissional e, caso necessário, realizar o retreinamento e reeducação.

d) O programa de DD deve ser implantado em todos os CTH do país, seguindo os princípios da igualdade e equidade do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2015a).

Atualmente, no país, 120 serviços de hemoterapia ligados à rede pública de saúde prestam cuidados em regime ambulatorial para pacientes com hemofilia. Desse total, 52 (43,3%) são distribuídos em apenas três estados, com 27 em Minas Gerais, 14 em São Paulo, e 11 no Rio Grande do Sul. No entanto, em nove dos 27 estados brasileiros, a atenção permanece restrita à um único CTH, localizado na capital do estado (FERREIRA et al., 2014).

De acordo com as informações da pesquisa sobre o perfil das coagulopatias no Brasil no ano de 2013, a proporção de pacientes com hemofilias A e B que participam do Programa de DD correspondem a 44,2% e 38,3%, respectivamente. Se observado o percentual do ano de 2012, houve incremento na participação da dose domiciliar de 4,86% e 4,60% para hemofilia A e B, respectivamente (BRASIL, 2015b).

No caso da hemofilia A, os estados que apresentam adesão ao programa de DD superior a 60% são: Distrito Federal (DF), Goiás (GO), Alagoas (AL), Rio Grande do Sul (RS) e Santa Catarina (SC). Entre as UFs, com adesão inferior a 20%, destacam-se Mato Grosso do Sul (MS), Amapá (AP) e Rondônia (RO). Não existe nenhuma informação a respeito da adesão à dose domiciliar em Sergipe. No caso da hemofilia B, as UFs que apresentam adesão ao programa superior a 60% são Distrito Federal (DF), Goiás (GO), Alagoas (AL), Piauí (PI) e Acre (AC). A única UF com adesão inferior a 20% foi Mato Grosso do Sul (MS). Quando se avaliam as frequências e os percentuais de concentrado dos FAHs distribuídos por categoria de dispensação, nota-se uma variedade da frequência de uso por UF. Tal variação provavelmente reflete diferenças nas condições socioeconômicas dos pacientes, além de diferentes situações de logística e infraestrutura dos CTHs nas diversas UFs (BRASIL, 2015b).

Comparando as frequências e os percentuais de concentrado de fator VIII e IX distribuídos por categoria de dispensação, observamos que no ano de 2013, a maior utilização ocorreu na categoria de DD e correspondeu a 37,38% com relação à dispensação do fator VIII. A segunda maior categoria foi a dispensação destinada à profilaxia secundária com 31,22%. O tratamento ambulatorial ocupou a terceira posição na categoria de dispensação e correspondeu a 16,35% de todas as infusões. O Tratamento Hospitalar correspondeu a 4,39% das dispensações em 2013. Observa-se que do ano de 2012 para o ano de 2013 houve uma mudança nas categorias de dispensação com manutenção da Dose Domiciliar como a principal categoria. Entretanto, a segunda categoria, em 2013, passa a ser a Profilaxia Secundária em lugar do Tratamento ambulatorial. Esta variação se deve, principalmente, à meta proposta pela CGSH de descentralização do cuidado aos pacientes com coagulopatias hereditárias. Com relação ao fator IX, a maior utilização também ocorreu na categoria de DD, correspondendo a 31,29% e segunda maior categoria de dispensação refere-se à profilaxia secundária, com 27,55%. O tratamento ambulatorial ocupou a terceira posição na categoria de dispensação e correspondeu a 26,76% (BRASIL, 2015b).

## 2.2. ADESÃO À TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

### 2.2.1. CONCEITOS E MEDIDAS DO COMPORTAMENTO

O conceito de adesão ao tratamento medicamentoso varia entre diversos autores. Há diferentes concepções referentes ao papel do paciente e do profissional no processo de indicação da terapia.

Na literatura internacional, os autores utilizam a palavra “*compliance*”, com o significado de “obediência participativa e ativa do pacientes à prescrição médica”, entendendo que a prescrição não é restrita aos medicamentos, mas agrega cuidados recomendados pela equipe multiprofissional (GUSMÃO e MION JR., 2006). Embora, outros termos como “*adherence*” ou “*concordance*”, pela similaridade de significado, também sejam empregados, a palavra *compliance* ainda é predominante, apesar de sua conotação autoritária e negativa (VAN DER WAL, 2006). Por outro lado, Osterberg e Blaschke (2005) descrevem que a palavra “*adherence*” é a preferida pela equipe de saúde, uma vez que “*compliance*”

sugere que o paciente segue as ordens médicas passivamente e, dessa forma, o tratamento não estaria baseado em uma aliança terapêutica ou contrato estabelecido entre médico e paciente.

Diante destes conceitos, o envolvimento harmonioso entre paciente, família e profissionais da saúde revela-se um elemento fundamental na busca pela participação do indivíduo hemofílico em seu tratamento. O termo *adesão* se destina ao não julgamento, a uma declaração de fato e não de culpa atribuída ao paciente, ao prescritor ou ao tratamento. Não é o mesmo que concordância, ao contrário, envolve a escolha do consumidor e representa o tratamento estabelecido entre o paciente e o profissional em comum acordo (HAYNES et al., 2008). O conceito se propõe a capturar mudanças dinâmicas e complexas exigidas pelo aparecimento de muitos intervenientes ao longo do tempo, visando à manutenção da saúde em pessoas com doenças crônicas (WHO, 2003).

Neste estudo, considera-se que adesão ao medicamento, ou seja, a adesão ao uso dos FAHs de forma profilática, é a medida em que os pacientes seguem as instruções para o tratamento prescrito (HAYNES et al., 2008) ou, de forma mais específica, se sua percepção com relação à prática profilática, condiz com a orientação médica. Partindo desta premissa, a adesão é então mensurada levando-se em consideração um determinado período de tempo e é descrita como um valor percentual do uso das doses (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

A abordagem farmacológica tem um peso importante no tratamento da maioria das doenças crônicas. Assim, a adesão ao uso dos medicamentos passa a ser um aspecto fundamental no manejo clínico desses pacientes. Por outro lado, a falta de adesão, ou mais especificamente, a “não adesão” pode ser definida como o seguimento incorreto das orientações de saúde no uso dos medicamentos (GAGNÉ; GODIN, 2005).

A não adesão à medicação tem sido definida como tendo utilizado menos de 80% das doses prescritas pelo profissional da saúde (SIMPSON et al., 2006). Em uma recente meta-análise sobre a adesão à medicação nas doenças crônicas (insuficiência cardíaca, HIV, diabetes, hipertensão arterial), mostrou que a adesão elevada (75-90% ) foi associada com diminuição da mortalidade (NIEUWLAAT et al., 2014). No entanto, os autores pontuam que a “não adesão” também inclui tomar doses em excesso, e está associada ao aumento do risco de problemas de saúde, eventos clínicos adversos, mortalidade e prejudicam parte do investimento público ou privado.

Portanto, melhorar a adesão ao tratamento profilático na hemofilia é um ponto crucial para o sucesso do tratamento (MCCARTHY et al., 2015). É demonstrado na literatura que pacientes hemofílicos com melhores níveis de adesão estão associados com menores escores de dor crônica, melhor saúde articular e funcionalidade e menor necessidade de

cirurgias ortopédicas (MCLAUGHLIN et al., 2014; NIJDAM; FISCHER, 2014). Além disso, o uso adequado do tratamento prescrito é essencial para melhorar relação custo-eficácia deste dispendioso tratamento a um custo médio de € 0,83 (FISCHER et al., 2013b).

Os termos utilizados para definir a adesão refletem a compreensão sobre o papel dos pacientes no processo. A interpretação do papel do paciente no seu tratamento reflete na forma como é discutido o comportamento relativo à adesão, o qual compreende desde os valores e crenças em relação à saúde, à doença e ao tratamento, até a identificação de não adesão como um comportamento “desviante” e “irracional”. Nesse sentido, a não adesão é associada à falta de compreensão dos pacientes ou de seus responsáveis, sobre a importância do tratamento, à baixa escolaridade ou à simples desobediência às “ordens médicas” (LEITE e VASCONCELLOS, 2003).

Isso remete à problemática do tratamento profilático na hemofilia. Embora este tratamento seja reconhecidamente responsável pela diminuição da mortalidade, morbidade e qualidade de vida do paciente hemofílico, o tratamento profilático requer grande demanda assistencial e tem um grande impacto na vida destes pacientes (LLEWELLYN et al., 2003a; SCHRIJVERS et al., 2013).

Com um número crescente da disponibilidade de tratamentos autoadministrados, a necessidade de intervenções eficazes para melhorar a adesão é cada vez mais evidente. Nos últimos anos, estudos que investigam as barreiras multifatoriais que influenciam a adesão à medicação têm aumentado e são considerados relevantes, especialmente aos destinados à pacientes com doenças crônicas.

Considera-se que a decisão de tomar ou não os medicamentos é um método empírico-racional que os pacientes usam para expressarem as suas tentativas de lidar com a doença, uma vez que reflete aquilo que o indivíduo sabe e pensa sobre a doença. Diante disso, mostra-se importante, para melhorar a adesão, que os profissionais de saúde reconheçam e não subestimem a capacidade de tomada de decisão dos pacientes, tentem compreender as suas crenças e se disponham a colaborar com eles na adoção de terapêuticas apropriadas à sua condição. Ainda é preciso que os pacientes tornem mais explícitas as suas necessidades e expectativas, bem como as suas crenças relacionadas à doença e ao tratamento e as decisões que daí elaboram (KLEIN; GONÇALVES, 2005).

Com a finalidade de garantir uma estratégia que permita avaliar a adesão à terapia medicamentosa, diferentes métodos foram propostos nos últimos anos. No entanto, não existe um método considerado “padrão-ouro”. Por esta razão recomenda-se que os profissionais

reconheçam as vantagens, limitações e aplicabilidade dos métodos disponíveis (OBRELI-NETO et al., 2011) e que se adaptem aos objetivos clínicos e de pesquisa pretendidos.

A adesão ao tratamento pode ser avaliada de formas direta e indireta. Na forma direta, a avaliação da adesão é realizada pelas medidas séricas do medicamento ou traçador, e na indireta, é feita por meio da dispensação, contagem de medicamentos, questionários e resposta clínica aos fármacos (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012).

Os métodos diretos eliminam a interferência do relato do paciente na avaliação da adesão à farmacoterapia, porém apresentam custo elevado. Os métodos indiretos são de baixo custo e de fácil aplicação, porém o resultado pode ser influenciado pelo paciente (OBRELI-NETO et al., 2011).

Dentre os métodos indiretos, destaca-se a aplicação de questionários estruturados (OBRELI-NETO et al., 2011). Os questionários estruturados baseiam-se em questões diretas que verificam a atitude da pessoa diante do uso de medicamentos e correlacionam esta atitude com o comportamento de adesão (MÁRQUEZ CONTRERAS, 2008).

Os questionários de autorrelato se destacam pela facilidade de aplicação, baixo custo e disponibilidade para a prática clínica (GODIN; GAGNÉ; NACCACHE, 2003; MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986). Além disso, podem fornecer *feedback* em tempo real sobre o comportamento e os possíveis motivos para a baixa adesão, incluindo fatores sociais, situacionais e comportamentais que o afetam. Embora os instrumentos de autorrelato possam estar sujeitos ao viés de memória, à superestimação da adesão e à elicitação de respostas socialmente aceitáveis, existem esforços destinados a aumentar a validade e confiabilidade destes métodos em populações diferentes, facilitando a adoção e uso dessas ferramentas na prática clínica (AJZEN, 1991; MORISKY et al., 2008).

Godin et al. (2003), em seu estudo sobre a adesão aos antiretrovirais no contexto da síndrome da imunodeficiência adquirida, alertam para três problemas principais relacionados aos questionários de autorrelato disponíveis para avaliação da adesão: falta de definição operativa adequada do comportamento (adesão ou não adesão); falha na aplicação de técnicas rigorosas de medida para reduzir erros de memória, o efeito da desejabilidade social, ou outros vieses; e, finalmente, omissão da descrição das propriedades psicométricas do instrumento junto à população-alvo. Neste sentido, a abordagem ampliada do nosso estudo em ter o entrevistado como um informante sobre sua percepção com relação à prática do uso dos FAHs de forma profilática, bem como as causas para a não adesão com relação aos “outros hemofílicos”, permitiria identificar razões menos socialmente aceitáveis, complementando aquelas elucidadas no autorrelato.

### 2.2.2. A ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO NA HEMOFILIA

O tratamento profilático em pacientes com hemofilia grave tem sido adotado desde a década de 1960 em países desenvolvidos (AHLBERG, 1965). A profilaxia primária, iniciada em tenra idade destaca-se como sendo o tratamento “padrão-ouro” recomendado pela OMS e FWH, com base em benefícios que incluem o atraso ou a prevenção da artropatia hemofílica, principal morbidade, caracterizada por perda da mobilidade articular, contraturas em flexão e atrofia muscular, podendo precocemente levar à invalidez (ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994; SCHRAMM, 1993).

As profilaxias secundária e terciária, destinadas às crianças maiores de 3 anos de idade e adultos com a artropatia já instalada, também apresentam benefícios, embora menores comparados à profilaxia primária, em relação à prevenção de sequelas (FISCHER et al., 2002b; KREUZ et al., 1998; OLDENBURG; BRACKMANN, 2014). No entanto, apresentam benefícios comparados à modalidade sob demanda, em relação à diminuição da dor, ao números de hemartroses/ano, à interferências na qualidade de vida e diminuição de faltas laborais e/ou escolares (BRACKMANN et al., 1992).

A literatura aponta o tratamento profilático na hemofilia como sendo o principal recurso para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida para os pacientes hemofílicos. No entanto, este tratamento preventivo não é implementado em muitos países. A América Latina é apontada com vários países que não apresentam padrões ideais de gestão e assistência aos portadores de hemofilia. Em um estudo realizado por especialistas em 2013, apontou esta deficiência. A América Latina apresenta 75-90% de casos com hemofilia A e 10-25% correspondem à hemofilia B (MIJARES; DE SÁNCHEZ, 2015). Na proporção de 26-55% dos casos são diagnosticadas na forma grave, e uma elevada porcentagem apresentam artropatia. A gestão e assistência dos CTHs variam por país e apenas 50-60% oferecem políticas públicas de cobertura ao tratamento e na proporção de 85-95% dos casos dispõem da reposição dos FAHs somente na modalidade sob demanda e de 5 a 15% dos pacientes hemofílicos recebem o tratamento profilático, sendo a maioria deles nas formas secundárias e terciárias. Os autores apontam a necessidade imperiosa de ações para esta região e recomendam a realização de estudos prospectivos com análises de custo-efetividade do tratamento.

No Brasil, o SUS garante a disponibilidade dos FAHs para o tratamento profilático primário desde 2011 e para a profilaxia secundária desde 2012. Este período representa um marco na assistência aos pacientes hemofílicos no nosso país, equiparando-o

com países desenvolvidos em relação à possibilidade em oferecer o tratamento preconizado e adotado nestes países.

Embora os benefícios da profilaxia na hemofilia sejam evidentes, o tratamento é intensivo e exige dedicação ao longo da vida para prevenir o sangramento e manter a saúde (SCHRIJVERS et al., 2013). A terapia de reposição profilática consiste em aplicações endovenosas de 2 a 4 vezes por semana do fator coagulante deficiente (FISCHER et al., 2002b; NILSSON et al., 1992). Para este tratamento, os pais e/ou os pacientes recebem treinamento no CTH de origem e aprendem a técnica de infusão para a realização do tratamento em domicílio (RABINER; TELFER, 1970). A auto-infusão melhorou significativamente a qualidade de vida e a autonomia em pacientes com hemofilia grave (BERNTORP et al., 1995).

No entanto, a adesão ao tratamento profilático é um fator crucial para a eficácia da profilaxia na hemofilia e apresentam, de modo geral, níveis baixos (de 44% a 87%.) e inconsistentes na literatura (DE MOERLOOSE et al., 2008; HO et al., 2014; SCHRIJVERS et al., 2015; VAN DEN BERG et al., 2006). A interrupção ou a aplicação dos FAHs com doses e/ou periodicidade inadequadas, tendem a expor o paciente a riscos eminentes de sangramentos no Sistema Nervoso Central, com conseqüente risco de morte e as hemartroses são mais frequentes e dolorosas, diminuindo a proteção à saúde e a qualidade de vida.

O tratamento profilático na hemofilia diminuiu mortalidade, morbidade e melhorou a qualidade de vida, mas também criou novos desafios, que variam de acordo com a idade do paciente (LLEWELLYN et al., 2003b; SCHRIJVERS et al., 2013). Três aspectos deste tratamento o fazem exigente e intensivo: 1) o fato de necessitar de auto infusão; 2) a meia-vida da medicação é curta e dura cerca de 12 horas, exigindo maior número de aplicações; e, 3) o tratamento é contínuo ao longo da vida. Em um estudo longitudinal, foi observado que adultos jovens hemofílicos que descontinuaram temporariamente ou romperam a profilaxia, desenvolveram a artropatia após 10 anos de acompanhamento, comparados a pacientes que deram segmento ao tratamento (NIJDAM; FISCHER, 2014).

Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos em 2012 informou que um terço de todos os médicos que tratam hemofilia não prescrevem a profilaxia devido a preocupações sobre a adesão dos pacientes (THORNBURG et al., 2012). Na Europa a questão da adesão também interfere na conduta médica e é uma das razões para manter o paciente em tratamento na modalidade sob demanda. Outros estudos também identificaram altos percentuais de baixa adesão com taxas que variaram de 41 a 76% de pacientes adultos não aderentes (DU TREIL;

RICE; LEISSINGER, 2007; HACKER; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; LINDVALL et al., 2006).

