



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NATHÁLIA MARTINS BESERRA

**ESTUDO DA ADESÃO E DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM
HEMOFILIA A E B, EM REGIME DE PROFILAXIA, ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA DO CEARÁ**

FORTALEZA
2023

NATHÁLIA MARTINS BESERRA

**ESTUDO DA ADESÃO E DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM
HEMOFILIA A E B, EM REGIME DE PROFILAXIA, ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA DO CEARÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para defesa do Mestrado em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia.

Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes

Coorientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes

**FORTALEZA
2023**

NATHÁLIA MARTINS BESERRA

**ESTUDO DA ADESÃO E DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM
HEMOFILIA A E B EM REGIME DE PROFILAXIA ATENDIDOS EM UM CENTRO
DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para defesa do Mestrado em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia.

Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes

Coorientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lívia Gurgel do Amaral Valente Sá
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B465e Beserra, Nathália Martins.

Estudo da adesão e da qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A e B, em regime de profilaxia, atendidos em centro de referência do Ceará / Nathália Martins Beserra. – 2023.

151 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

Coorientação: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes.

1. Hemofilia. 2. Adesão ao tratamento. 3. Qualidade de vida. I. Título.

Dedico este trabalho ao meu pai João Martins Neto e à minha mãe Raimunda Beserra Martins (*in memoriam*) por todo amor e valores transmitidos; a eles toda a minha gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, toda honra e toda glória, pela conclusão deste trabalho, e por toda força e capacidade para realizá-lo.

A todos da minha família, em especial ao meu pai, irmãos, irmãs, sobrinhos, sobrinhas, cunhados e cunhadas, que sempre acreditaram em meu potencial e vibraram por cada conquista minha. Perdão por ter faltado aos aniversários, por ter que escrever e me concentrar para isso.

À minha orientadora Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes, e coorientador Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes, pelos seus ensinamentos, apoio, confiança, liberdade de discussão referente ao tema abordado, e ter me acolhido amorosamente e aconselhado durante todo o mestrado.

À Dra Rosângela Albuquerque Ribeiro por ser minha inspiração no exercício da hemofilia e por todos os ensinamentos importantes para meu crescimento profissional.

À equipe do ambulatório de Coagulopatias do Hemoce e, em especial, a minha equipe da farmácia, pois todos me apoiaram e me deram força para conseguir aplicar os questionários aos pacientes e concluir minha escrita.

À Dra. Luany Mesquita, pela sabedoria compartilhada e por ter me dado a oportunidade de desenvolver a coleta dos dados durante meu horário de trabalho e por ter dado todo apoio nesse momento.

Aos meus amigos, e especialmente à Clarissa, pelo apoio e palavras de encorajamento, e por compreenderem minha ausência durante o período de desenvolvimento deste trabalho.

À Eliziane e ao Ricardo Camelo, que me ajudaram em diversas etapas do mestrado, desde a elaboração do projeto, até ajustes na dissertação e revisão do banco de dados.

A todos da secretaria do curso de Pós-Graduação e aos professores que aceitaram compor minha banca de defesa, pela atenção e orientação dispensadas durante toda a realização desta pós.

À Nayara Fortaleza, à Larissa Ermenina e ao Dr.Cristiano que foram responsáveis pelo meu processo terapêutico para o resgate deste sonho de ser mestre.

A todos os pacientes do ambulatório que cederam seu tempo e acreditaram na importância desse trabalho também para entender melhor seus tratamentos.

