

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 06/09/2018.



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

**AVALLIAÇÃO DA ADEÇÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO NA HEMOFILIA: 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

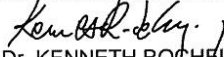
Câmpus de Botucatu



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

Tabela 1- Dados sociodemográficos. (N = 29 pacientes).....	75
Tabela 2- Perfil clínico dos pacientes (N = 29 pacientes)	76
Tabela 3- Quem realiza a infusão dos Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes).....	77
Tabela 4- Locais de sangramento relatados para 17 pacientes no último período entre as retiradas de FAH no hemocentro de referência	77
Tabela 5- Percepção quanto à própria adesão ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos.	78
Tabela 6- Classificação da adesão de acordo com a proporção de unidades não aplicadas no período informadas pelo autorrelato. (N = 29 pacientes)	78
Tabela 7- Percepção quanto adesão dos outros hemofílicos ao tratamento com Fatores Anti-Hemofílicos (N = 29 pacientes).....	78
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).....	79
Tabela 9- Classificação da adesão aferida objetivamente (N = 26 pacientes).....	79
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).....	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.....	81
Tabela 12- 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.

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.; PETERSSON, 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.

LAFFEBER, 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.