Em 2008, pesquisadores investigaram a adesão à profilaxia em 30 pacientes hemofílicos em seis países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido), resultando em 180 pacientes (DE MOERLOOSE et al., 2008). O estudo qualitativo consistiu em entrevistas individuais com pacientes de diferentes idades, projetada para revelar questões de percepção, padrões psicológicos e estruturas subjacentes ao comportamento dos pacientes. As principais razões para a não-adesão (25%), identificadas neste estudo, incluíram: a redução, oscilação ou o desaparecimento dos sintomas (38%); esquecimento por parte do paciente (36%); falta de tempo (30%) e a inconveniência do tratamento como a periodicidade de punções venosas (30%). Percepções dos pacientes de que eles são mais experientes e bem informados do que os profissionais dos centros de tratamento e preocupações sobre os efeitos adversos do tratamento também foram relatos. Embora neste estudo, os níveis de adesão pareçam elevados, os autores não descartaram um grau de viés de seleção entre os pacientes que responderam ao questionário, pontuando a ausência de uma combinação de auto-relato e medidas objetivas, conforme recomendado pela OMS para avaliar níveis de adesão (GERAGHTY et al., 2006).

Em um estudo retrospectivo observacional, publicado em 2014 e realizado entre outubro de 2006 a setembro de 2011 em Vancouver, no Canadá, 207 indivíduos hemofílicos, adultos e em regime profilático foram selecionados para avaliar níveis de adesão ao tratamento profilático, correlacionando-os com o tempo de tratamento (HO et al., 2014). Observou-se que a adesão ao tratamento é extremamente variável para a grande maioria das pessoas e que pacientes mais jovens são menos aderentes a regimes profiláticos. Os autores sugerem que estudos prospectivos adicionais sejam desenvolvidos para identificar maneiras de melhorar a adesão.

Em um estudo abrangente, realizado em 147 centros de tratamento em hemofilia no mundo, incluindo Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e Austrália, a adesão foi classificada de acordo com a idade (GERAGHTY et al., 2006). Crianças menores de 12 anos de idade apresentaram níveis mais elevados de adesão, acima de 90%, em mais de 59% dos pacientes. Esta taxa caiu durante a adolescência (13-18 anos) para 13% e durante o início da idade adulta (19-28 anos) para apenas 6%, subindo ligeiramente para 13% em pacientes com mais de 28 anos para 17%.

Em 2015, um estudo transversal, avaliou 78 pacientes entre 6 e 20 anos de 14 centros espanhóis de tratamento da hemofilia (GARCÍA-DASÍ et al., 2015). Ao contrário da



maioria dos estudos, foi observado boa adesão, com taxas superiores a 50%. No entanto, os autores sugerem novas pesquisas que investiguem se adesão à profilaxia permanece durante a vida adulta e enfatizam a importância de se desenvolver estratégias de apoio emocional aos pacientes, incentivar gradualmente a aceitação de sua condição crônica, melhorar a compreensão da doença e finalmente manter um bom relacionamento da família com a equipe de saúde.

A primeira Revisão Sistemática da literatura sobre determinantes da adesão em hemofilia foi publicada em 2013 (SCHRIJVERS et al., 2013). Os autores identificaram que a experiência de sintomas, o bom relacionamento com os centros de tratamento e a crença na necessidade de tratamento como os motivadores mais importantes para uma elevada adesão. Ausência ou raridade de sintomas foi identificado como as razões mais importantes para a não-adesão. Além disso, a adesão foi menor com o aumento da idade. Em suma, os pesquisadores concluíram que a não-adesão à terapia profilática em doentes com hemofilia é um problema complexo e que há uma falta de estudos bem realizados nesta área. A consciência dos profissionais de saúde sobre as barreiras e os fatores motivadores que influenciam a adesão à terapia de reposição profilática a longo prazo são cruciais, segundo os autores, para promover tal regime. Do ponto de vista de pesquisa, pontuam quanto à necessidade de pesquisas futuras com foco maior em amostra representativa de pacientes aderentes e não aderentes. Também apontaram a necessidade de elucidar informações aportadas pelos pacientes, ao invés de apenas usar perguntas pré-estabelecidas a partir da perspectiva dos profissionais de saúde.

Schrijvers et al. (2015), realizaram um recente estudo em dois grandes centros de tratamento da hemofilia na Holanda. 21 pacientes com idade  $\geq 18$  anos, participaram da pesquisa com abordagens qualitativas sobre a adesão ao tratamento profilático. O objetivo do estudo foi investigar a percepção e crenças do paciente com relação ao processo de adesão ao tratamento profilático. Os autores identificaram que as percepções individuais são afetadas por diferentes fatores, como a gravidade da doença e o conhecimento percebido sobre ela. O “medo” da gravidade dos sintomas e a compreensão/planejamento da profilaxia influenciou no comportamento à adesão. Em conclusão, pontuaram a importância em identificar individualmente as possíveis barreiras à adesão, sendo este o primeiro passo para a concepção de uma possível intervenção. Por fim, salientam esta ser a primeira pesquisa publicada com abordagem teórica qualitativa na Holanda e sugerem futuras pesquisas que investiguem a adesão segundo a perspectiva individual do paciente, através de metodologias fundamentadas que abordem a compreensão das experiências sobre a adesão à profilaxia.

De acordo com o levantamento bibliográfico internacional, reconhece-se então que o envolvimento do paciente na tomada de decisão à opção ao tratamento profilático na hemofilia representa um fator determinante sobre o curso terapêutico e pode aumentar a adesão. Neste sentido, e, considerando os diversos aspectos inerentes à complexidade deste tratamento, a implementação recente da profilaxia a longo prazo no Brasil, bem como a escassez de estudos sobre a adesão à este tratamento em países em desenvolvimento, mensurar a adesão e identificar fatores que corroborem para a não adesão ao tratamento profilático torna-se fundamental.

Para nosso conhecimento, esta é a primeira pesquisa sobre adesão ao tratamento profilático na hemofilia a ter utilizado perguntas sobre a percepção dos entrevistados não apenas autorreferidas mas também sobre “outros hemofílicos em geral” enquanto estratégia metodológica. Essa abordagem tem o potencial de ampliar as possibilidades de respostas dos pacientes através da redução da interferência de fatores como o medo de reprovação social na medida em que o paciente não estaria falando de si mesmo, mas do que ele pensa dos outros. Outras pesquisas demonstraram que essa estratégia pode, por exemplo, contribuir para a identificação de fatores relacionados a determinados comportamentos (IANNOTTI; BUSH, 1992; MCLENNAN, 2001).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar a adesão ao tratamento profilático e identificar barreiras para tal comportamento em um conjunto de pacientes hemofílicos em dois hemocentros do centro-oeste paulista.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a percepção dos pacientes entrevistados quanto à sua própria adesão ao tratamento profilático e quanto à adesão dos outros hemofílicos em geral.
- Descrever uma medida objetiva da adesão dos pacientes em uso de tratamento profilático.
- Comparar o relato dos entrevistados sobre a orientação médica recebida quanto ao uso de FAH para profilaxia e para o tratamento de hemorragias eventuais com a prescrição médica existente.
- Analisar as barreiras para a adesão ao tratamento profilático baseadas no autorrelato dos entrevistados e na sua percepção sobre a prática dos outros hemofílicos em geral.
- Analisar a correlação entre medidas subjetivas (autorrelato e quanto aos outros hemofílicos em geral) e objetivas de adesão ao tratamento profilático.
- Analisar a correlação entre medidas subjetivas e objetivas de adesão e o estado de saúde articular dos pacientes.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, de delineamento transversal conduzido entre agosto de 2015 e janeiro de 2016.

### 4.2. LOCAIS DA PESQUISA

- Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), o qual é referência para a população de 102 municípios da região centro-oeste do estado de São Paulo.
- Hemocentro de Botucatu (FMB-UNESP): é referência para 31 municípios da região centro-oeste do estado de São Paulo.

### 4.3. POPULAÇÃO

Todos os pacientes hemofílicos cadastrados no Hemocentro da FAMEMA e no Hemocentro da FMB-UNESP, em uso de terapia profilática primária, secundária ou terciária, foram convidados a participar do estudo.

Atualmente são cadastrados no hemocentro da FAMEMA 99 hemofílicos, 21 dos quais encontram-se em tratamento profilático para a coagulopatia. Já no Hemocentro da FMB-UNESP, são cadastrados 39 hemofílicos, dos quais 10 encontram-se em tratamento profilático.

Em função da raridade da doença bem como do pequeno número de pacientes disponíveis em ambos os locais de pesquisa, optamos por convidar todos os pacientes elegíveis a participar desta pesquisa ao invés de trabalhar com amostras.

#### 4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ser portador de hemofilia A ou B, estar em tratamento profilático primário ou secundário, ser cadastrado e estar em acompanhamento clínico no Hemocentro da FAMEMA ou no Hemocentro da FMB-UNESP.

- Concordar com a participação no estudo, mediante o preenchimento voluntário do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (APÊNDICE C)

#### 4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes que não sejam capazes de responder ao questionário da pesquisa ou que não possuam representantes capazes (ex. pacientes portadores de doença mental grave).

#### 4.4. PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

A entrevista para coleta de dados foi realizada com o paciente ou com seu representante dependendo de quem era o responsável primário pela aplicação dos FAH ao paciente.

##### 4.4.1. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

O formulário de coleta de dados da pesquisa encontra-se disponível no Apêndice A.

A caracterização do perfil sociodemográfico dos pacientes foi realizada através de entrevista direta e englobou as seguintes informações: data de nascimento, etnia, cidade de origem, atividade profissional/ocupação do paciente, escolaridade do entrevistado, se o paciente recebe auxílio doença pelo sistema de seguridade social e com quem o paciente reside. Calculou-se também a distância em km entre a cidade de residência dos pacientes e a cidade de seu hemocentro de referencia por meio do Google Maps ([www.maps.google.com](http://www.maps.google.com)).

Os dados relativos ao perfil clínico dos pacientes foram obtidos em sua maior parte através da revisão de prontuário e em menor medida através da entrevista direta. Os seguintes dados foram obtidos através dos prontuários: tipo de hemofilia (A ou B), gravidade da hemofilia (classificada em grave, moderada e leve, conforme descrito na seção de revisão de literatura); presença de inibidor, valor e data do resultado do título do inibidor; ocorrência de infecção por vírus do HIV ou das hepatites B e C, bem como de diagnóstico de AIDS; uso de cateter implantado (ex. Port-a-cath); presença de outras comorbidades e dados relativos à

prescrição de FAH, incluindo tipo de profilaxia (primária ou secundária), padrão prescrição de FAH para profilaxia (dose e frequência) e para o tratamento de hemorragias intercorrentes (dose e frequência). Informações sobre o uso de órteses e sobre o histórico de procedimentos ortopédicos (ex. sinovectomia e artroplastia) foram obtidas através de entrevista direta. A seção seguinte descreve os procedimentos utilizados para avaliação musculoesquelética dos pacientes.

#### 4.4.2. AVALIAÇÃO DA SAÚDE ARTICULAR DOS PACIENTES

A avaliação clínica da saúde articular foi feita pela pesquisadora principal, através da aplicação do *Haemophilia Joint Health Score (HJHS)* (FISCHER; DE KLEIJN, 2013). Trata-se de uma ferramenta de avaliação ortopédica, aplicada preferencialmente por fisioterapeutas, com exploração clínica das três principais articulações acometidas pela artropatia hemofílica (joelhos, tornozelos e cotovelos) e recentemente traduzida e adaptada transculturalmente à língua Portuguesa no Brasil. Para a aplicação do instrumento, a pesquisadora principal fez contato via e-mail com o grupo de pesquisadores responsáveis pela criação do HJHS (<http://www.ipsg.ca>) no Canadá, o *International Prophylaxis Study Group (IPSG)*, tendo obtido a autorização de uso desse instrumento (ANEXO 2).

O escore de saúde articular na hemofilia (HJHS) foi desenvolvido em 2006 (HILLIARD et al., 2006) e validado em 2011 (FELDMAN et al., 2011) para avaliar a saúde das articulações ao longo do tempo. Cada articulação recebe uma pontuação numérica a qual pode ser comparada a ela mesma ao longo do tempo para determinar o grau de acometimento articular e sua evolução. Em nosso trabalho utilizamos a versão 2.1 desse instrumento.

Os itens avaliados pelo HJHS para cada articulação correspondem à presença de edema, duração do edema, ocorrência de atrofia muscular, grau de alinhamento axial, presença de crepitação ao movimento, perda da capacidade de flexão ou de extensão, instabilidade e dor articular, força, e marcha.

O HJHS é considerado atualmente a ferramenta validada de avaliação da saúde articular em hemofilia mais sensível e completa para detectar sinais sutis de lesões articulares. É adequada para monitorar a evolução do estado da articulação ao longo do tempo e para avaliar a eficácia dos regimes de tratamento (NIJDAM et al., 2016b).

Embora o HJHS tenha sido concebido principalmente com foco sobre crianças com hemofilia de 4 a 18 anos, existem estudos recentes que apontam excelente validade e

confiabilidade para a população adulta (FISCHER; DE KLEIJN, 2013; KHAWAJI; ASTERMARK; BERNTORP, 2012; NIJDAM et al., 2016b).

A planilha com o resumo da pontuação do HJHS encontra-se em Anexo 1. Os dados para cada item avaliado são pontuados em uma escala categórica ordinal. Cada uma das seis articulações (joelhos, tornozelos e cotovelos) apresentam pontuação máxima de 20-26 por articulação. O escore global de marcha é avaliado separadamente e a pontuação das habilidades varia de 0 a 4 pontos. A variação das pontuações das articulações e da marcha juntas, variam de 0 a 148 (FISCHER et al., 2016). Pontuações maiores refletem pior saúde articular.

Vale ressaltar que este instrumento foi projetado especialmente para detectar discretas alterações articulares e tem o principal propósito de monitoramento a longo prazo da saúde das articulações dos hemofílicos (HILLIARD et al., 2006). O HJHS nos fornece informações importantes para a avaliação da eficácia da profilaxia através da minuciosa avaliação musculoesquelética.

A aplicação do HJHS a todos os pacientes deste estudo foi realizada pela pesquisadora principal em ambos os hemocentros.

#### 4.4.3. ENTREVISTA SEMI ESTRUTURADA SOBRE A PERCEPÇÃO DA ADESÃO AUTORREFERIDA E RELACIONADA AOS OUTROS HEMOFÍLICOS EM GERAL

A entrevista sobre a prática da profilaxia era introduzida com o seguinte discurso, que pretendia deixar os pacientes mais à vontade durante suas respostas e diminuir qualquer percepção de que estariam sendo julgados:

*“Gostaríamos de conversar com você sobre como tem sido a prática do tratamento profilático no seu dia a dia. É um tratamento novo, e para nós assistentes, é muito importante acompanhá-los nesta nova rotina. A intenção é de auxiliá-los em possíveis dificuldades. Considere que não existem respostas certas ou erradas, estamos apenas interessados em sua opinião sobre este assunto.”*

A entrevista sobre a percepção da adesão à profilaxia se deu com base na terceira seção do formulário de coleta de dados dessa pesquisa (Apêndice A), a qual foi organizada em 4 blocos de questões. O primeiro bloco diz respeito à compreensão do entrevistado sobre

sua prescrição médica de FAH para profilaxia e tratamento de hemorragias. O segundo bloco procura obter o seguinte conjunto de informações relativas ao último período de retirada de FAH no hemocentro de referencia: percepção do número de dias em que o paciente deixou de aplicar FAH para profilaxia; ocorrência e localização de sangramentos; número de Doses Domiciliares de Urgência (DDU) de FAH utilizadas para tratar hemorragias e a frequência com que doses originalmente destinadas à profilaxia haviam sido utilizadas para tratar sangramentos. O terceiro bloco de perguntas destinava-se à uma autoavaliação do paciente quanto à sua adesão ao tratamento profilático prescrito e sobre as barreiras percebidas para a adesão ao tratamento. A autoavaliação da adesão se deu por meio de uma escala Likert de 5 pontos com as seguintes opções: *muito boa, boa, regular, ruim e muito ruim*. Em seguida perguntava-se ao paciente sobre os motivos que já o levaram a não utilizar alguma dose de FAH prescrita para profilaxia. Essa questão era feita de forma aberta, sem uma lista de opções pré-estabelecidas e primeiramente deixava-se que o entrevistado levantasse tantos motivos quanto desejasse e posteriormente perguntava-se se haveriam ainda outros motivos além daqueles ditos inicialmente até que o paciente respondesse que não se lembrava de nenhum outro motivo. O quarto e último bloco de questões abordava a percepção dos entrevistados sobre a adesão à profilaxia pelos outros hemofílicos em geral. Isso se dava pela repetição das questões do bloco anterior, todavia com foco sobre os outros hemofílicos. Nesse último bloco, também havia ainda uma questão sobre quantas aplicações de FAH os entrevistados acreditavam que outros hemofílicos em uso de esquema profilático semelhante ao seu, deixavam de usar ao longo de um mês. Finalmente havia uma última questão sobre a frequência em que os entrevistados acreditavam que os outros hemofílicos em geral usavam doses destinadas à profilaxia para o tratamento de sangramentos.

A entrevista foi realizada no momento em que o paciente e/ou seu representante comparecia ao hemocentro para devolução dos frascos vazios de FAHs utilizados no último período e para a retirada dos frascos de FAH previstos para o próximo período. Quando da chegada do paciente a equipe de dispensação dos FAHs comunicava a presença do paciente à pesquisadora, que então procedia ao convite para participação no estudo. A entrevista no Hemocentro da FAMEMA foi aplicado pela pesquisadora principal e no Hemocentro de FMB-UNESP pela enfermeira responsável pela assistência aos hemofílicos, a qual havia sido previamente treinada pela pesquisadora principal.



#### 4.4.4. MEDIDA OBJETIVA DO USO DOS FAHs PARA PROFILAXIA PELOS PACIENTES

Primeiramente, cabe esclarecer que a forma atual de operacionalização da dispensação de frascos de FAH por ambos os hemocentros estudados se dá mediante a devolução dos frascos retirados na ocasião anterior, indicando que os mesmos foram utilizados. Para o cálculo da medida objetiva de adesão ao tratamento profilático foram utilizadas os seguintes dados:

- a) Período de tempo em dias compreendido entre a última retirada de FAH pelos pacientes no hemocentro e a data da entrevista. Essa informação foi obtida do formulário da entrevista e da planilha de dispensação de FAH gerenciada pela enfermeira responsável.
- b) A informação sobre a ocorrência de episódios hemorrágicos no período de tempo acima, conforme registrado no formulário da entrevista.
- c) A prescrição médica constante em prontuário relativa à profilaxia e ao tratamento de hemorragias, especificando número de unidades e periodicidade de uso.
- d) O número total de unidades de FAH utilizadas no período, conforme determinado pelo número de frascos de FAH devolvidos ao hemocentro pelo paciente na data da entrevista.