RESUMO

A hemofilia hereditária, considerada uma doença rara, é uma coagulopatia ligada ao cromossomo X que se caracteriza pela ausência ou deficiência do Fator VIII na Hemofilia A e do Fator IX na Hemofilia B. Os principais sinais clínicos que caracterizam a hemofilia são sangramentos intra-articulares (hemartroses), musculares ou em outros tecidos ou cavidades. O tratamento profilático de infusão do fator deficiente é atualmente o padrão ouro para evitar as hemartroses, que se recorrentes podem comprometer as articulações causando a artropatia hemofílica, a qual afeta consideravelmente a qualidade de vida desse grupo de pacientes. Sabe-se que a não adesão ao tratamento medicamentoso é o principal obstáculo para o sucesso da farmacoterapia em pacientes crônicos e ambulatoriais. E o controle dos sangramentos nos pacientes com hemofilia é mais eficaz naqueles que seguem as recomendações dos seus tratamentos, com conseqüente melhora da qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão e a qualidade de vida das pessoas com hemofilia A e B, em regime de profilaxia, atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza. Trata-se de um estudo transversal, observacional e descritivo, realizado entre 29 de junho a 10 de outubro de 2022, no ambulatório do Hemoce em Fortaleza. Participaram do estudo os pacientes com Hemofilia A ou B, em profilaxia há pelo menos 12 meses e sem inibidor. Foram aplicados um questionário para avaliação do perfil sóciodemográfico, clínico e de tratamento, e dois outros específicos: um para avaliação da adesão, o VERITAS-Pro, com 6 domínios de avaliação e ponto de corte para adesão como <57 ; e outro para avaliação da qualidade de vida, o SF-36 com 8 domínios, com escala geral variando de 0 a 100, e quanto mais próximo de 100 melhor a qualidade de vida. Além disso, foi estimada a adesão por meio da relação de doses dispensadas e doses prescritas dos fatores pró-coagulantes no período de 12 meses, e foram feitas consultas em prontuários e sistemas informatizados para checagem das variáveis clínicas e de tratamento. A amostra final foi de 106 pacientes, sendo que 67,0% eram adultos, 87,7% com hemofilia A, e 90,5% eram graves. Considerando as pontuações dos questionários utilizados, para o VERITAS-Pro, a média foi de 40,9 com mínimo de 24 e máximo de 67, obtendo que 93,4% da população estudada possuía adesão ao tratamento; para o SF-36, a média foi de 68,0 com melhores pontuações nos domínios de Saúde Mental (85,0) e Apoio Social (72,4), e piores pontuações para Dor (59,3) e Estado geral de Saúde (57,3). A avaliação da adesão pela relação entre as Doses Dispensadas e Doses Prescritas foi abaixo do resultado mostrado pelo VERITAS-Pro, com apenas 50,9% dos pacientes com adesão. Foi aplicado o teste de Mann-Whitney para fazer a correlação entre a qualidade de vida pelo SF-36 e a classificação de adesão pelo VERITAS-Pro, e foi percebido que, para esta amostra, não houve uma correlação significativa ($p > 0,05$). Diante dos resultados encontrados, obteve-se uma alta taxa de adesão ao tratamento profilático e uma boa qualidade de vida na população do estudo. Espera-se que estes resultados possam servir de base para a realização de mais pesquisas sobre o tema, a fim de se conhecer melhor o perfil das pessoas com hemofilia, e propor melhorias contínuas para a promoção da adesão ao tratamento e da qualidade de vida.

Palavras-chave: Hemofilia, Adesão ao tratamento, Qualidade de vida

ABSTRACT

Hereditary haemophilia, considered a rare disease, is an X-linked coagulopathy characterized by the absence or deficiency of Factor VIII in Haemophilia A and Factor IX in Haemophilia B. The main clinical signs that characterize haemophilia are intra-articular (haemarthrosis), muscle or other tissue or cavity bleeding. Prophylactic treatment of deficient factor infusion is currently the gold standard to prevent hemarthroses, which if recurrent can compromise the joints causing hemophilic arthropathy, which considerably affects the quality of life of this group of patients. It is known that non-adherence to drug treatment is the main obstacle to successful pharmacotherapy in chronic and outpatients. And the control of bleeding in patients with hemophilia is more effective in those who follow the recommendations of their treatments, with consequent improvement in quality of life. The objective of this study was to evaluate the adherence and quality of life of people with hemophilia A and B, on a prophylaxis regimen, attended at the Hematology and Hemotherapy Center of Ceará, in Fortaleza. This is a cross-sectional, observational and descriptive study, carried out between June 29 and October 10, 2022, at the Hemoce outpatient clinic in Fortaleza. Patients with Hemophilia A or B, on prophylaxis for at least 12 months and without an inhibitor participated in the study. A questionnaire was applied to assess the sociodemographic, clinical and treatment profile, and two other specific ones: one to assess adherence, the VERITAS-Pro, with 6 domains of evaluation and a cut-off point for adherence as <57 ; and another to assess quality of life, the SF-36 with 8 domains, with a general scale ranging from 0 to 100, and the closer to 100 the better the quality of life. In addition, adherence was estimated through the ratio of doses dispensed and prescribed doses of procoagulant factors in the 12-month period, and consultations were made in medical records and computerized systems to check clinical and treatment variables. The final sample was 106 patients, 67,0% of whom were adults, 87,7% had hemophilia A, and 90,5% were severe. Considering the scores of the questionnaires used, for VERITAS-Pro, the mean was 40,9 with a minimum of 24 and a maximum of 67, obtaining that 93,4% of the population studied had adherence to treatment; for SF-36, the mean was 68,0 with better scores in the domains of Mental Health (85,0) and Social Support (72,4), and worse scores for Pain (59,3) and General Health Status (57,3). The assessment of adherence by the ratio of Dispensed Doses to Prescribed Doses was below the result shown by VERITAS-Pro, with only 50,9% of patients with adherence. The Mann-Whitney test was applied to correlate the quality of life by SF-36 and the adherence classification by VERITAS-Pro, and it was realized that, for this sample, there was no significant correlation ($p > 0, F05$). In view of the results found, a high rate of adherence to prophylactic treatment and a good quality of life were obtained in the study population. It is hoped that these results can serve as a basis for further research on the subject, in order to better understand the profile of people with hemophilia, and to propose continuous improvements to promote adherence to treatment and quality of life.

Keywords: Hemophilia, Treatment adherence, Quality of life

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Esquema da cascata de coagulação proposta em 1964 Macfarlane, Davie e Ratnoff.....	18
Figura 2	- Descrição das fases da coagulação sanguínea descrita para o modelo baseado em superfícies celulares.....	20
Figura 3	- Novo modelo da cascata de coagulação: modelo baseado em superfícies celulares.....	21
Figura 4	- Representação das diversas formas de transmissão hereditária da Hemofilia.....	23
Figura 5	- Imagens de sangramentos em articulação, cavidade oral e muscular.....	24
Figura 6	- Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas.....	24
Figura 7	- Diagnóstico Clínico e Laboratorial da Hemofilia A e B. congênitas.....	25
Figura 8	- Metodologias de atuação da Terapia Gênica e Terapia Celular.....	38
Figura 9	- Fluxograma do recrutamento da população do estudo	64

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Rotina do Questionário VERITAS-Pro.....	73
Gráfico 2	- Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Dosagem do Questionário VERITAS-Pro.....	74
Gráfico 3	- Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Planejamento do Questionário VERITAS-Pro.....	75
Gráfico 4	- Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Lembrança do Questionário VERITAS-Pro.....	76
Gráfico 5	- Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Omissão do Questionário VERITAS-Pro.....	77
Gráfico 6	- Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Comunicação do Questionário VERITAS-Pro.....	78
Gráfico 7	- Distribuição dos valores encontrados para os domínios do instrumento genérico SF-36.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Estado sorológico das PcH para HIV, Hepatite B e Hepatite C em 2020 no Brasil.....	30
Tabela 2	- Classificação e definição dos tipos de profilaxia em Hemofilia.....	40
Tabela 3	- Critérios de inclusão do paciente ao protocolo brasileiro de indução de imunotolerância em pacientes com Hemofilia A grave e inibidor.....	44
Tabela 4	- Critérios para definição dos desfechos conforme protocolo brasileiro de Imunotolerância para pacientes com Hemofilia A grave e inibidor.....	45
Tabela 5	- Variáveis e testes analíticos utilizados nas análises de associação e correlação.....	62
Tabela 6	- Distribuição do Perfil Sociodemográfico dos Responsáveis pelos pacientes com hemofilia (PcH) menores de 18 anos, e dos PcH em profilaxia no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza.....	66
Tabela 7	- Distribuição do perfil de realização de atividade física pelos pacientes com hemofilia, em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza.....	67
Tabela 8	- Distribuição dos pacientes com hemofilia, em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza, de acordo com as variáveis clínicas.....	68
Tabela 9	- Distribuição dos paciente com hemofilia, em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza, de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento.....	70
Tabela 10	- Distribuição dos pacientes com hemofilia em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza, de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento e auto infusão.....	71
Tabela 11	- Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para o Domínio Rotina do Questionário VERITAS-Pro.....	137