Com base nessas informações contidas nos itens a, b e c acima foi calculado o total de unidades de FAH previstas para uso naquele período de acordo com a prescrição médica e levando em consideração o relato da ocorrência de hemorragia.

Como as prescrições médicas para a infusão de FAH para a profilaxia se davam em esquemas de diferentes dias na semana e não possuíamos informação sobre o dia da semana exato em que um eventual episódio hemorrágico havia ocorrido no período da avaliação, precisamos levar esse fato em conta quando do cálculo do total de unidades de FAH previstas para o período de acordo com a prescrição e já incorporando o número de unidades necessário para tratar um episódio hemorrágico.

Por exemplo, para um paciente com uma prescrição de profilaxia de 1000U 3 vezes por semana (ex. 2a-, 4a- e 6a-feira) e que não houvesse relatado nenhum sangramento no período de 28 dias entre a última retirada de frascos de FAH e a data da entrevista /

devolução dos frascos, o cálculo do número de unidades de FAH previstas para esse período obedeceria a seguinte fórmula:

$$U_{\text{prev}} = (t / 7) \times U_{\text{prof}} \times F_{\text{prof}} \quad (\text{F1})$$

Onde:

$U_{\text{prev}}$  corresponde ao número de unidades previstas para o período

$t$  corresponde ao N° de dias do período em avaliação

$U_{\text{prof}}$  corresponde ao N° de Unidades prescritas para profilaxia )

$F_{\text{prof}}$  corresponde à frequência de aplicações prescritas por semana para profilaxia

Ou seja, para o paciente do exemplo acima, seriam previstas  $(28/7) \times (1000) \times (3) = 12000$  unidades no período de 28 dias em avaliação.

Caso esse mesmo paciente houvesse relatado um episódio de sangramento dentro desse período de 28 dias e sua prescrição para o tratamento de sangramentos fosse de 750U por 3 dias consecutivos, o paciente deveria deixar de administrar uma das doses de profilaxia de 1000U e aplicar uma dose de 750U em um dos dias em que inevitavelmente o tratamento do sangramento coincidiria com a dose prevista para a profilaxia. Nesse caso a fórmula para o cálculo do número de unidades previstas para o período de acordo com a prescrição médica seria:

$$U_{\text{prevCS3}} = U_{\text{prev}} + N_{\text{sang}} \times [(U_{\text{sang}} \times D_{\text{sang}}) - (U_{\text{prof}} - U_{\text{sang}})] \quad (\text{F2})$$

Onde:

$U_{\text{prevCS3}}$  corresponde ao número de unidades previstas para o período na vigência de relato de sangramento para pacientes com frequência semanal de profilaxia superior a 2 dias por semana.

$U_{\text{prev}}$  corresponde ao número de unidades previstas para o período conforme descrito em F1

$N_{\text{sang}}$  corresponde ao número de sangramentos relatados no período

$U_{\text{sang}}$  corresponde ao N° de Unidades prescritas para tratamento de sangramentos

$D_{\text{sang}}$  corresponde ao número de dias consecutivos prescritos para tratar sangramento e cujo padrão é de 3 dias.

$U_{\text{prof}}$  corresponde ao N° de Unidades prescritas para profilaxia )

Portanto para o paciente do exemplo acima, com um episódio de sangramento dentro de 28 dias, o número de unidades previstas para consumo nesse período de acordo com a prescrição de profilaxia e de tratamento de hemorragias seria de:  $12000 + [(750 \times 3) - (1000 - 750)] = 1400$ .

Por outro lado, para um paciente cuja frequência semanal prescrita para profilaxia seja de 2 dias, por exemplo às 2<sup>as</sup>- e 5<sup>as</sup>-feiras, a ocorrência de um sangramento na 5<sup>a</sup>-feira após a aplicação da dose profilática ou na 6<sup>a</sup>-feira em qualquer horário, não interferirá com as doses de profilaxia, pois as doses para tratamento da hemorragia seriam aplicadas por três dias consecutivos (6a-feira, sábado e domingo) sem interferir com os dias dedicados à profilaxia (2<sup>as</sup>- e 5<sup>as</sup>-feiras). Por outro lado, caso o sangramento ocorra nos demais dias da semana, necessariamente haveria interferência do tratamento do sangramento com o esquema da profilaxia, pois invariavelmente uma das doses para tratar o sangramento coincidiria com um dos dias da profilaxia e seria, portanto, aplicada apenas a dose prescrita para tratar o sangramento, a qual costuma diferir da dose da profilaxia. Portanto, para pacientes cuja frequência semanal prescrita para a profilaxia é de apenas 2 dias, há dois cenários possíveis para o cálculo do número de unidades previstas para o período levando-se em conta a ocorrência de um sangramento. Para sangramentos que ocorram nos 5 dias da semana em que haverá interferência com o esquema de profilaxia, a fórmula para o cálculo do número de unidades previstas é idêntica à fórmula F2 descrita anteriormente. Para o segundo cenário, i.e., sangramentos que ocorram em um dos dois dias em que não haveria interferência com o esquema de profilaxia utilizamos a seguinte fórmula:

$$U_{\text{prevCS2a}} = U_{\text{prev}} + N_{\text{sang}} \times (U_{\text{sang}} \times D_{\text{sang}}) \quad (\text{F3})$$

Onde:

$U_{\text{prevCS2a}}$  corresponde ao número de unidades previstas para o período na vigência de relato de sangramento para pacientes com frequência semanal de profilaxia igual a 2 dias para o cenário que não prevê interferência com a profilaxia.

$U_{\text{prev}}$  corresponde ao número de unidades previstas para o período conforme descrito em F1

$N_{\text{sang}}$  corresponde ao número de sangramentos relatados no período

$U_{\text{sang}}$  corresponde ao N° de Unidades prescritas para tratamento de sangramentos

$D_{\text{sang}}$  corresponde ao número de dias consecutivos prescritos para tratar sangramento e cujo padrão é de 3 dias.

Como não tivemos acesso aos diários de infusão dos pacientes, por não ser rigorosamente preenchido pelos pacientes, não foi possível definir para os pacientes com prescrição de profilaxia 2 vezes por semana em que dia o sangramento ocorreu. Por isso, para o cálculo do número de unidades previstas para o período de estudo levando em conta a ocorrência de sangramentos, para esse grupo de pacientes, calculamos uma média ponderada entre os números de unidades previstas para os dois cenários descritos anteriormente, de acordo com a seguinte fórmula:

$$U_{\text{prevCS2}} = [(5 \times U_{\text{prevCS3}}) + (2 \times U_{\text{prevCS2a}})] / 7 \quad (\text{F4})$$

Portanto, calculou-se caso a caso o número de unidades de FAH previsto para o período em estudo utilizando as fórmulas descritas acima. Uma vez dispondo dessa estimativa, procedeu-se ao cálculo da proporção de unidades não aplicadas mensuradas de forma objetiva utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Total de unidades de FAH previstas para o período de acordo}}{\text{Total de unidades utilizadas pelo paciente no período}} \quad (\text{F5})$$

Além disso, os dados relativos à proporção de unidades não aplicadas descritas acima foram também subclassificados em 3 categorias de adesão da seguinte forma e em acordo com a proposta de Schrijvers (2015):

- **Aderentes:** menos de 15% das unidades prescritas não foram aplicadas.
- **Aderentes subótimos:** De 15 a 25% das unidades prescritas não foram aplicadas.
- **Não aderentes:** Mais de 25% das unidades prescritas não foram aplicadas.

É importante notar que aplicamos a mesma classificação de 3 categorias de adesão descrita acima para classificar a percepção da proporção de doses não aplicadas pelos entrevistados de acordo com o autorrelato, bem como essa mesma proporção imputada pelos entrevistados aos outros hemofílicos em geral.

#### 4.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados sociodemográficos, clínicos bem como relativos às diferentes medidas de adesão de natureza categórica foram apresentados na forma de tabelas de frequência. Os dados de natureza contínua foram descritos através de médias, desvios-padrão, medianas e quartis. A análise da normalidade da distribuição dos dados foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk e da observação dos histogramas de distribuição de frequência dos dados.

Foram realizadas análises de correlação para as variáveis abaixo utilizando-se o teste de correlação de Spearman, uma vez que nenhum dos conjuntos de variáveis analisados possuía distribuição normal que permitisse o uso do teste de correlação de Pearson (NORMAN; STREINER, 2008).

- Correlação entre a percepção dos entrevistados sobre seu grau de adesão ao tratamento profilático e sua percepção sobre o grau de adesão dos outros hemofílicos.
- Correlação entre a Proporção de Unidades não aplicadas pelos pacientes de acordo com autorrelato e a proporção estimada pelos entrevistados de unidades não aplicadas pelos outros hemofílicos.
- Correlação entre a Proporção de Unidades não aplicadas pelos pacientes de acordo com autorrelato e Proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.
- Correlação entre a percepção dos entrevistados sobre seu grau de adesão ao tratamento profilático e a classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.
- Correlação entre a classificação da adesão com base no autorrelato de unidades não aplicadas pelos pacientes e a classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.
- Correlação entre percepção dos entrevistados sobre o grau de adesão dos outros hemofílicos e a classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.
- Correlação entre a classificação da adesão dos outros hemofílicos com base na estimativa de unidades não aplicadas e a classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.

- Correlação entre o score de saúde articular (HJHS) e a classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.
- Correlação entre o score de saúde articular (HJHS) e a percepção da adesão pelo autorrelato.
- Correlação entre o score de saúde articular (HJHS) e a percepção da adesão dos outros hemofílicos.
- Correlação entre o score de saúde articular (HJHS) e a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva.
- Correlação entre o score de saúde articular (HJHS) e a proporção de Unidades não aplicadas pelos pacientes de acordo com autorrelato.
- Correlação entre o score de saúde articular (HJHS) e a proporção estimada de unidades não aplicadas pelos outros hemofílicos.

#### **Método de análise das causas de não adesão ao tratamento profilático:**

Todos os dados relativos às respostas dos entrevistados às perguntas sobre os motivos da não adesão ao tratamento profilático - autorreferidas e em relação aos outros hemofílicos - foram transcritas e agrupadas por dois investigadores independentes em categorias comuns. As categorias utilizadas foram definidas empiricamente por cada pesquisador de acordo com sua avaliação quanto ao significado das falas dos pacientes e à possibilidade de agrupar tais significados em categorias comuns. Em seguida os dois investigadores compararam as categorias criadas de forma independente de modo a sintetizá-las em categorias comuns através de consenso. Essa abordagem é semelhante aquela utilizada por McLennan (2001) em seu estudo os motivos relacionados à interrupção precoce do aleitamento materno.

## **5. ASPECTOS ÉTICOS**

O presente projeto foi conduzido de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi autorizado pelas coordenações das duas unidades envolvidas e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-UNESP sob o protocolo 1.169.648 (APÊNDICE B). A todos os pacientes foi garantido o sigilo dos dados coletados bem como o direito à não participação no estudo. A todos os participantes foi fornecido um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual encontra-se disponível no Apêndice C .

## 6. RESULTADOS

De um total de 31 pacientes elegíveis (20 do hemocentro de Marília e 11 do hemocentro de Botucatu), 29 aceitaram participar na pesquisa (20 de Marília e 9 de Botucatu). As informações relativas à entrevista foram obtidas diretamente com os pacientes em 16 casos enquanto que no restante das vezes as informações foram obtidas com os responsáveis pela aplicação dos FAH. Dos 13 representantes que responderam à entrevista 10 correspondiam às mães dos pacientes. Os 3 representantes restantes eram pais dos pacientes. Apenas em duas situações a entrevista foi realizada com o paciente quando esse não era o responsável primário pela aplicação. Em uma delas tratava-se de um paciente adulto portador de seqüela neurológico-motora que o impedia de realizar a infusão de FAH. Já quanto ao outro paciente, tratava-se de um adolescente de 15 anos que referia que seu irmão mais velho era o responsável pela aplicação dos FAHs. Para os casos de pacientes cuja aplicação de FAH era realizada por profissionais de saúde de Unidades Básicas de Saúde (UBS) a entrevista foi realizada pela pessoa responsável por levar o paciente à UBS.

A idade média dos pacientes foi de 21,4 anos (DP: 14,1 anos). Devido ao tipo de natureza genética da hemofilia todos os pacientes eram do sexo masculino. O tempo médio em uso de profilaxia foi de 2,6 anos (DP: 346 dias). A distância média entre o município de residência do paciente e a cidade do hemocentro foi de 83,6km (DP: 53,8km). A tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos pacientes. A tabela 2 descreve o perfil clínico dos mesmos e a tabela 3 descreve quem realiza usualmente a aplicação dos FAH a cada paciente.

Em 8 dos 29 pacientes as explicações dos entrevistados quanto à frequência de aplicações semanais de FAH que lhes havia sido prescrita para profilaxia pelo hematologista não correspondiam à prescrição existente em seus prontuários. Para 4 desses pacientes a explicação dada pelos entrevistados representava um número de unidades inferior ao total prescrito, representando uma média de 1406,3 unidades por semana a menos do que o que constava na prescrição (DP: 471,9). Para os outros 4 pacientes a relato quanto à sua percepção da prescrição médica era superior em relação à prescrição de fato em média 750 unidades por semana (DP: 204,1).

Para 20 dos 29 pacientes as explicações dos entrevistados quanto à prescrição de FAH para tratamento de hemorragias estava em desacordo com a prescrição constante no prontuário. Em 9 desses casos os entrevistados relataram uma compreensão da prescrição que que implicaria em aplicação de menos unidades de FAH que aquelas prescritas de fato. A



média de unidades a menos em relação à prescrição para esses 9 pacientes foi de 1880 unidades por episódio de sangramento (DP: 1304). Para 11 pacientes a compreensão da prescrição implicava em um uso médio de 1818 unidades (DP: 2457) a mais que o prescrito por episódio de sangramento.

Ao contrário do se imaginava, durante a pesquisa evidenciou-se que os hemocentros não fornecem doses extras de FAH (i.e., além daquelas previstas para a profilaxia) para o tratamento de sangramentos intercorrentes. Apesar disso, 27 dos 29 entrevistados acreditavam estar recebendo tais doses extras. Adicionalmente, em apenas 9 casos a explicação quanto à forma de uso de FAH para tratamento de hemorragias correspondia à prescrição existente no prontuário médico.

A média de tempo entre a última retirada de FAH pelos pacientes / representantes no hemocentro de referência e a data da entrevista foi de 52,3 dias (DP: 26,1 dias). De acordo com o autorrelato dos entrevistados, em média 12,6% (DP: 20,4%, Mediana: 0% intervalo interquartil: 0 a 13,7%) das doses de FAH prescritas para profilaxia não teriam sido aplicadas nesse período. Ainda de acordo com o autorrelato, apenas 15 dos 29 entrevistados informaram não ter deixado de aplicar nenhuma das doses de FAH prescritas para aquele período.

Dezessete dos 29 pacientes relataram ter experimentado algum tipo de sangramento no período entre a última retirada de FAH e a entrevista. Ao todo, para esses 17 pacientes, houve 23 episódios hemorrágicos, todos envolvendo o sistema músculo esquelético. A tabela 4 descreve a frequência dos locais dos sangramentos relatados pelos informantes.

A tabela 5 apresenta a percepção dos pacientes / representantes quanto a seu grau de adesão ao tratamento com FAH. A tabela 6 descreve a classificação da adesão de acordo com a proposta de Schrijvers (2015) de acordo com o autorrelato de doses de FAH não administradas no período estudado. A tabela 7 expressa a percepção dos pacientes / representantes quanto ao grau de adesão de outros hemofílicos ao mesmo tratamento e a tabela 8 demonstra a classificação da adesão de acordo com a proposta de Schrijvers conforme o número de unidades prescritas e não aplicadas imputadas aos outros hemofílicos.

Para 3 dos 29 pacientes incluídos não foi possível realizar o cálculo do consumo de FAH no período porque a data da entrevista foi distante da data da devolução dos frascos de FAH. Por esse motivo todas as medidas objetivas de adesão descritas referem-se aos 26 pacientes para os quais havia dados completos relativos à dispensação e devolução de frascos de FAH. A tabela 9 descreve a classificação da adesão mensurada de forma objetiva de acordo com a proposta de Schrijvers (2015).

A figura 1 ilustra por meio de boxplots a distribuição das proporções de unidades de FAH não aplicadas em relação à quantidade total prescrita no período de acordo com a forma de aferição da adesão: medida objetiva, autorrelato e imputada aos outros hemofílicos em geral. Deve-se notar que o limite inferior do boxplot relativo à medida objetiva da proporção de unidades não aplicadas ocupa valor negativo de cerca de -0,16. Isso se deve ao fato de que de acordo com a comparação do número de doses de FAH prescritas e aquelas utilizadas no período, dois pacientes utilizaram entre 13% e 16% de unidades acima do que se esperaria com base na prescrição médica, incluindo a estimativa de unidades necessárias para tratar um episódio hemorrágico reportado por um desses dois pacientes.

A Figura 2 esboça também através de Boxplots a relação entre a proporção de unidades de FAH não aplicadas sobre o total de unidades prescritas de acordo com o autorrelato e com a percepção sobre a prática dos outros hemofílicos.

As medianas dos números absolutos de unidades não aplicadas de acordo com a medida objetiva da adesão, com o autorrelato e com a percepção sobre os outros hemofílicos foram de 6982 unidades (intervalo interquartil: 3259 a 11850), 0 unidades (intervalo interquartil: 0 a 4000), e 3536 (intervalo interquartil: 1500 a 8429), respectivamente.