Tabela 12	- Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para o Domínio Dosagem do Questionário VERITAS-Pro.....	137
Tabela 13	- Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para o Domínio Planejamento do Questionário VERITAS-Pro.....	137
Tabela 14	- Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para o Domínio Lembrança do Questionário VERITAS-Pro.....	138
Tabela 15	- Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para o Domínio Omissão do Questionário VERITAS-Pro.....	138
Tabela 16	- Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para o Domínio Comunicação do Questionário VERITAS-Pro.....	138
Tabela 17	- Valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo por domínio e por pontuação geral para avaliação da adesão pelo VERITAS-Pro.....	78
Tabela 18	- Associação da Adesão à Profilaxia e o percentual das Doses dos fatores pró-coagulantes não utilizadas pelos Pch.....	79
Tabela 19	- Distribuição dos valores para o Domínio 1: Estado Geral de Saúde do <i>Short Form-36</i>	139
Tabela 20	- Distribuição dos valores para o Domínio 2: Aspectos Sociais do <i>Short Form-36</i>	139
Tabela 21	- Distribuição dos valores para o Domínio 3: Saúde Mental do <i>Short Form-36</i>	139
Tabela 22	- Distribuição dos valores para o Domínio 4: Vitalidade do <i>Short Form-36</i>	140
Tabela 23	- Distribuição dos valores para o Domínio 5: Dor do <i>Short Form-36</i>	140
Tabela 24	- Distribuição dos valores para o Domínio 6: Capacidade Funcional do <i>Short Form-36</i>	140
Tabela 25	- Distribuição dos valores para o Domínio 7: Aspectos Físicos do <i>Short Form-36</i>	141

Tabela 26	- Distribuição dos valores para o Domínio 8: Aspectos Emocionais do <i>Short Form-36</i>	141
Tabela 27	Distribuição dos valores de todos os Domínios e da pontuação geral do <i>Short Form-36</i>	81
Tabela 28	- Associação dos valores dos domínios e do valor geral para adesão do questionário VERITAS-Pro e as variáveis sócio-demográficas dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza - CE.....	83
Tabela 29	- Associação dos valores dos domínios e do valor geral para adesão do questionário VERITAS-Pro e as variáveis clínicas dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza - CE.....	84
Tabela 30	- Associação dos valores dos domínios e do valor geral para adesão do questionário VERITAS-Pro e as variáveis ligadas ao tratamento dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza - CE.....	86
Tabela 31	- Associação entre as variáveis sociodemográficas dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza – CE, com os valores de mediana e IIQ dos domínios do SF-36.....	87
Tabela 32	- Associação entre as variáveis clínicas dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza – CE, com os valores de mediana e IIQ dos domínios do SF-36.....	88
Tabela 33	- Associação entre as variáveis ligadas ao tratamento dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza – CE, com os valores de mediana e IIQ dos domínios do SF-36.....	90
Tabela 34	- Correlação dos valores por domínio e da pontuação geral do SF-36 com a adesão a profilaxia pelo VERITAS-Pro.....	91
	Correlação dos valores dos domínios e pontuação geral dos questionários SF-36 e VERITAS-Pro.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	- Ativado
AAV	- Vírus Adeno Associado
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AT	- Antitrombina
CE	- Ceará
CGSH	- Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados
CCP	- Concentrado de Complexo Protrombínico
CCPA	- Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado
CRISPR	- Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas
FIX	- Fator IX
FP ₃	- fosfolipídios Plaquetário
FT	- Fator tecidual
FVII	- Fator VII
FVIII	- Fator VIII
FwV	- Fator von Willebrand
FX	- Fator X
FXII	- Fator XII
F8	- Fator 8
F9	- Fator 9
HA	- Hemofilia A
HB	- Hemofilia B
HBV	- Vírus da Hepatite B
HCV	- Vírus da Hepatite C
Hemoce	- Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	- Vírus Linfotrópico de Células T Humanas