A pontuação média do escore de saúde articular na hemofilia, HJHS, foi de 27,6 pontos com desvio padrão de 23,9, mediana de 25 e intervalo interquartil de 9 a 35,5. O score pode variar de 0 a 148 e valores maiores representam pior saúde articular.

A tabela 10 mostra as análises de correlação entre diferentes medidas de percepção da própria adesão, da adesão dos outros hemofílicos, da adesão mensurada de forma objetiva e do escore de saúde articular.

A tabela 11 expressa a frequência das causas de não adesão ao tratamento profilático com FAH elencadas por pacientes / representantes em relação a si mesmos e quanto à sua percepção dos outros hemofílicos.

A tabela 12 ilustra exemplos de falas dos pacientes / representantes que foram agregadas nas diferentes categorias de motivos para a não adesão.

**Tabela 1** Dados sociodemográficos. (N = 29 pacientes)

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>N</b>
<b>FAIXA ETARIA</b>	
0 – 10	9
11- 18	8
19 – 40	9
≥ 41	3
<b>COR DA PELE AUTO-REFERIDA</b>	
Branca	20
Negra	1
Amarela	0
Parda	8
Indígena	0
<b>RECEBE AUXÍLIO DOENÇA</b>	10
<b>ENTREVISTA REALIZADA COM</b>	
Próprio paciente	16
Representante do paciente	13
<b>ESCOLARIDADE DO ENTREVISTADO</b>	
Analfabeto	0
Analfabeto funcional	1
Ensino fundamental incompleto	2
Ensino fundamental completo	0
Ensino médio incompleto	6
Ensino médio completo	14
Superior incompleto	1
Superior completo	3
Pós-graduação incompleta	0
Pós-graduação completa	2
<b>SITUAÇÃO FAMILIAR</b>	
Convive com companheira e filho(s)	6
Convive com companheira e sem filhos	1
Convive com companheira com filhos e/ou outros familiares	0
Convive com parentes	22
Convive com outras pessoas sem laços consanguíneos	0
Vive só	0
<b>DISTANCIA ENTRE O MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA E O HEMOCENTRO</b>	
Mora na mesma cidade do hemocentro	4
Até 30km	2
De 31 a 60km	4
De 61 a 90km	4
De 91 a 120km	9
De 121 a 150km	2
De 151 a 180km	4

**Tabela 2-** Perfil clínico dos pacientes (N = 29 pacientes)

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>N</b>
<b>Tipo de Hemofilia</b>	
Hemofilia A	28
Hemofilia B	1
<b>Gravidade da Hemofilia</b>	
Leve	0
Moderada	3
Grave	26
<b>Presença de inibidor</b>	1
<b>Recebe dose domiciliar “extra” para episódios hemorrágicos / urgentes (DDU)</b>	0
<b>Tipo de Profilaxia</b>	
Primária	0
Secundária	29
<b>Frequência Semanal de uso de FAH prescrita</b>	
2 dias	9
2,5 dias (a cada 2 dias)	6
3 dias	13
3,5 (em dias alternados)	1
<b>Comorbidades</b>	
Infecção pelo HIV sem AIDS	4
AIDS	2
Hepatite B	1
Hepatite C	7
Hipertensão arterial sistêmica	2
Tabagismo	4
Obesidade	1
Paralisia cerebral	1
Osteoporose	1
<b>Órteses</b>	
Bengalas	1
Cadeira de rodas	1
Muletas	1
<b>Procedimentos ortopédicos</b>	
Sinovectomia artroscópica	5
Imobilização prolongada nos últimos 06 meses	1
Uso de catéter venoso central	1

FAH: Fatores Anti-Hemofílicos

**Tabela 3-** Quem realiza a infusão dos Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes)

<b>Quem faz a aplicação endovenosa?</b>	<b>(N)</b>
Mãe	7
Pai	2
Irmão(a)	2
Esposa	1
Profissionais da UBS	4
Próprio paciente	13

UBS: Unidade Básica de Saúde

**Tabela 4-** Locais de sangramento relatados para 17 pacientes no último período entre as retiradas de FAH no hemocentro de referência

<b>Local de Sangramento</b>	<b>N</b>
Tornozelo	6
Joelho	5
Cotovelo	4
Pés	4
Ombro	2
Outros locais	2

**Tabela 5-** Percepção quanto à própria adesão ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes)

<b>Percepção quanto à própria adesão ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos</b>	<b>N</b>
<b>Muito boa</b>	16
<b>Boa</b>	11
<b>Regular</b>	1
<b>Ruim</b>	1
<b>Muito ruim</b>	0

**Tabela 6-** Classificação da adesão de acordo com a proporção de unidades não aplicadas no período informadas pelo autorrelato. (N = 29 pacientes)

<b>Classificação da adesão</b>	<b>N</b>
<b>Aderente (&lt;15% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	22
<b>Aderente subotimo ( de 15% a 25% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	2
<b>Não aderente (&gt;25% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	5

**Tabela 7-** Percepção quanto adesão dos outros hemofílicos ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes)

<b>Percepção quanto à adesão dos outros hemofílicos em geral ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos</b>	<b>N</b>
<b>Muito boa</b>	7
<b>Boa</b>	13
<b>Regular</b>	8
<b>Ruim</b>	1
<b>Muito ruim</b>	0

**Tabela 8-** Classificação da adesão dos outros hemofílicos de acordo com a proporção de unidades não aplicadas no período imputadas esse grupo. (N = 29 pacientes)

<b>Classificação da adesão</b>	<b>N</b>
<b>Aderente (&lt;15% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	11
<b>Aderente subotimo ( de 15% a 25% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	7
<b>Não aderente (&gt;25% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	11

**Tabela 9-** Classificação da adesão aferida objetivamente (N = 26 pacientes)

<b>Classificação da adesão</b>	<b>N</b>
<b>Aderente (&lt;15% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	8
<b>Aderente subotimo ( de 15% a 25% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	4
<b>Não aderente (&gt;25% de unidades prescritas não são aplicadas)</b>	14

**Tabela 10-** Análises de correlação entre diferentes medidas de percepção da própria adesão, da adesão dos outros hemofílicos, da adesão mensurada de forma objetiva e do escore de saúde articular (HJHS).

<b>Variável 1</b>	<b>Variável 2</b>	<b>Rho</b>	<b>P</b>
Percepção da adesão pelo autorrelato (Escala Likert)	Percepção da adesão dos outros hemofílicos (Escala Likert)	0,34	0,08
Proporção de Unidades não aplicadas pelos pacientes de acordo com autorrelato	Proporção estimada de unidades não aplicadas pelos outros hemofílicos	0,12	0,52
Proporção de Unidades não aplicadas pelos pacientes de acordo com autorrelato	Proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,56	0,003
Proporção estimada de unidades não aplicadas pelos outros hemofílicos	Proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,27	0,18
Percepção da adesão pelo autorrelato (Escala Likert)	Classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,10	0,61
Classificação da adesão com base no autorrelato de unidades não aplicadas pelos pacientes	Classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,32	0,11
Percepção da adesão dos outros hemofílicos (Escala Likert)	Classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,27	0,18
Classificação da adesão dos outros hemofílicos com base na estimativa de unidades não aplicadas	Classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,63	0,09
HJHS	Classificação da adesão dos pacientes de acordo com a proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,41	0,06
HJHS	Percepção da adesão pelo autorrelato (Escala Likert)	-0,01	0,98
HJHS	Percepção da adesão dos outros hemofílicos (Escala Likert)	0,07	0,76
HJHS	Proporção de unidades não aplicadas aferidas de forma objetiva	0,52	0,02
HJHS	Proporção de Unidades não aplicadas pelos pacientes de acordo com autorrelato	0,11	0,60
HJHS	Proporção estimada de unidades não aplicadas pelos outros hemofílicos	0,05	0,80



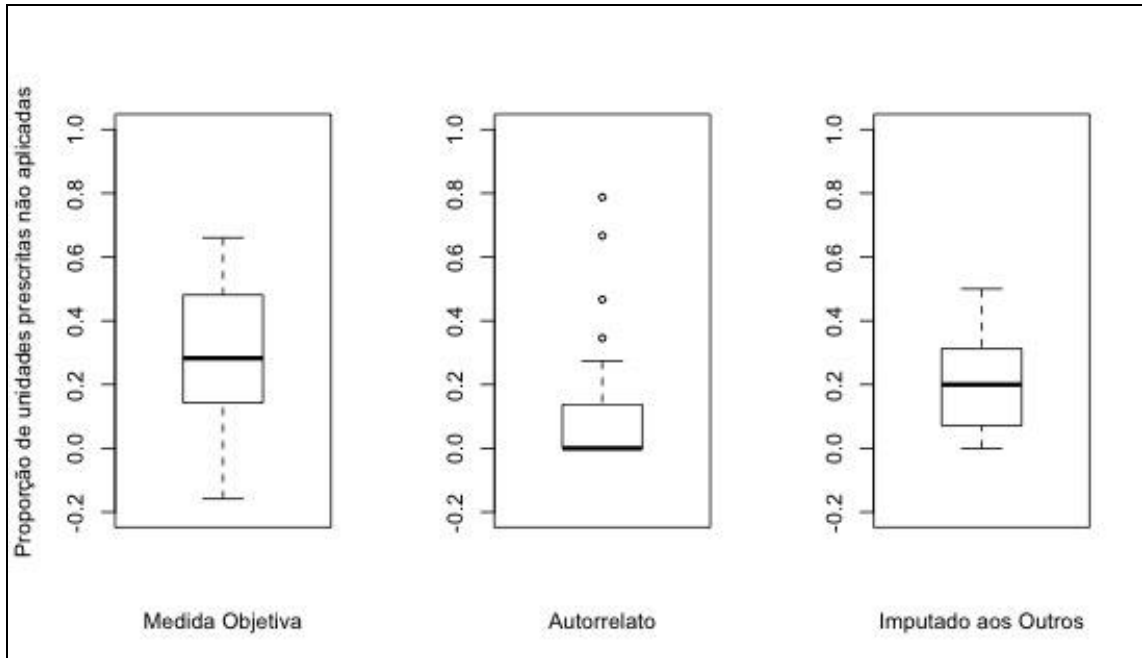
**Tabela 11-** Frequência e ordenação dos motivos da não aderência ao tratamento com Fator Anti-Hemofílico elencados por pacientes / representantes em relação a si mesmos e em relação a sua percepção dos outros hemofílicos.

<b>CATEGORIAS DE MOTIVOS PARA A NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO</b>	<b>FREQUENCIA NO AUTORRELATO N (ordem)</b>	<b>FREQUENCIA PARA OS OUTROS N (ordem)</b>
<b>Falta de compreensão da lógica da profilaxia: crença de que os FAH devem ser aplicados apenas quando da ocorrência de hemorragias ou quando vai fazer atividade física ou fisioterapia.</b>	9 (1°)	14 (1°)
<b>Esquecimento</b>	9 (1°)	11 (3°)
<b>Questões logísticas e de organização do paciente e/ou de sua família</b>	7 (2°)	7 (6°)
<b>Aspectos emocionais</b>	6 (3°)	11 (3°)
<b>Problemas com acesso venoso</b>	5 (4°)	13 (2°)
<b>Medo que possa faltar FAH para quando ocorram sangramentos</b>	5 (4°)	8 (5°)
<b>Crença de que ingestão de bebida alcoólica contraindica uso de FAH</b>	4 (5°)	2 (7°)
<b>Questões organizacionais do sistema de saúde e da assistência social</b>	4 (5°)	10 (4°)
<b>Outros</b>	1 (6°)	2 (6°)

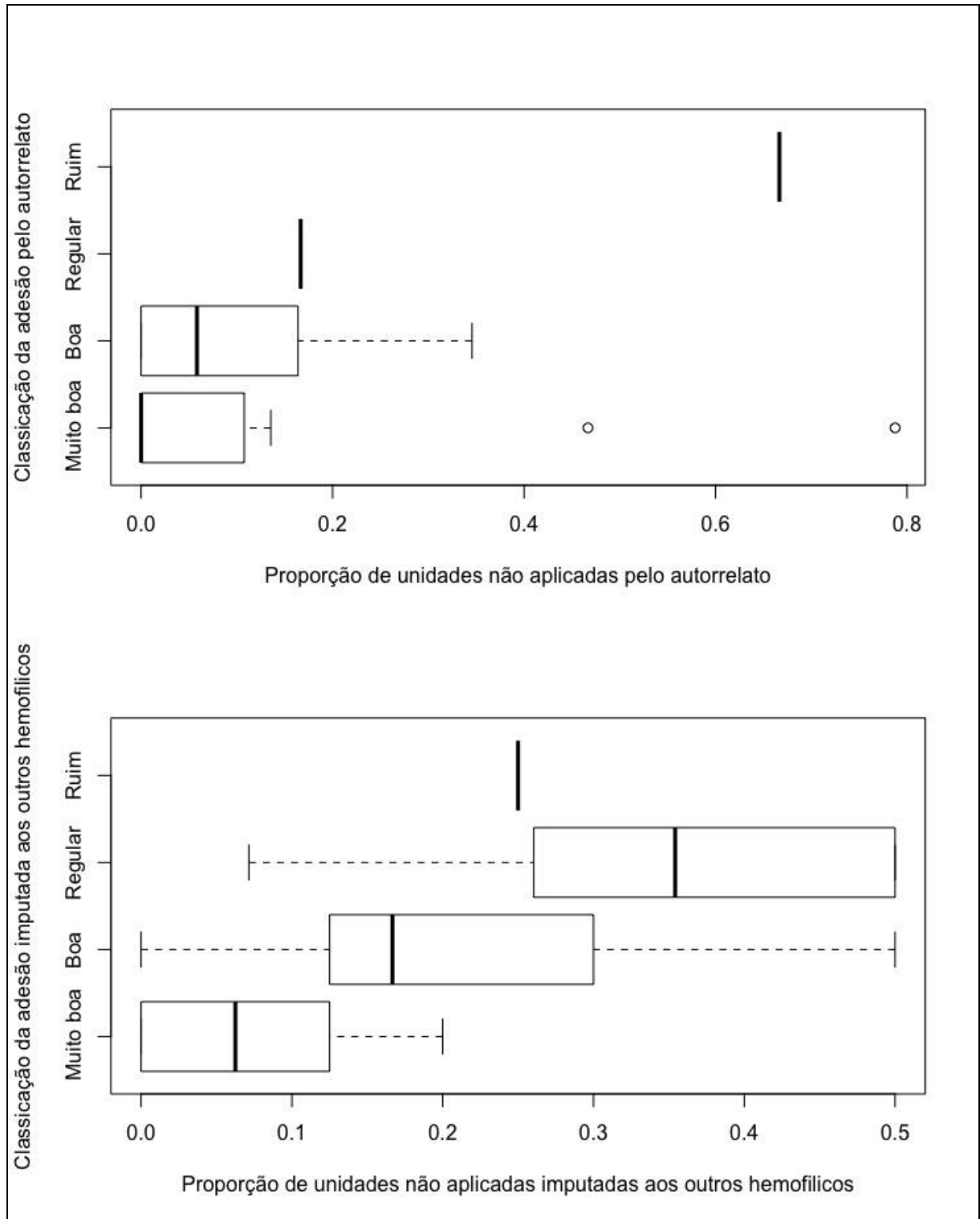
**Tabela 12-** Exemplos de falas dos pacientes que foram agregadas nas diferentes categorias de motivos para a não adesão.

<b>CATEGORIAS DE MOTIVOS PARA A NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO</b>	<b>EXEMPLOS DE FALAS DOS PACIENTES QUE FORAM INCLUÍDAS EM CADA CATEGORIA</b>
<b>Esquecimento</b>	Esquecimento
<b>Falta de compreensão da lógica da profilaxia: crença de que os FAH devem ser aplicados apenas quando da ocorrência de hemorragias ou quando vai fazer atividade física ou fisioterapia.</b>	“Acho que não tem necessidade de aplicar o profilático porque ele está bem.”; “Quando deixa de aplicar de manhã e depois não aplica, porque se não sangrou no fim do dia, não adianta mais aplicar.”; “Quando não praticam atividade física como fisioterapia, futebol e educação física”; “A fisioterapia estava de férias na minha cidade, então não precisava aplicar o fator”
<b>Questões logísticas e de organização do paciente e/ou de sua família</b>	“Correria do dia-a-dia, os horários não estão batendo, eu entro no trabalho às 12:40 e ele (filho paciente) sai às 12:20hs da escola”; “Quando viajo”; “Em relação às crianças os pais às vezes tranferem a responsabilidade (da infusão) um para o outro, e acaba passando o dia e ninguém aplicou (o FAH)”
<b>Aspectos emocionais</b>	“(O tratamento é) Estressante, enjoativo e chato”; “Tenho dó de acordar muito cedo ele (filho) só para aplicar o fator”; “Se tiver parente em casa não consigo aplicar o fator (por vergonha)” “Falta de coragem para aplicação”; “Por não querer”
<b>Problemas com acesso venoso</b>	“Falta de coragem para a aplicação” “A veia doía muito e estava ficando dura”
<b>Medo que possa faltar FAH para quando ocorreram sangramentos</b>	“Medo de ficar sem fator”; “Para economizar fator” “Têm poucas doses para profilaxia”; “(Referindo-se aos outros hemofílicos) Tenho receio que os fatores armazenados em casa se tornem um “DDUZÃO”
<b>Crença de que ingestão de bebida alcoólica contraindica uso de FAH</b>	“Tem hemofílico que deixa de fazer o fator para poder consumir bebida alcoólica. Antes eu fazia isso também, mas hoje em dia não faço mais”; “Quando toma bebida alcoólica, quando tem festa”
<b>Questões organizacionais do sistema de saúde e da assistência social</b>	“Dificuldade no transporte para o local onde será aplicado o fator”; “Os pais podem ter dificuldade em encontrar profissionais capacitados para a aplicação do fator e que tenham conhecimento da doença: os profissionais tem receio de aplicar o fator”; “Quando tem que levar a criança em algum serviço de saúde para aplicação do fator. As equipes de Saúde, de um modo geral, são despreparados e desconhecem a hemofilia, causando transtornos pois estes profissionais não nos ouve.”; “A gente espera demais no centro de tratamento e no posto de saúde”; “Situação financeira: estava sem dinheiro para ir de carro e não queria perder o dia para ir e voltar ao hemocentro”; “Economizar fator para não precisar ir ao hemocentro”
<b>Outros</b>	“Porque esqueceu a carteirinha (diário de infusão onde anota o dia e local do acesso); “Situações inesperadas como uma morte na família”; “Uso excessivo do celular”; “Só pensar em diversão”

**Figura 1:** Distribuição das proporções de unidades de FAH não aplicadas em relação à quantidade total prescrita no período, de acordo com a forma de aferição da adesão: medida objetiva, autorrelato e imputada aos outros hemofílicos em geral.