iRNA	- RNA de interferência
ISTH	- <i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>
IT	- Imunotolerância
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
P	- Plasmático
PC	- Proteína C
PcH	- Paciente com Hemofilia
PEG	- Polietilenoglicol
OS	- Proteína S
QV	- Qualidade de Vida
R	- Recombinante
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
SF-36	- Short Form 36
SUS	- Sistema Único de Saúde
TASA	- Taxa Anual de Sangramento Articular
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFPI	- Inibidor da via do Fator Tecidual
TP	- Tempo de Protrombina
TTPa	- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UB	- Unidades Bethesda
VERITAS-Pro	- Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale– Prophylaxis
WFH	- <i>World Federation of Haemophilia</i>
WHO	- <i>World Health Organization</i>
ZFNs	- Nucleases de Dedo de Zinco

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	17
1.1.	Coagulação Sanguinea.....	17
1.2.	Hemofilia.....	22
1.2.1	Aspectos Gerais.....	22
1.2.2	Diagnóstico.....	25
1.2.3	Epidemiologia.....	26
1.2.4	Complicações.....	27
1.2.5	Tratamento da Hemofilia.....	32
1.3	Adesão à Terapia Medicamentosa.....	46
1.3.1.	Conceitos e Fatores Associados à Adesão.....	46
1.3.2	Métodos para Avaliação da Adesão.....	48
1.3.3	Adesão ao Tratamento Profilático na Hemofilia.....	49
1.4	Qualidade de Vida na Hemofilia.....	50
1.5	Justificativa.....	52
2.	OBJETIVOS.....	53
3.	MÉTODOS.....	54
3.1	Caracterização do Estudo.....	54
3.2	Local do Estudo.....	54
3.3	População do Estudo.....	54
3.4	Recrutamento dos Participantes.....	55
3.5	Crítérios de Inclusão.....	56
3.6	Crítérios de Exclusão.....	56
3.7	Coleta dos Dados.....	56
3.8	Aspectos Éticos.....	60
3.9	Análise dos Dados.....	61
4.	RESULTADOS.....	64
5.	DISCUSSÃO.....	93
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
7.	REFERENCIAS.....	109
8.	APENDICES.....	129
9.	ANEXOS.....	142