**Figura 2-** Relação entre a classificação da adesão pelo autorrelato e percebida quanto aos outros hemofílicos e a proporção de unidades de Fator Anti-Hemofílico não aplicadas em relação ao total de unidades prescritas de acordo com o autorrelato e aquela imputada pelos entrevistados aos outros hemofílicos em geral.



## 7. DISCUSSÃO

Esta é a primeira pesquisa conduzida na América Latina sobre a caracterização da adesão ao tratamento profilático na hemofilia. O ano de 2011 representa um marco no tratamento da hemofilia no Brasil com a implementação do tratamento profilático através do SUS. Em função da raridade da hemofilia, a presente pesquisa incluiu apenas 29 pacientes, em conformidade com grande parte dos estudos sobre essa doença, que costumam incluir pequenos números de participantes. Apesar disso foram encontrados uma série de resultados interessantes, que serão discutidos a seguir.

Apenas 8 dos 26 pacientes analisados quanto à adesão mensurada de forma objetiva apresentavam uma proporção de unidades não aplicadas de FAH inferior a 15%, a ponto de poderem ser classificados como aderentes. Outros 4 pacientes foram classificados nessa medida como aderentes subótimos e os 14 pacientes restantes foram classificados como não aderentes. Esse dado documentando a baixa adesão ao tratamento profilático é consistente com os dados da literatura, em que a adesão ao tratamento profilático varia de 44% a 87% dos pacientes (DE MOERLOOSE et al., 2008; HO et al., 2014; SCHRIJVERS et al., 2015; VAN DEN BERG et al., 2006).

Os dados sobre a baixa prevalência de adesão ao tratamento profilático encontrados apontam para a necessidade de melhorias na forma como este tratamento é realizado nos hemocentros estudados com o intuito de proteger a saúde dos pacientes. Mais adiante discutiremos algumas ideias sobre como melhorar esse processo baseadas em outros achados da pesquisa.

A maior parte das pesquisas que buscou estudar o fenômeno da adesão ao tratamento profilático na hemofilia usando medidas objetivas da adesão se valeu do diário de infusão dos pacientes (DU TREIL; RICE; LEISSINGER, 2007; HO et al., 2014; MANCO-JOHNSON et al., 2007). O uso de diários de infusão é limitado pela possibilidade de inconsistência no preenchimento dos diários, o que representa uma grande limitação da literatura quanto ao conhecimento da adesão dos pacientes. Poucos trabalhos utilizaram a contagem de Frascos / Unidades de FAH de fato utilizados em um determinado período como medida objetiva da adesão (LLEWELLYN et al., 2003b). Na presente pesquisa foi possível saber a quantidade de unidades de FAH utilizada no período da última dispensação de FAH porque os novos frascos somente eram entregues quando da devolução dos frascos usados. Com base nesse dado foram calculadas medidas objetivas da adesão dos pacientes. Contam a favor da consistência da forma como essas medidas foram calculadas tanto a grande

proporção de sangramentos (17 dos 29 pacientes apresentaram episódios de sangramentos) como a correlação positiva moderada observada entre o escore de saúde articular e a proporção de doses de FAH não aplicada aferida de forma objetiva.

Foi encontrado um escore médio de saúde articular pelo HJHS de 27,6 pontos em uma escala de 0 a 148 pontos onde valores maiores representam pior estado articular. Esse resultado indica alto índice de comprometimento articular, quando comparado a estudos de países desenvolvidos tratados longitudinalmente através de regimes profiláticos (FELDMAN et al., 2011; HILLIARD et al., 2006). Nestes países, considera-se como portadores de boa saúde articular os pacientes com pontuação abaixo de 6 pontos nesse instrumento (NIJDAM et al., 2016a). Todavia é importante frisar que a interpretação desse resultado deve levar em consideração alguns aspectos relevantes. Por exemplo, os pacientes participantes foram avaliados por esse instrumento pela primeira vez por ocasião da pesquisa e portanto não havia dados prévios para comparação da evolução do quadro articular de cada paciente antes e após a introdução do tratamento profilático. Adicionalmente, como todos os pacientes conviveram ainda que por períodos de tempo diferentes com a era pré-profilaxia, não foi possível analisar em que medida o escore de saúde articular atual dos pacientes é um reflexo de danos ocorridos naquela época ou após a implantação do tratamento profilático.

Observou-se que uma das causas para a baixa adesão envolve a própria compreensão inadequada do conteúdo da prescrição médica. Quase um terço dos entrevistados relatou uma percepção da prescrição em desacordo com a prescrição existente em prontuário para profilaxia e mais de dois terços relataram uma compreensão da prescrição para tratamento de sangramento em discordância com a prescrição existente nos prontuários. Em nossa revisão da literatura não encontramos outras pesquisas que tenham avaliado essa dimensão. Esse achado aponta para a importância da verificação da compreensão dos pacientes sobre sua prescrição como um elemento inicial para qualquer iniciativa que vise a melhoria das práticas de adesão. Isso poderia ser implementado, por exemplo, como uma checagem regular pelos responsáveis pela dispensação dos frascos de FAH, confirmando se a compreensão do paciente sobre a prescrição está em acordo com a prescrição existente no prontuário quando da retirada dos frascos.

Constatou-se um grande descompasso entre as medidas de adesão pelo autorrelato e as medidas objetivas de adesão conforme pode ser observado pela comparação das tabelas 5 e 9 e pelo teste de correlação de Spearman (tabela 10) entre a percepção da adesão e a classificação da adesão com base na medida objetiva da proporção de doses não aplicadas ( $Rho = 0,10$ ,  $P = 0,61$ ). Interessantemente, houve correlação moderada e significativa

estatisticamente entre a proporção de doses não aplicadas pelo autorrelato e a proporção de doses não aplicadas mensuradas de forma objetiva ( $Rho = 0,56$ ,  $P = 0,003$ ). Não encontramos na literatura sobre hemofilia outros estudos que tenham comparado medidas objetivas da adesão com medidas derivadas do autorrelato. De fato, a literatura aponta que a carência de pesquisas que integrem medidas objetivas de adesão com medidas subjetivas, representa uma importante limitação do conhecimento sobre as práticas de adesão (GERAGHTY et al., 2006; HO et al., 2014). Os dados obtidos no presente estudo são consistentes com pesquisas de outras áreas do conhecimento que demonstraram baixa correlação entre medidas derivadas de autorrelato e medidas objetivas (FARRELL et al., 2010; HARRELD et al., 2013; PRINCE et al., 2008). A implicação desses resultados é a de que os profissionais de saúde devem levar em consideração que as medidas de adesão pelo autorrelato não representam um bom parâmetro da adesão objetiva. Isso pode se dar devido ao fato de os entrevistados perceberem respostas de baixa adesão como pouco aceitáveis socialmente ou pelo fato de que o próprio significado do conceito de adesão para os pacientes extrapole em muito a quantificação da proporção de unidades de FAH não aplicadas.

Já para o campo da pesquisa em hemofilia esses achados apontam para a necessidade de esclarecer melhor o que os pacientes compreendem como adesão ao tratamento. Estudos qualitativos sobre o tratamento profilático na hemofilia enfocaram aspectos determinantes da adesão mas não analisaram a percepção dos pacientes sobre o significado da adesão (SCHRIJVERS et al., 2013, 2015).

É interessante notar que apesar de a correlação entre a percepção da adesão dos outros hemofílicos e a classificação objetiva da adesão dos pacientes também ter sido muito fraca e não significativa estatisticamente ( $Rho = 0,27$ ,  $P = 0,17$ ), essa correlação foi mais de duas vezes superior que aquela comparando a percepção da adesão pelo autorrelato e a classificação objetiva da adesão ( $Rho = 0,10$ ,  $P = 0,61$ ). De forma semelhante, o exame da figura 1 denota uma maior proximidade entre a proporção de doses não aplicadas mensuradas de forma objetiva e aquela imputada aos outros hemofílicos que a dessas entre essas duas medidas e a proporção de doses não aplicadas aferidas pelo autorrelato. Adicionalmente, observa-se que as discrepâncias entre a distribuição das proporções de doses não aplicadas demonstradas nas tabelas 7 (percepção da adesão dos outros hemofílicos) e 9 (classificação objetiva da adesão) são menores que as divergências observadas entre as tabelas 6 (percepção da adesão pelo autorrelato) e 9. Conforme discutido previamente, esses resultados podem decorrer de uma percepção da aceitabilidade social negativa de um autorrelato de baixa adesão em comparação ao relato da percepção da adesão para os outros hemofílicos, onde o

entrevistado funcionaria como se fosse um informante-chave e as informações fornecidas não passariam pelo mesmo filtro social (MCLENNAN, 2001).

Outra possibilidade explicativa para esses resultados é a de que simplesmente não exista uma relação linear entre a proporção de unidades de FAH não aplicada e o grau de adesão porque a percepção da adesão é influenciada em maior medida por outros fatores (ex. a percepção do esforço exigido para realizar uma infusão ou da intensidade do desejo de aderir ao tratamento proposto) do que pela proporção real de FAH aplicado em acordo com a prescrição. No entanto, os resultados expressos na figura 2 falam contra essa última possibilidade e argumentam a favor da hipótese da influência da percepção da aceitabilidade social das respostas como determinante maior dos diferentes padrões observados entre a adesão pelo autorrelato e aquela imputada aos outros hemofílicos. Essa interpretação se deve ao fato de que se observa uma gradação entre a percepção da adesão e a proporção de doses não aplicadas apenas para as informações relativas aos outros hemofílicos.

Além disso, esses resultados sugerem que a estratégia de perguntar aos pacientes sobre como eles imaginam que se dá a prática de adesão à profilaxia por outros hemofílicos fornece em alguma medida informações mais congruentes com sua adesão objetiva do que pode ser obtido pelo autorrelato. Não sabemos de outros estudos na literatura sobre hemofilia que tenham realizado análise semelhante.

Quanto aos motivos da não adesão ao tratamento profilático elencados pelos entrevistados no autorrelato e através da sua percepção com relação aos outros hemofílicos, a falta de compreensão da lógica da profilaxia foi a barreira mais frequentemente relatada. Essa falta de compreensão manifestou-se através de relatos que sugeriam a necessidade do uso da profilaxia apenas quando da prática esportiva ou quando os pacientes estavam apresentando sintomas. De fato, a não compreensão adequada da lógica da profilaxia corresponde à principal barreira para a adesão relatada na literatura sobre o tema (GARCÍA-DASÍ et al., 2015; HACKER; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; PIPE; VALENTINO, 2007; SCHRIJVERS et al., 2015). Esse achado, em conjunto com os dados da literatura internacional, sinalizam para a necessidade de estratégias de educação em saúde com a população hemofílica sobre a dinâmica necessária para que o tratamento profilático seja efetivo.

A dificuldade de compreensão da lógica da profilaxia deve ainda ser interpretada à luz do fato que a maior parte dos pacientes estudados vivenciaram durante a maior parte de suas vidas uma política de saúde que não fornecia o tratamento profilático e portanto até o ano de 2011 a única lógica que lhes era conhecida para o manejo da hemofilia correspondia ao



tratamento sob demanda. Aliás, é fundamental ressaltar que para muitos desses pacientes, o passado da terapia sob demanda era acompanhado por grandes incertezas quanto à disponibilidade e fornecimento de FAH. Esse aspecto se fez refletir também nas falas de pacientes / representantes que citaram o medo da falta de FAH para tratar sangramentos. A consequência lógica desse medo é o desejo de economizar FAH, o que em última instância implicaria na não aplicação de doses destinadas à profilaxia. Em contrapartida, a atual política de dispensar apenas a quantidade de FAH estimada para a profilaxia, sem o fornecimento de doses extra para tratamento de sangramentos eventuais termina por reforçar o medo da falta de FAH para o tratamento de sangramentos, o que finda por alimentar mais uma barreira para a adesão à profilaxia. É essencial destacar que o medo da falta de FAH não foi descrito em outros estudos da literatura como uma barreira para a adesão, provavelmente devido ao fato da maioria dos estudos terem sido conduzidos em países de alta renda. Esses achados apontam para intervenções nas práticas de dispensação de FAH no sentido de reforçar a segurança dos pacientes de que não haverá falta de FAH para tratamentos de sangramentos. Isso poderia se iniciar pela garantia de que todos os pacientes possuam uma certa quantidade de FAH em seus domicílios além daquela prescrita para a profilaxia, com o intuito de tratar sangramentos eventuais. Outro elemento que poderia contribuir para uma maior confiança dos hemofílicos no fornecimento de FAH seriam políticas públicas que a partir da compreensão da especificidade do tratamento profilático na hemofilia, não permitissem a falta de FAH nos hemocentros de referência. Caso haja flutuações no fornecimento de FAH aos hemocentros, isso representaria um importante golpe contra a adesão à profilaxia dos pacientes, pois estar-se-ia estimulando indiretamente a estocagem de FAH ao invés do uso profilático pretendido.

Um aspecto relatado frequentemente como barreira para a adesão envolvia elementos relacionados ao acesso venoso para a infusão de FAH. Novamente apontando para a questão da aceitabilidade social das respostas à entrevista, essa barreira foi a segunda mais frequente imputada aos outros hemofílicos e a quarta mais frequente no autorrelato. Estudos internacionais também relatam que as dificuldades para o acesso venoso correspondem a uma barreira para a prática da adesão (BUTLER; MCCLURE; WULFF, 2003; GERAGHTY et al., 2006; HACKER; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001). Uma estratégia possível para contornar essa dificuldade em pacientes onde esse seja um dos principais fatores para a não adesão seria optar por iniciar a profilaxia uma vez por semana (PETRINI, 2001). Se ainda assim a infusão venosa periférica não for bem sucedida, o uso de cateteres implantáveis no subcutâneo (ex. Porth-a-cath), pode ser considerado (RAGNI et al., 2012).

Merece destaque a influência de aspectos emocionais como elementos associados à não adesão. Esses aspectos se manifestaram por exemplo através de sentimentos de revolta com a hemofilia e seu tratamento ou mesmo de vergonha de ser visto realizando a infusão de FAH por visitas em casa. Essas falas sinalizam para a possibilidade de intervenções interdisciplinares com apoio psicológico como estratégia de fortalecer o enfrentamento de pacientes e seus familiares frente à hemofilia. No estudo de Schrijvers et. al (2015), a maioria dos pacientes não aderentes tinham a percepção negativa do tratamento profilático em suas vidas e consideravam o tratamento “um fardo”.

Outra barreira à adesão encontrada nessa pesquisa e não previamente relatada em estudos internacionais corresponde à crença indevida de que a ingestão de bebida alcoólica contraindicaria a infusão de FAH. De fato, é comum a crença de que a ingestão de álcool contraindica o uso de vários medicamentos. Essa crença provavelmente deriva do efeito Antabuse (WINSLOW; ONYSKO; HEBERT, 2016) observado quando da ingestão de bebida alcoólica e alguns poucos medicamentos como o metronidazol, um antibiótico que quando ingerido junto com etanol é associado a ocorrência de mal-estar, vômitos, cefaleia, dispneia e precordialgia. Esse efeito decorre da inibição de uma das enzimas responsáveis pelo metabolismo do álcool por alguns poucos medicamentos, o que leva ao acúmulo de acetoaldeído, que por sua vez é responsável pelos efeitos adversos descritos. Obviamente, a maior parte dos pacientes provavelmente jamais ouviu o termo “efeito Antabuse”, todavia pode-se conjecturar que aquilo que um dia foi transmitido por um médico como uma contraindicação ao consumo de bebidas alcoólicas juntamente com alguns poucos medicamentos tenha sido generalizado indevidamente pela cultura popular como uma contraindicação ao consumo de álcool e qualquer medicamento. Outra possibilidade é a de que de fato médicos ou outros profissionais de saúde tenham contraindicado o consumo de bebida alcoólica a pacientes hemofílicos pensando no risco de queda, traumatismos e sangramentos relacionados a estados de embriaguez. Apesar de não termos avaliado a origem dessa crença, os dados encontrados indicam que essa crença indevida pode representar uma barreira para a adesão de alguns pacientes. Novamente, trata-se de um elemento passível de abordagem por intervenções educativas sobre a hemofilia.

O esquecimento relacionado à infusão de FAH enquanto barreira para a adesão é descrito também pela literatura internacional (SCHRIJVERS et al., 2015; THORNBURG et al., 2012) e talvez possa ser abordado por lembretes sobre a infusão de FAH na forma de aplicativos de celular, ou mesmo de mensagens eletrônicas, que atualmente são amplamente

disponíveis para grande parte da população (SCHRIJVERS; SCHUURMANS; FISCHER, 2016).

A segunda barreira para a adesão citada pelo autorrelato em termos de frequência correspondeu a questões logísticas e de organização do paciente e/ou de sua família. Em grande parte, essas questões refletiram elementos relacionados a horários de trabalho e da escola dos pacientes e dificuldades para organização do tempo. Esse achado está em consonância com dados de outras pesquisas, como o estudo de De Moerloose (2008) onde esses fatores foram relatados por 30% dos sujeitos da pesquisa. Uma estratégia para lidar com essas questões poderia ser a do delineamento de um planejamento terapêutico individual juntamente com os pacientes e os profissionais de saúde, envolvendo por exemplo a pactuação de uma rotina de horários de infusão mais adequada ao contexto de cada paciente / família.

Também merecem destaque alguns elementos relativos a questões organizacionais do sistema de saúde que foram relatadas por alguns pacientes. Por exemplo, a maior parte dos pacientes reside em municípios distintos dos hemocentros de referência e precisam muitas vezes contar com transporte público para ir ao hemocentro de referência retirar as doses de FAH. Esse processo pode comprometer todo um dia do paciente, dificultando por exemplo o desempenho de atividades remuneradas. Outro elemento de cunho organizacional do sistema de saúde identificado pelas falas dos pacientes foi quanto ao preparo dos profissionais de saúde de outros locais que não os hemocentros para o atendimento desses pacientes. Uma possibilidade de abordar essas barreiras seria através de uma parceria entre os hemocentros de referência e instituições de saúde (ex. hospitais ou unidades de saúde da família) nas cidades de residência dos pacientes. Essa parceria poderia se dar sob a forma de treinamento de alguns profissionais dessas instituições nos hemocentros, bem como através de um programa de descentralização do fornecimento de FAH sob a supervisão regional dos hemocentros.

Cabe notar que, ao contrário do observado no estudo de McLennan (2001), que inspirou essa pesquisa em grande parte, a pergunta sobre as barreiras para a adesão percebidas em relação aos outros hemofílicos não foi capaz de identificar categorias não explicitadas durante o autorrelato. Todavia, a estratégia de perguntar sobre os motivos para a não adesão dos outros hemofílicos em geral foi capaz de suscitar 78 falas, enquanto que o autorrelato gerou apenas 50 falas.

A presente pesquisa conta com algumas limitações. Por exemplo, nosso enfoque se deu unicamente sobre as barreiras para a não adesão, sem qualquer abordagem sobre elementos facilitadores da adesão, ou sobre o papel do contexto familiar dos pacientes sobre a

adesão ao tratamento. Conforme descrevemos no início dessa seção a população estudada foi bastante reduzida em função da própria raridade da hemofilia na população geral. Esse fato impediu a realização de modelagem estatística multivariada para fatores preditivos da adesão. Quanto às barreiras para a adesão identificadas na entrevista, não nos foi possível atribuir um peso em termos de importância relativa para as categorias definidas. Merece nota o fato de que ambas as entrevistadoras eram profissionais de saúde relacionadas aos cuidados dos pacientes. Esse fato por um lado facilitou o acesso aos pacientes, mas por outro pode ter influenciado as respostas fornecidas à entrevista. Finalmente, não é possível generalizar os resultados encontrados para populações de hemofílicos de outras partes do Brasil. No entanto deve-se levar em consideração que o interior do estado de São Paulo apresenta situação socioeconômica mais favorável que a de grande parte do país e é possível que o padrão de adesão identificado nesse estudo seja melhor àquele presente em outras regiões menos favorecidas economicamente.

## 8. CONCLUSÃO

Com o incremento das aquisições de concentrado de fatores VIII e IX em 2011 no Brasil, os hemofílicos graves tornaram-se elegíveis, através de critérios clínicos bem estabelecidos, ao tratamento profilático. Concomitantemente, mudanças de paradigmas e novos desafios vem sendo enfrentados pelos pacientes e profissionais da saúde.

O tratamento profilático representa uma grande demanda na vida dos hemofílicos e tem grande impacto em sua qualidade de vida, tanto no que diz respeito à disciplina requerida para a adesão como quanto aos benefícios resultantes da prevenção de sangramentos. A não adesão à profilaxia representa um fator limitante para o sucesso do tratamento e melhorá-la requer uma abordagem multifatorial e multifacetada.

Este estudo foi conduzido com o intuito de compreender alguns aspectos do fenômeno da adesão ao tratamento profilático na hemofilia no contexto de um país em desenvolvimento e foi possível identificar uma série de resultados interessantes.

O enfoque da pesquisa em examinar tanto elementos provenientes do autorrelato dos pacientes como de sua percepção quanto aos outros hemofílicos em geral, facilitou a exposição de elementos relacionados à adesão individual. Os resultados sugerem que a estratégia de perguntar aos pacientes sobre como eles imaginam que se dá a prática de adesão à profilaxia por outros hemofílicos, forneceu informações mais congruentes com sua adesão objetiva do que obtido no autorrelato. Esses resultados podem decorrer de uma percepção da aceitabilidade social negativa de um autorrelato de baixa adesão em comparação ao relato da percepção da adesão para os outros hemofílicos. Esta é a primeira pesquisa em hemofilia que utilizou esta metodologia.

Além da incompreensão da lógica da profilaxia, outros aspectos puderam ser identificados como barreiras para a adesão e envolveram elementos relacionados ao acesso venoso, aspectos emocionais, crença indevida de que a ingestão de bebida alcoólica contraindicaria a infusão dos FAHs, esquecimento e logísticas organizacionais com relação aos pacientes e aos sistemas de saúde.

Adicionalmente, os resultados obtidos apontam possíveis falhas na aplicação do atual modelo nacional de implementação da profilaxia na hemofilia no Brasil e contribuem com informações relevantes para o delineamento de intervenções e melhorias na abordagem de limitações desse modelo. Estratégias para um planejamento terapêutico individual que envolvam pacientes e profissionais da saúde devem ser consideradas e a perspectiva dos pacientes deve ser utilizada como elemento reorganizador do sistema.

O curto período que caracteriza a instituição do protocolo das profilaxias no Brasil, as diferenças socioeconômicas e culturais dos estados brasileiros, a ausência de estudos que investiguem a adesão em países de menor renda, somando-se aos achados da presente pesquisa, evidenciam a necessidade de esclarecer melhor o que os pacientes hemofílicos compreendem como adesão ao tratamento, bem como, apontam para a necessidade imperiosa de pesquisas que enfoquem barreiras e elementos motivadores da adesão no contexto de um país de baixa renda.

Por fim, a metodologia utilizada neste estudo pode servir como base para o desenvolvimento de futuras pesquisas que integrem medidas objetivas com medidas subjetivas relacionadas a fatores determinantes da adesão ao tratamento profilático na hemofilia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHLBERG, A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. **Acta Orthopaedica Scandinavica. Supplementum**, p. Suppl-77:3-132, 1965.
- AJZEN, I. Organizational Behavior and Human Decision Processes. v. 50, n. 2, p. 179–211, 1991.
- ALEDORT, L. M.; HASCHMEYER, R. H.; PETTERSSON, H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. **Journal of Internal Medicine**, v. 236, n. 4, p. 391–399, out. 1994.
- ALLAIN, J. P. Dose requirement for replacement therapy in hemophilia A. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 42, n. 3, p. 825–831, 31 out. 1979.
- AMABIS, J. M.; MARTHO, G. **Biologia das populações – genética, evolução e ecologia (3)**. 1ª ed. [s.l.] Moderna, 1994. v. 3
- ANTUNES, S. V. Haemophilia in the developing world: the Brazilian experience. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 8, n. 3, p. 199–204, maio 2002.
- ANTUNES, S. V. et al. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 9, n. 5, p. 573–577, set. 2003.
- ARNOLD, D. M. et al. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. **Blood**, v. 108, n. 2, p. 460–464, 15 jul. 2006.
- AUERSWALD, G. et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 10, n. 5, p. 499–508, set. 2004.
- AZNAR, J. A. et al. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 6, n. 3, p. 170–176, maio 2000.
- BARCA, D. A. A. V. et al. Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. **Cad. saúde colet., (Rio J.)**, v. 18, n. 3, set. 2010.
- BARR, R. D. et al. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia. **American Journal of Hematology**, v. 71, n. 3, p. 152–160, nov. 2002.
- BATTISTELLA, L. R. Maintenance of musculoskeletal function in people with haemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 4 Suppl 2, p. 26–32, 1998a.
- BATTISTELLA, L. R. Rehabilitation in haemophilia--options in the developing world. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 4, n. 4, p. 486–490, jul. 1998b.
- BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green Test to evaluate medication adherence. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 279–289, abr. 2012.

BERNTORP, E. et al. Modern treatment of haemophilia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 73, n. 5, p. 691–701, 1995.

BERNTORP, E.; SHAPIRO, A. D. Modern haemophilia care. **Lancet (London, England)**, v. 379, n. 9824, p. 1447–1456, 14 abr. 2012.

BLANCHETTE, V. S. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 12, n. 11, p. 1935–1939, nov. 2014.

BRACKMANN, H. H. et al. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. **Haemostasis**, v. 22, n. 5, p. 251–258, 1992.

BRASIL. **Manual de hemofilia**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

BRASIL. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

BRASIL, C. DA S. Ofício-Circular nº 080/2012. Ampliação do tratamento profilático em hemofilia grave (implantação da profilaxia secundária). . 2012.

BRASIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. Brasília, DF: Editora MS, 2005.

BRASIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA. **Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos**. Brasília, DF: Editora MS, 2008.

BRASIL, M. DA S. Portaria Interministerial nº 7, de 30 de abril de 1980. Aprova as diretrizes básicas do Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue). . 30 abr. 1980, Sec. 1, p. 8226.

BRASIL, M. DA S. Resolução da Diretoria Colegiada n. 23,. Aprova o Regulamento Técnico sobre a indicação de uso de crioprecipitado. . 25 jan. 2002, Sec. 1, p. 25.

BRASIL, M. DA S. **Política Nacional de Saúde da Pessoa Portadora de Deficiência**. 1ª ed. [s.l.] Editora do MS, 2008a.

BRASIL, M. DA S. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2007**. Brasília - DF: Editora do Ministério da Saúde, 2008b.

BRASIL, M. DA S. **Sangue e Hemoderivados Rede Física - Serviços de Hemoterapia, Produção Hemoterápica, Matriz de Indicadores**. Brasília - DF: Editora do MS, 2009.

BRASIL, M. DA S. **Manual de Reabilitação na Hemofilia**. 1ª edição ed. Brasília - DF: Editora MS, 2011.

BRASIL, M. DA S. **Hemofílicos terão acesso a novo medicamento de alta tecnologia — Portal Brasil**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/03/hemofilicos-terao-acesso-a-novo-medicamento-de-alta-tecnologia>>. Acesso em: 11 ago. 2016.

BRASIL, M. DA S. ATO PORTARIA Nº 364. Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. . 6 maio 2014.

BRASIL, M. DA S. **Manual de hemofilia**. 2ª ed. [s.l.] MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015c.

BRASIL, M. DA S. **País atinge meta per capita de oferta de hemoderivados**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/19053-hemofilia>>. Acesso em: 11 ago. 2016d.



BUTLER, R. B.; MCCLURE, W.; WULFF, K. Practice patterns in haemophilia A therapy--a survey of treatment centres in the United States. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 9, n. 5, p. 549–554, set. 2003.

BUZZARD, B. M. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 343, p. 42–46, out. 1997.

BUZZARD, B. M.; HEIM, M. A study to evaluate the effectiveness of “Air-Stirrup” splints as a means of reducing the frequency of ankle haemarthroses in children with haemophilia A and B. **Haemophilia**, v. 1, n. 2, p. 131–136, 1 abr. 1995.

CHAUGULE, S.; HAY, J.; YOUNG, G. Understanding patient preferences and willingness to pay for hemophilia therapies. **Patient Preference and Adherence**, p. 1623, nov. 2015.

DE MOERLOOSE, P. et al. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 14, n. 5, p. 931–938, set. 2008.

DE TEZANOS PINTO, M.; FERNANDEZ, J.; PEREZ BIANCO, P. R. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. **Haemostasis**, v. 22, n. 5, p. 259–267, 1992.

DU TREIL, S.; RICE, J.; LEISSINGER, C. A. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 13, n. 5, p. 493–501, set. 2007.

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA. **Hemobrás Nova Estratégia da Gestão e Decolagem da Fábrica OUT2009 OUT2013**. Brasília - DF: Hemobrás, 2013.

EVATT, B. L. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982-1984. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 4, n. 11, p. 2295–2301, nov. 2006.

EVATT, B. L. The AIDS epidemic in haemophilia patients II: pursuing absolute viral safety of clotting factor concentrates 1985–1988. **Haemophilia**, v. 18, n. 5, p. 649–654, 1 set. 2012.

EYSTER, M. E. et al. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. **Blood**, v. 51, n. 6, p. 1179–1188, jun. 1978.

FARR, A. D. Treatment of haemophilia by transfusion: the first recorded case. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 74, n. 4, p. 301–305, abr. 1981.

FARRELL, T. M. et al. Low correlation between subjective and objective measures of knowledge on surgery clerkships. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 210, n. 5, p. 680–683, 683–685, maio 2010.

FELDMAN, B. M. et al. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 14 Suppl 3, p. 162–169, jul. 2008.

FELDMAN, B. M. et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. 2, p. 223–230, fev. 2011.

- FERNANDEZ-PALAZZI, F. et al. Radioactive synoviorthesis in hemophilic hemarthrosis: materials, techniques, and dangers. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 328, p. 14–18, jul. 1996.
- FERREIRA, A. A. et al. Hemophilia A in Brazil - epidemiology and treatment developments. **Journal of Blood Medicine**, v. 5, p. 175–184, 2014.
- FISCHER, K. et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. **Blood**, v. 99, n. 7, p. 2337–2341, 1 abr. 2002a.
- FISCHER, K. et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 8, n. 6, p. 745–752, nov. 2002b.
- FISCHER, K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. **Blood Transfusion**, v. 10, n. 2, p. 169–173, abr. 2012.
- FISCHER, K. et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. **Blood**, v. 122, n. 7, p. 1129–1136, 15 ago. 2013a.
- FISCHER, K. et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. **Blood**, v. 122, n. 7, p. 1129–1136, 15 ago. 2013b.
- FISCHER, K. et al. Evaluating outcome of prophylaxis in haemophilia: objective and self-reported instruments should be combined. **Haemophilia**, v. 22, n. 2, p. e80–e86, mar. 2016.
- FISCHER, K.; DE KLEIJN, P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. **Haemophilia**, v. 19, n. 6, p. 944–950, nov. 2013.
- FONTES, E. M. A. et al. Hemophilia care in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Panamericana De Salud Pública = Pan American Journal of Public Health**, v. 13, n. 2–3, p. 124–128, mar. 2003.
- FRANCHINI, M.; LIPPI, G. Recombinant factor VIII concentrates. **Seminars in thrombosis and hemostasis**, v. 36, n. 5, p. 493–497, jul. 2010.
- FRANCHINI, M.; MANNUCCI, P. M. Prophylaxis for adults with haemophilia: towards a personalised approach? **Blood Transfusion**, v. 10, n. 2, p. 123–124, abr. 2012.
- FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 13, p. 975–982, 26 set. 2002.
- FRIEDMAN, K. D.; RODGERS, G. M. Inherited coagulation disorders. In: WINTROBE, M. M.; GREER, J. P. (Eds.). . **Wintrobe's clinical hematology**. 12th ed ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 1379–1424.
- GAGNÉ, C.; GODIN, G. Improving self-report measures of non-adherence to HIV medications. **Psychology & Health**, v. 20, n. 6, p. 803–816, 1 dez. 2005.
- GARCÍA-DASÍ, M. et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. **Haemophilia**, v. 21, n. 4, p. 458–464, 1 jul. 2015.
- GERAGHTY, S. et al. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 12, n. 1, p. 75–81, jan. 2006.

- GILBERT, M. S.; CORNWALL, R. The history of synoviorthesis in haemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 7 Suppl 2, p. 3–5, jul. 2001.
- GILBERT, M. S.; RADOMISLI, T. E. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 343, p. 88–92, out. 1997.
- GODIN, G.; GAGNÉ, C.; NACCACHE, H. Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication. **AIDS patient care and STDs**, v. 17, n. 7, p. 325–332, jul. 2003.
- HACKER, M. R.; GERAGHTY, S.; MANCO-JOHNSON, M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 7, n. 4, p. 392–396, jul. 2001.
- HARRELD, K. et al. Correlation of Subjective and Objective Measures Before and After Shoulder Arthroplasty. **Orthopedics**, v. 36, n. 6, p. 808–814, 1 jun. 2013.
- HAWKINS, R. J.; GODDARD, N. J. Haemophilic knee arthropathy with extension contracture. **Haemophilia**, v. 14, n. 3, p. 656–7, 1 jun. 2008.
- HAYNES, R. B. et al. Interventions for enhancing medication adherence. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. CD000011, 2008.
- HILLIARD, P. et al. Hemophilia joint health score reliability study. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 12, n. 5, p. 518–525, set. 2006.
- HO, S. et al. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 20, n. 1, p. 39–43, jan. 2014.
- HOOIVELD, M. J. J. et al. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 48, n. 2, p. 396–403, fev. 2003.
- IANNOTTI, R. J.; BUSH, P. J. Perceived vs. actual friends' use of alcohol, cigarettes, marijuana, and cocaine: Which has the most influence? **Journal of Youth and Adolescence**, v. 21, n. 3, p. 375–389, jun. 1992.
- INGRAM, G. I. The history of haemophilia. **Journal of Clinical Pathology**, v. 29, n. 6, p. 469–479, jun. 1976.
- JANSEN, N. W. D.; ROOSENDAAL, G.; LAFEBER, F. P. J. G. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. **British Journal of Haematology**, v. 143, n. 5, p. 632–640, dez. 2008.
- JONES, P. K.; RATNOFF, O. D. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "deficiency"). **Annals of Internal Medicine**, v. 114, n. 8, p. 641–648, 15 abr. 1991.
- KHAIR, K. et al. Assessment of treatment practice patterns for severe hemophilia A: a global nurse perspective. **Acta Haematologica**, v. 119, n. 2, p. 115–123, 2008.
- KHAWAJI, M.; ASTERMARK, J.; BERNTORP, E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. **European Journal of Haematology**, v. 88, n. 4, p. 329–335, abr. 2012.

KLEIN, J. M.; GONÇALVES, A. DA G. A. **A adesão terapêutica em contexto de cuidados de saúde primários**. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=401036064002>>. Acesso em: 11 ago. 2016.