1 INTRODUÇÃO

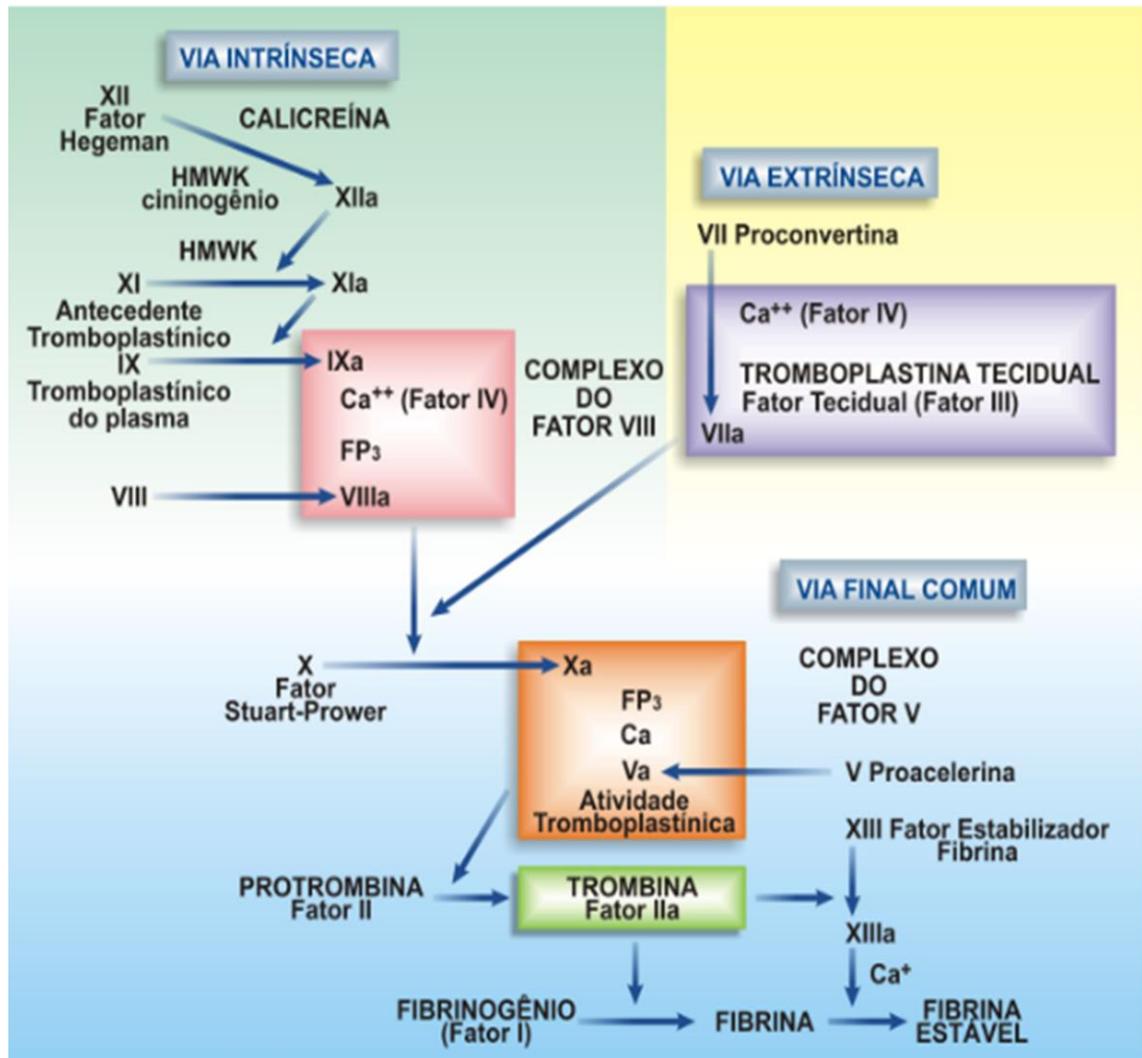
1.1 Coagulação Sanguínea

Fisiologicamente ou em resposta a algum evento cirúrgico ou patológico, quando ocorre uma lesão de um vaso sanguíneo, um processo de reparação é iniciado para conter o sangramento. Esse processo normal de coagulação *in vivo* se chama hemostasia, que foi originalmente dividida em duas etapas, a primária e a secundária. Na etapa primária ocorre a formação do tampão plaquetário, com o recrutamento de plaquetas. Após isso é necessário a formação da fibrina no local da lesão vascular, através da ativação da cascata de coagulação, caracterizando assim a hemostasia secundária (GROVER; MACKMAN, 2019).