KREUZ, W. et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?-- The German experience. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 4, n. 4, p. 413–417, jul. 1998.

KULKARNI, R.; LUSHER, J. M. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 21, n. 4, p. 289–295, ago. 1999.

LAFEVER, F. P. J. G.; MIOSSSEC, P.; VALENTINO, L. A. Physiopathology of haemophilic arthropathy. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 14 Suppl 4, p. 3–9, jul. 2008.

LARSSON, S. A. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. **British Journal of Haematology**, v. 59, n. 4, p. 593–602, abr. 1985.

LEDERMAN, M. M. et al. Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. **The New England Journal of Medicine**, v. 308, n. 2, p. 79–83, 13 jan. 1983.

LEE, C. A. et al. Prophylactic treatment in Sweden — overtreatment or optimal model? **Haemophilia**, v. 4, n. 4, p. 409–412, 1 jul. 1998.

LIESNER, R. J.; KHAIR, K.; HANN, I. M. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. **British Journal of Haematology**, v. 92, n. 4, p. 973–978, 1 mar. 1996.

LINDVALL, K. et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 12, n. 1, p. 47–51, jan. 2006.

LLEWELLYN, C. D. et al. The Illness Perceptions and Treatment Beliefs of Individuals with Severe Haemophilia and their Role in Adherence to Home Treatment. **Psychology & Health**, v. 18, n. 2, p. 185–200, 1 jan. 2003a.

LLEWELLYN, C. D. et al. The Illness Perceptions and Treatment Beliefs of Individuals with Severe Haemophilia and their Role in Adherence to Home Treatment. **Psychology & Health**, v. 18, n. 2, p. 185–200, 1 jan. 2003b.

LLINÁS, A. The role of synovectomy in the management of a target joint. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 14 Suppl 3, p. 177–180, jul. 2008.

LÖFQVIST, T. et al. Haemophilia prophylaxis in young patients—a long-term follow-up. **Journal of Internal Medicine**, v. 241, n. 5, p. 395–400, 1 jan. 1997.

LORENZI, T. F. Patologia da Hemostasia. In: **Manual de Hematologia: Propedeutica e Clínica**. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p. 521–601.

LUCK, J. V. et al. Hemophilic arthropathy. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 12, n. 4, p. 234–245, ago. 2004.

MACLAUGHLIN, E. J. et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? **Drugs & Aging**, v. 22, n. 3, p. 231–255, 2005.

MANCO-JOHNSON, M. J. et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 6, p. 535–544, 9 ago. 2007.

MANCO-JOHNSON, M. J. et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 11, n. 6, p. 1119–1127, jun. 2013.

MANNUCCI, P. M. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. **Baillière's Clinical Haematology**, v. 9, n. 2, p. 273–290, jun. 1996.

MANNUCCI, P. M. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 1, n. 7, p. 1349–1355, jul. 2003.

MANNUCCI, P. M. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 14 Suppl 3, p. 10–18, jul. 2008.

MANNUCCI, P. M.; TUDDENHAM, E. G. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 23, p. 1773–1779, 7 jun. 2001.

MÁRQUEZ CONTRERAS, E. Evaluación del incumplimiento en la práctica clínica. **Hipertensión**, v. 25, n. 5, p. 205–213, 1 out. 2008.

MCCARTHY, A. et al. Development of haemophilic arthropathy of the ankle: results of a Delphi consensus survey on potential contributory factors. **Haemophilia**, v. 21, n. 1, p. 116–123, 1 jan. 2015.

MCLAUGHLIN, J. M. et al. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. **Haemophilia**, v. 20, n. 4, p. 506–512, jul. 2014.

MCLENNAN, J. D. Early termination of breast-feeding in periurban Santo Domingo, Dominican Republic: mothers' community perceptions and personal practices. **Revista Panamericana De Salud Pública = Pan American Journal of Public Health**, v. 9, n. 6, p. 362–367, jun. 2001.

MIJARES, M. E.; DE SÁNCHEZ, A. B. [Prophylaxis in hemophilia: situation analysis and call-to-action in Latin America. A report from the GLAITH group]. **Investigación Clínica**, v. 56, n. 3, p. 264–275, set. 2015.

MOLHO, P. et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. secretariat.haemophiles@cch.ap-hop-paris.fr. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 6, n. 1, p. 23–32, jan. 2000.

MORISKY, D. E. et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 10, n. 5, p. 348–354, maio 2008.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67–74, jan. 1986.

MYLES, L. M.; MASSICOTTE, P.; DRAKE, J. Intracranial Hemorrhage in Neonates with Unrecognized Hemophilia A: A Persisting Problem. **Pediatric Neurosurgery**, v. 34, n. 2, p. 94–97, 23 mar. 2001.

NIEUWLAAT, R. et al. Interventions for enhancing medication adherence. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, p. CD000011, 2014.

NIJDAM, A. et al. Using routine Haemophilia Joint Health Score for international comparisons of haemophilia outcome: standardization is needed. **Haemophilia**, v. 22, n. 1, p. 142–147, jan. 2016a.

NIJDAM, A. et al. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 115, n. 5, p. 931–938, 2 maio 2016b.

NIJDAM, A.; FISCHER, K. Discontinuing long-term prophylaxis in severe hemophilia: Effects on joint health. Abstracts of the WFH 2014 World Congress, May 11-15, Melbourne, Australia. v. 3, p. 95–96, 2014.

NILSSON, I. M. et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. **Journal of Internal Medicine**, v. 232, n. 1, p. 25–32, jul. 1992.

NOONE, D.; O'MAHONY, B.; PRIHODOVA, L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 17, n. 5, p. e842-843, set. 2011.

NORMAN, G. R.; STREINER, D. L. **Biostatistics: the bare essentials**. 3rd ed ed. Shelton, Conn: People's Medical Pub. House, 2008.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 4, p. 642–649, ago. 2011.

OLDENBURG, J. et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 21, n. 2, p. 171–179, mar. 2015.

OLDENBURG, J.; BRACKMANN, H.-H. Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. **Thrombosis Research**, v. 134 Suppl 1, p. S33-37, nov. 2014.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487–497, 4 ago. 2005.

OTA, S. et al. Definitions for haemophilia prophylaxis and its outcomes: the Canadian consensus study. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 13, n. 1, p. 12–20, jan. 2007.

PARTRIDGE, A. H. et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 9, p. 652–661, 1 maio 2002.

PERGANTOU, H. et al. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 16, n. 1, p. 124–129, jan. 2010.

PETRINI, P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 7, n. 1, p. 99–102, jan. 2001.

PEYVANDI, F. et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 12 Suppl 3, p. 82–89, jul. 2006.

PIPE, S. W.; VALENTINO, L. A. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 13 Suppl 4, p. 1–16; quiz 3 p following 16, nov. 2007.

PRINCE, S. A. et al. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. **The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 5, p. 56, 6 nov. 2008.

QUEROL, F. et al. Orthoses in haemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 8, n. 3, p. 407–412, maio 2002.

RABINER, S. F.; TELFER, M. C. Home Transfusion for Patients with Hemophilia A. **New England Journal of Medicine**, v. 283, n. 19, p. 1011–1015, 5 nov. 1970.

RAGNI, M. V. et al. Risk Factors for Inhibitor Formation in Hemophilia: A Prevalent Case-Control Study. **Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 15, n. 5, p. 1074–1082, set. 2009.

RAGNI, M. V. et al. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 18, n. 1, p. 63–68, jan. 2012.

RAGNI, M. V.; SHERMAN, K. E.; JORDAN, J. A. Viral pathogens. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 16 Suppl 5, p. 40–46, jul. 2010.

RIBBANS, W. J.; GIANGRANDE, P.; BEETON, K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 343, p. 12–18, out. 1997.

RISKE, B. Sports and exercise in haemophilia: benefits and challenges. **Haemophilia**, v. 13, p. 29–30, 1 set. 2007.

ROBERTS, H. R.; ESCOBAR, M. A.; WHITE, G. C. Hemophilia A and Hemophilia B. In: LICHTMAN, M. et al. (Eds.). **Williams Hematology**. 7 edition ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2005. p. 2009–2029.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 7, n. 1, p. 1–5, jan. 2001.

ROOSEDAAL, G. et al. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. **The Journal of Rheumatology**, v. 24, n. 7, p. 1350–1354, jul. 1997.

ROOSEDAAL, G. et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 80, n. 3, p. 540–545, maio 1998.

ROOSENDAAL, G. et al. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. **Histopathology**, v. 34, n. 2, p. 144–153, fev. 1999a.

ROOSENDAAL, G. et al. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 42, n. 5, p. 1025–1032, maio 1999b.

ROOSENDAAL, G. et al. Blood-Induced Joint Damage: An Overview of Musculoskeletal Research in Haemophilia. In: **Musculoskeletal Aspects of Haemophilia**. [s.l.] Blackwell Science Ltd, 2000. p. 18–26.

ROOSENDAAL, G. et al. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 14 Suppl 6, p. 4–10, nov. 2008.

SABATÉ, E.; WORLD HEALTH ORGANIZATION (EDS.). **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization, 2003.

SANTOS, E. G. DOS et al. Deformidades e incapacidades dos hemofílicos do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo, Brasil. **Rev. ter. ocup**, v. 18, n. 2, p. 86–94, 2007.

SCHRAMM, W. Experience with prophylaxis in Germany. **Seminars in Hematology**, v. 30, n. 3 Suppl 2, p. 12–5, 1 ago. 1993.

SCHRAMM, W.; BERGER, K. Linking medicine and economics: health economics and quality of life in haemophilia care. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 8, n. 3, p. 217–220, maio 2002.

SCHRIJVERS, L. H. et al. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 19, n. 3, p. 355–361, maio 2013.

SCHRIJVERS, L. H. et al. Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 21, n. 5, p. 612–621, set. 2015.

SCHRIJVERS, L. H. **Exploring self-management and adherence in haemophilia**. [s.l.] Universiteit Utrecht, 30 set. 2015.

SCHRIJVERS, L. H.; SCHUURMANS, M. J.; FISCHER, K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 22, n. 4, p. 499–506, jul. 2016.

SOUCIE, J. M.; EVATT, B.; JACKSON, D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. **American Journal of Hematology**, v. 59, n. 4, p. 288–294, dez. 1998.

SRIVASTAVA, A. et al. Management of haemophilia in the developing world. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 4, n. 4, p. 474–480, jul. 1998.

SRIVASTAVA, A. et al. Hemophilia treatment in developing countries: products and protocols. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 31, n. 5, p. 495–500, nov. 2005.



SRIVASTAVA, A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 19, n. 1, p. e1-47, jan. 2013.

STAPLES, B.; BRAVENDER, T. Drug compliance in adolescents: assessing and managing modifiable risk factors. **Paediatric Drugs**, v. 4, n. 8, p. 503–513, 2002.

TAMURIAN, R. M.; SPENCER, E. E.; WOJTYS, E. M. The role of arthroscopic synovectomy in the management of hemarthrosis in hemophilia patients: financial perspectives. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association**, v. 18, n. 7, p. 789–794, set. 2002.

THOMAS, S. **SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA SINOVITE CRÔNICA EM HEMOFILIA E EM DOENÇA DE VON WILLEBRAND**. Dissertação de mestrado—Programa de Pós-graduação de Clínica Médica, Faculdade de Medicina: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.

THORNBURG, C. D. Prophylactic Factor Infusions for Patients with Hemophilia: Challenges with Treatment Adherence. **ResearchGate**, 1 jan. 2010.

THORNBURG, C. D. et al. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 18, n. 4, p. 568–574, jul. 2012.

TRIANTAFYLLOU, S. J. et al. Open and arthroscopic synovectomy in hemophilic arthropathy of the knee. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 283, p. 196–204, out. 1992.

VALENTINO, L. A. et al. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 13 Suppl 3, p. 10–13, nov. 2007.

VALENTINO, L. A. Controversies regarding the prophylactic management of adults with severe haemophilia A. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 15 Suppl 2, p. 5–18, NaN-22, dez. 2009.

VALENTINO, L. A. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 8, n. 9, p. 1895–1902, set. 2010.

VALENTINO, L. A.; HAKOBYAN, N. Histological changes in murine haemophilic synovitis: a quantitative grading system to assess blood-induced synovitis. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 12, n. 6, p. 654–662, nov. 2006.

VAN DEN BERG, H. M. et al. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 8 Suppl 2, p. 43–46, mar. 2002.

VAN DEN BERG, H. M. et al. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 12 Suppl 3, p. 159–168, jul. 2006.

VAN DEN BERG, H. M.; FISCHER, K. Prophylaxis for severe hemophilia: experience from Europe and the United States. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 29, n. 1, p. 49–54, fev. 2003.

VAN DIJK, K. et al. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. **British Journal of Haematology**, v. 130, n. 1, p. 107–112, jul. 2005.

VILLAÇA, P. R.; CARNEIRO, J. D. A.; D'AMICO, E. A. Hemofilias. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. (Eds.). . **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001.

WFH, W. F. OF H. **KEY ISSUES IN HEMOPHILIA TREATMENT PART 1: PRODUCTS**. Disponível em: <<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1218.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2016.

WHO, W. RLD H. O. **ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES Evidence for action**. Geneva: [s.n.].

WIEDEL, J. D. Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia: 10-to-15 year followup. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 328, p. 46–53, jul. 1996.

WINSLOW, B. T.; ONYSKO, M.; HEBERT, M. Medications for Alcohol Use Disorder. **American Family Physician**, v. 93, n. 6, p. 457–465, 15 mar. 2016.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Epidemiological research**. Disponível em: <<http://www.wfh.org/en/our-work/epidemiological-research>>. Acesso em: 12 jun. 2016.

ZAPPA, S. et al. Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010 practice patterns survey. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 18, n. 3, p. e140-153, maio 2012.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO E QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO

---

#### FORMULÁRIO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

---

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1. Nº Prontuário: \_\_\_\_\_ ( ) Hemocentro FAMEMA ( ) Hemocentro FMB
2. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
3. Cidade de Origem: \_\_\_\_\_ UF \_\_\_\_\_
4. Distância cidade de origem – hemocentro: \_\_\_\_\_
5. Etnia : ( ) Branca ( ) Preta ( ) Amarela ( ) Parda ( ) Indígena
6. Atividade profissional / ocupação: \_\_\_\_\_
7. Recebe auxílio doença? ( ) Sim ( ) Não
8. Escolaridade do entrevistado: ( ) próprio paciente ( ) representante: \_\_\_\_\_  
 ( ) não sabe ler/escrever  
 ( ) analfabeto funcional  
 ( ) ensino fundamental incompleto  
 ( ) ensino fundamental completo  
 ( ) ensino médio incompleto  
 ( ) ensino médio completo  
 ( ) superior incompleto  
 ( ) superior completo  
 ( ) pós graduação incompleta  
 ( ) pós graduação
9. Situação familiar do paciente (assinale todas as pertinentes)  
 ( ) Convive com companheira (o) e filho (s)  
 ( ) Convive com companheira (o) e com laços conjugais e sem filho (s)  
 ( ) Convive com companheira (o) com filho (s) e/ou outro (os) familiar (es)  
 ( ) Convive com familiar (es)  
 ( ) Convive com outra(s) pessoa (as) sem laços consanguíneos e/ou laços conjugais  
 ( ) Vive só  
 ( ) Sem informação

---

**FORMULÁRIO PERFIL CLÍNICO**


---

**1. Diagnóstico:** ( ) Hemofilia A ( ) Hemofilia B

**2. Data do resultado/diagnóstico:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**2.1. Gravidade da Hemofilia:** ( ) Leve: > 5% a < 40% ou > 0,05 a 0,40 UI/ml  
 ( ) Moderada: 1% a 5% ou 0,01 – 0,05 UI/ml  
 ( ) Grave: <1% ou < 0,01 UI/ml

**3. Presença de Inibidor:** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não testado

**3.1. Data do Resultado:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**3.1.2. Título do inibidor:** ( ) 0 – 0,59 UB/ml  
 ( ) 0,6 – 5,0 UB/ml  
 ( ) 5,1 – 10 UB/ml  
 ( ) > 10,0 UB/ml  
 ( ) Não testado

**4. Paciente recebe dose domiciliar de urgência (DDU)?** ( ) Sim ( ) Não

**4.1. Quantas doses recebe para armazenamento de DDU?**  
 ( ) 1 dose ( ) 2 doses ( ) 3 doses ( ) mais de 3 doses

**4.2. Orientado a utilizar quantas doses de DDU por sangramento articular?**  
 ( ) 1 dose ( ) 2 doses ( ) 3 doses ( ) + de 3 doses

**5. Profilaxia:**

( ) **primária:** ( ) 2x/sem ( ) 3x/sem ( ) dias alternados  
 Especificar dias da semana de aplicação: \_\_\_\_\_

( ) **secundária:** ( ) 2x/sem ( ) 3x/sem ( ) dias alternados  
 Especificar dias da semana de aplicação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data do início da profilaxia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**6. HIV e Hepatites por vírus B e C:**

**6.1. Infecção pelo HIV:** ( ) ausente ( ) presente

**6.1.2. Se há infecção pelo HIV, o paciente tem o diagnóstico de AIDS?** ( )sim ( ) não

**6.2. Há infecção crônica pelo vírus da Hepatite B?** ( )sim ( ) não

**6.3. Há infecção crônica pelo vírus da Hepatite C?** ( )sim ( ) não

**7. Outras doenças:**

( ) Hipertensão arterial  
 ( ) Diabetes tipo 1  
 ( ) Diabetes tipo 2  
 ( ) Dislipidemia  
 ( ) Asma  
 ( ) Insuficiência Cardíaca Crônica  
 ( ) Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica  
 ( ) Tabagismo  
 ( ) Alcoolismo

- ( ) Hipotireoidismo  
 ( ) Hipertireoidismo  
 ( ) Outras. Especificar nas linhas abaixo:

\_\_\_\_\_

—

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**8. Faz uso de órteses?** ( ) Não ( ) Sim

Se sim, quais? ( ) cadeira de rodas ( ) bengala ( ) andador ( ) muletas ( ) Outra (as). Qual (is) \_\_\_\_\_

**9. Procedimentos ortopédicos realizados:** ( ) Não ( ) Sim

( ) imobilizações prolongadas: Quais articulações? \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Período: De \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( ) **Sinovectomia (s)** ( ) Joelho D ( ) Joelho E ( ) Outra (as) articulação (ões):

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( ) **Artroplastia (s)** ( ) Joelho D ( ) Joelho E ( ) Quadril D ( ) Quadril E ( )

Outra (s) \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( ) **Artrocentese (s):** \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( )

**Outros:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## QUESTIONÁRIO PARA A ENTREVISTA

*“Gostaríamos de conversar com você sobre como tem sido a prática do tratamento profilático no seu dia a dia. É um tratamento novo, e para nós assistentes, é muito importante acompanhá-los nesta nova rotina. A intenção é de auxiliá-los em possíveis dificuldades. Considere que não existem respostas certas ou erradas, estamos apenas interessados em sua opinião sobre este assunto.”*

1. Você consegue me explicar a sua (do seu filho) prescrição do uso de fator profilático? Qual a dose e quantas vezes por semana deve ser aplicado? Quem faz a aplicação endovenosa?

Resposta: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.1. **(APENAS PARA A PESQUISADORA)**. A explicação do paciente corresponde à prescrição encontrada no prontuário? ( ) Sim ( ) Não

2. De forma geral, como você considera a sua prática de uso dos fatores de coagulação em relação àquilo que os médicos prescreveram para você?

( ) muito boa ( ) boa ( ) regular ( ) ruim ( ) muito ruim

3. Você (seu filho) faz uso de tratamento com Dose Domiciliar de Urgência (DDU)?

( ) Não

( ) Sim

3.1. Se sim, você consegue me explicar como você deve usar o fator para tratamento de um sangramento (DDU)?

Resposta: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3.2. **(APENAS PARA A PESQUISADORA)**. A explicação do paciente corresponde à orientação do prontuário? ( ) Sim ( ) Não

4. Hoje, dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, você veio pegar seus frascos de doses de fator para o tratamento profilático. A última vez que você veio buscar suas doses de fator foi no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_. Neste período de \_\_\_\_\_ meses, quantos dias você (seu filho) deixou de usar os fatores que estavam prescritos para profilaxia?

Resposta: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. Neste mesmo período, você (seu filho) teve algum episódio hemorrágico?

Sim       Não

Onde?  JD  JE  TD  TE  CD  CE  OD  OE  QD   
 QE  Outro: \_\_\_\_\_

5.1. Neste mesmo período você (seu filho) precisou utilizar a DDU?

Sim                       Não

Utilizou quantas doses?  1  2  3  + de 3: \_\_\_\_\_

5.2. Você (seu filho) chegou a usar alguma dose de profilaxia para tratar esse(s) sangramento(s)?

Sim       Não

Utilizou quantas doses?  1  2  3  + de 3: \_\_\_\_\_

***Agora vamos pensar no último ano.***

6. Em média, quantos dias por mês no decorrer deste ano, você (seu filho) deixou de aplicar a dose profilática de fator?

Resposta: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

7. Quais são os motivos que já fizeram você (seu filho) não tomar o fator de coagulação prescrito para a prevenção de hemorragias no último ano? Diga todos os motivos que você lembrar. Mais algum?

Resposta: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

***Agora, vou fazer perguntas sobre como você acha que os outros hemofílicos em geral se tratam.***

8. Em um mês normal, de 04 semanas, você acha que os hemofílicos que tem prescrição igual a sua (do seu filho) de uso de fatores \_\_\_\_\_ vezes por semana, deixam de tomar alguma dose?

Sim  Não

Quantas?

1 dose  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11  12

9. Quais são os motivos que você acha que fazem com que os outros hemofílicos em geral não tomem os fatores de coagulação da forma como os médicos prescreveram? Diga todos os motivos que você lembrar. Mais algum?

Resposta: \_\_\_\_\_

---

---

---

10. Você acha que os hemofílicos em geral utilizam doses que foram prescritas para o tratamento profilático, para o tratamento de sangramentos?

Sim  Não

10.1. Se sim, suponhamos que ocorra um sangramento articular em um hemofílico com o mesmo esquema de tratamento profilático que o seu (seu filho). Você acha que ele utilizaria quantas doses do tratamento profilático para o tratamento do sangramento articular?

1 dose  2 doses  3 doses  + de 3 doses, quantas? \_\_\_\_\_

12. Como você considera a prática de uso dos fatores de coagulação para profilaxia pelos outros hemofílicos em geral em relação aquilo que os médicos prescreveram?

muito boa  boa  regular  ruim  muito ruim



**APÊNDICE B – AUTORIZAÇÕES DAS COORDENAÇÕES DAS UNIDADES ENVOLVIDAS E APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FMB/UNESP**



**SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO  
ECONÔMICO, CIÊNCIA, TECNOLOGIA  
E INOVAÇÃO**



**FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA**

Criada pela Lei Estadual nº 8.898 de 27.08.94  
R: Lourival Greco, 240 - Caixa Postal 2003  
CEP 17.519-060 - MARÍLIA - SP  
Fone (14) 3402-1866 - Fax (14) 3433-0140  
E-mail: [famcoornto@famema.br](mailto:famcoornto@famema.br)

**Diretoria  
(14) 3402-1866**

**DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA PARA REALIZAÇÃO DE  
PESQUISA**

Marília, 29/10/2014

*Aos membros do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos*

Através deste documento, formalmente declaramos que a Diretoria do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília está ciente do planejamento, justificativas, objetivos e métodos previstos pelo projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação da aderência à profilaxia na hemofilia grave, em análise transversal no interior do Estado de São Paulo”, sob responsabilidade e coordenação da Fisioterapeuta e Pesquisadora Vanessa Giroto Guedes (<http://lattes.cnpq.br/5643643950478587>).

Temos ciência e concordamos que, a contar da data de aprovação desta proposta de projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, este estudo possa ser desenvolvido em 16 meses.

Estamos cientes que os sujeitos da pesquisa serão pacientes Hemofílicos Graves, cadastrados no nosso serviço, e que este projeto segue a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012.

Atenciosamente

Dra Doralice Marville Tan  
CRM: 49.147

HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP

**DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA PARA REALIZAÇÃO DE  
PESQUISA**



Botucatu, 12 de janeiro de 2014

*Aos membros do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos*

Através deste documento, formalmente declaramos que a Diretoria do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) está ciente do planejamento, justificativas, objetivos e métodos previstos pelo projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil)", sob responsabilidade e coordenação da Fisioterapeuta e Pesquisadora Vanessa Giroto Guedes (<http://lattes.cnpq.br/5643643950478587>).

Temos ciência e concordamos que, a contar da data de aprovação desta proposta de projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, este estudo possa ser desenvolvido em 16 meses.

Superintendência do Hospital das Clínicas  
Distrito de Rubião Júnior, s/n | CEP 18618-970  
Botucatu | São Paulo | Brasil  
Tel. (14) 3811-6215 | 3811-6218 | 3811-8100 | Fax 3882-5387  
[www.hcfrb.unesp.br](http://www.hcfrb.unesp.br) | [hcbotu@fmb.unesp.br](mailto:hcbotu@fmb.unesp.br)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP**

Estamos cientes que os sujeitos da pesquisa serão pacientes Hemofílicos Graves, cadastrados no nosso serviço, e que este projeto segue a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012.



Atenciosamente,

  
Dr. José Mauro Zanini

CRM: 37921

Diretor Técnico

Hemocentro de Botucatu (HC/FMB/UNESP)



FACULDADE DE MEDICINA DE  
BOTUCATU -UNESP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil)

**Pesquisador:** Vanessa Giroto Guedes

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 40886815.2.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Saúde Pública

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.169.648

**Data da Relatoria:** 03/08/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Tratam os autos da solicitação dos pesquisadores em incluir no presente projeto mais um instrumento de trabalho: Hemophilia Joint Health Score (HJHS), recentemente traduzido e adaptado para a língua portuguesa) que consiste em uma avaliação fisioterapêutica destinada exclusivamente para pacientes hemofílicos indicado pelo Ministério da Saúde.

Apresentou projeto de pesquisa com o acréscimo do referido instrumento, bem como TCLE com as devidas adaptações.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Constantes do parecer nº 970.320

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

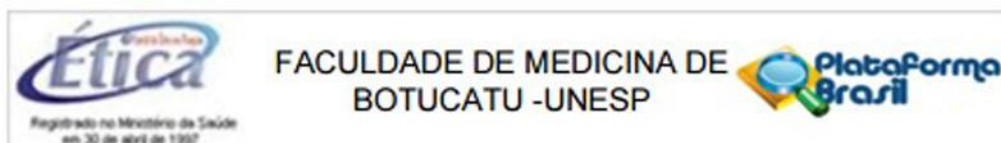
Constantes do parecer nº 970.320

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Com a inclusão do novo instrumento de trabalho, os dados obtidos enriquecerão a pesquisa.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi apresentado novo TCLE adaptado, o qual cumpre as normas da resolução 466/2012.



Continuação do Parecer: 1.169.648

**Recomendações:**

Não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sugiro aprovação da inclusão do instrumento de trabalho: Hemophilia Joint Health Score (HJHS), recentemente traduzido e adaptado para a língua portuguesa.)

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O CEP em reunião de 03 de agosto de 2.015 APROVOU a Emenda de:

1. A inclusão do instrumento de trabalho: "Hemophilia Joint Health Score (HJHS)", recentemente traduzido e adaptado para a língua portuguesa;
2. O TCLE readequado, já contendo o novo instrumento de trabalho;
3. O Projeto de Pesquisa também reformulado, já contendo o novo instrumento de trabalho.

Alertamos aos pesquisadores sobre a necessidade de enviar o respectivo "Relatório Final de Atividades" tão logo o presente estudo seja concluído. Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO"

Endereço: Chácara Butignoli, s/n  
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE  
BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 1.169.646

BOTUCATU, 04 de Agosto de 2015

---

Assinado por:  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.518-970

E-mail: [capellup@fmb.unesp.br](mailto:capellup@fmb.unesp.br)

## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

O(a) sr(a) ou seu filho está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil)**”. O objetivo deste estudo é entender melhor como os pacientes com hemofilia e em regime de profilaxia estão se adequando ao tratamento atualmente.

O(a) sr(a).ou seu filho foi convidado(a) a participar dessa pesquisa por estar inserido no programa de profilaxia do Ministério da Saúde e ser cadastrado em um dos dois hemocentros que foram selecionados para a realização desta pesquisa (Hemocentro de Marília/FAMEMA ou Hemocentro de Botucatu HC/FMB).

A pesquisa consta de consultas em prontuários médicos, avaliação fisioterapêutica osteo-mio-articular através de um instrumento de avaliação validado internacionalmente e indicado pelo Ministério da Saúde para pacientes em tratamento profilático, o Hemophilia Joint Health Score (HJHS) e uma entrevista conduzida pela pesquisadora Vanessa Giroto Guedes, presencial.

O objetivo da avaliação osteo-mio-articular é caracterizar a saúde articular dos pacientes que estão em tratamento profilático. A avaliação durará cerca de 45 minutos. Trata-se de uma avaliação física simples, indolor, que não requer exames de imagem ou coleta de sangue. Durante o seguimento da avaliação poderá haver documentação fotográfica ou filmagem caso seja autorizado.

As perguntas da entrevista serão sobre sua prática de uso do fator coagulante no último mês quanto ao número de doses e frequência de utilização. Em seguida serão perguntados sobre sua percepção acerca das práticas de uso dos fatores coagulantes com relação aos “hemofílicos em geral”. Os dados relativos às respostas serão posteriormente transcritos e agrupados com relação aos motivos da não adesão ao tratamento profilático. A entrevista durará de 15 a 20 minutos.

Diante essas informações, buscaremos identificar as barreiras e motivações existentes para a adesão e má adesão ao tratamento profilático na hemofilia, com o intuito de contribuir para o conhecimento acerca dos fatores associados por parte dos hemofílicos à reposição dos fatores coagulantes de forma profilática.

Será garantido a todos os potenciais participantes o direito a não participação e inclusão no estudo, sem prejuízo do usual atendimento, e a livre possibilidade de desistência da participação a qualquer momento do estudo. Será garantido também a proteção e o sigilo dos dados e informações coletadas, mediante a utilização de identificação alfanumérica nas planilhas, apenas de acordo com o número do registro do prontuário e iniciais, evitando a exposição de dados confidenciais.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu FMB/UNESP, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome (paciente ou representante) \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Vanessa Giroto Guedes

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**ANEXOS**

**ANEXO 1 – RESUMO DAS PONTUAÇÕES DO ESCORE DE SAÚDE ARTICULAR NA HEMOFILIA 2.1 (HAEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE 2.1 - HJHS)**

Número de ID do indivíduo: \_\_\_\_\_

Nome do Fisioterapeuta: \_\_\_\_\_

Nº Avaliação: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Hora: \_\_\_\_\_

dd / mm / aaaa

**Escore de Saúde Articular na Hemofilia 2.1 – Planilha de Resumo da Pontuação**

	Cotovelo Esquerdo	Cotovelo Direito	Joelho Esquerdo	Joelho Direito	Tornozelo Esquerdo	Tornozelo Direito
Edema	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Duração (Edema)	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Atrofia do músculo	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Crepitações no movimento	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Perda da flexão	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Perda da extensão	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Dor nas articulações	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
Força	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
<b>Total das articulações</b>						

Soma dos totais das articulações

NA = Não avaliável

+

Pontuação da Marcha Global

(  NA incluído nos itens de Marcha)

Pontuação total do HJHS

=

**Edema**

- 0 = Nenhum edema
- 1 = Leve
- 2 = Moderado
- 3 = Grave

**Crepitação no movimento**

- 0 = Nenhuma
- 1 = Leve
- 2 = Grave

**Força ( Usando a escala de Daniels & Worthingham)**

- Dentro do ADM disponível
- 0 = Sustenta a posição de teste contra a gravidade com resistência máxima (grau 5)
- 1 = Sustenta a posição de teste contra a gravidade com resistência moderada (porém flha com a resistência máxima) (grau 4)
- 2 = Sustenta a posição de teste com resistência mínima (grau 3+) ou sustenta a posição de teste contra a gravidade (grau 3)
- 3 = Capaz de completar parcialmente o arco de movimento contra a gravidade (grau 3 -/2+), ou é capaz de completar todo o arco de movimento com gravidade eliminada (grau 2) ou o arco de movimento parcial com gravidade eliminada (grau 2-)
- 4 = Traço (grau 1) ou nenhuma contração muscular (grau 0)
- NA = Não avaliável

**Duração:**

- 0 = Sem edema ou < 6 meses
- 1 = ≥ 6 meses

**Perda da flexão**

- Lado Contralateral: Tabelas Normativas:
- |               |                         |
|---------------|-------------------------|
| 0 = < 5°      | 0=Dentro dos intervalos |
| 1 = 5° - 10°  | 1 = 1° - 4°             |
| 2 = 11° - 20° | 2 = 5° - 10°            |
| 3 = > 20°     | 3 = > 10°               |

**Atrofia muscular**

- 0 = Nenhuma
- 1 = Leve
- 2 = Grave

**Perda da extensão**

- (a partir da hiperextensão)
- Lado Contralateral: Tabelas Normativas:
- |               |                         |
|---------------|-------------------------|
| 0 = < 5°      | 0=Dentro dos intervalos |
| 1 = 5° - 10°  | 1 = 1° - 4°             |
| 2 = 11° - 20° | 2 = 5° - 10°            |
| 3 = > 20°     | 3 = > 10°               |

**Marcha global (caminhar, subir/descer degraus, correr, pular com 1 perna)**

- 0 = Todas as habilidades estão dentro dos limites normais
- 1 = Uma habilidade não está dentro dos limites normais
- 2 = Duas habilidades não estão dentro dos limites normais
- 3 = Três habilidades não estão dentro dos limites normais
- 4 = Nenhuma das habilidades está dentro dos limites normais
- NA = Não avaliável

**Dor nas articulações**

- 0 = Nenhuma dor na movimentação ativa
- 1 = Nenhuma dor na movimentação ativa; dor somente com suave pressão ou na palpção
- 2 = Dor na movimentação ativa

**OBSERVAÇÃO:** Existe um manual de instruções e fichas acompanhando, que são necessárias quando se administra o HJHS.

Observações gerais:

---



---



---



---




## ANEXO 2 - AUTORIZAÇÃO DO *INTERNATIONAL PROPHYLAXIS STUDY GROUP* (IPSG), PARA APLICAÇÃO DO HJHS 2.1

+ Novo
Responder |
Excluir
Arquivar
Lixo Eletrônico |
Limpar
Mover para |
Categorias |
↻

---

RE: Hemophilia Joint Health Score - IPSG - International Prophylaxis Study Group ↑ ↓

---



**Vanessa Giroto** 16/07/2015 ▶

Para: International Prophylaxis Study Group ✉

Dear researchers!

Thank you for readiness to my request.

I take this opportunity to congratulate them for their commitment to science in rehabilitation in hemophilia and efficiency in the development of HJHS instrument. Surely it would be valuable for the development of my research and clinical work in Brazil.

cordially

Vanessa Giroto, physiotherapist.

---

> Date: Tue, 14 Jul 2015 16:08:18 -0400

> To: [vanessagiroto@hotmail.com](mailto:vanessagiroto@hotmail.com)

> From: [info@ipsg.ca](mailto:info@ipsg.ca)

> Subject: Hemophilia Joint Health Score - IPSG - International Prophylaxis Study Group

>

> Thank you for your interest in the Hemophilia Joint Health Score. The HJHS

> has been tested in its integral, complete version. The developers strongly

> recommend that the tool be used in its entirety as outlined in the current

> instruction manual. If the HJHS is altered in any way we cannot ensure that

> the reliability and validity of the modified score's results are equally

> reliable or valid as the original. Therefore, any modified version of the

> tool should not be referenced as the HJHS in any publications or

> presentations.

> Visit the IPSG HJHS page [1] to access the tool and its resources.

>

---