Esse modelo de cascata foi proposto em 1964, por Macfarlane, Davie e Ratnoff, o qual tenta explicar a fisiologia da coagulação do sangue, que ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina. Este esquema divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo componentes do sangue, mas também, elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no intravascular), que convergem no ponto de ativação do fator X (“via final comum”) (FRANCO, 2001; RATTO *et al.*, 2021).

Na via extrínseca, o fator VII plasmático (na presença do seu cofator, o fator tecidual ou tromboplastina) ativa diretamente o fator X. Já na via intrínseca, a ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície, contendo cargas elétricas negativas (por exemplo, a parede de um tubo de vidro). Tal processo é denominado “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XIII ativa o fator XI, que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e subsequente formação de fibrina (FRANCO, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2012; RATTO *et al.*, 2021; Figura 1).

Figura 1. Esquema da cascata de coagulação proposta em 1964 por Macfarlane, Davie e Ratnoff.



Fonte: RODRIGUES *et al.*, 2012. Legenda: Neste modelo a cascata da coagulação é dividida em: via extrínseca, com ativação do Fator X pelo Fator VII na presença do fator tecidual; e via intrínseca, desencadeada pelo contato com plaquetas ativadas ou componentes do tecido endotelial, com ativação inicial do Fator XII, calicreína e o cininogênio de alto peso molecular resultando na ativação do fator XII que converte o fator XI de sua forma zimogênica para sua forma enzimática (FXIa). A seguir, o fator XIa ativa o fator IX e o FIXa juntamente com Ca²⁺, FP₃ e o FVIIIa formam um complexo que ativa o fator X. Na via extrínseca, o fator tecidual inicia a cadeia de eventos ao formar um complexo com o FVIIa. Este complexo ativa o fator X que se encontra na intersecção das duas vias levando a formação do complexo FXa/FVa. Com isso ocorre a ativação de protrombina que age convertendo o fibrinogênio em fibrina. Ca⁺⁺: Cálcio; FP₃: Fosfolípidios Plaquetário

Porém, observou-se que esse modelo não refletia completamente os eventos da hemostasia *in vivo*. Por exemplo, O modelo da "cascata" não explica

porque a ativação do fator X pela via extrínseca não é capaz de compensar o comprometimento da via intrínseca pela falta de fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B) ou não responde a pergunta de porque pacientes com deficiência de fator XII não sangram tanto como os deficientes do fator VIII, que são da mesma via. Além disso, o grau de prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) nas pessoas com hemofilia não necessariamente prediz a extensão da tendência ao sangramento (RATTO *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a compreensão do sistema de coagulação evoluiu consideravelmente da "cascata da coagulação" originalmente descrita para o modelo mais aceito atualmente, o modelo baseado em superfícies celulares, e perguntas como essas puderam ser melhor elucidadas. Enquanto ambos os modelos descrevem reações que envolvem proteínas conhecidas como fatores de coagulação, este último coloca uma ênfase significativa nas interações destas proteínas com as membranas celulares (HOFFMAN, 2001).

Neste novo modelo, o processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição de Fator Tecidual (FT) na corrente sanguínea. O FT não é expresso constitutivamente nas células endoteliais, mas está presente nas membranas das células ao redor do leito vascular, como células do músculo liso e fibroblastos. Dessa forma, o FT é exposto na circulação sanguínea pela lesão endotelial e de células vizinhas ou pela ativação de células endoteliais ou monócitos. Muitas evidências sugerem que o FT está também presente no sangue em micropartículas celulares provenientes de membranas fragmentadas de vários tipos de células, como leucócitos e células endoteliais, bem como de plaquetas. Estas micropartículas podem desempenhar importante papel nos processos trombóticos, e sabe-se que o complexo FVIIa/FT ativa não somente o fator X, mas também o fator IX (RODRIGUES *et al.*, 2012).

Dessa forma, o entendimento atual do processo hemostático considera a interrelação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases, e não em duas vias (intrínseca e extrínseca) como antes (PROTTY *et al.*, 2022). Para simplificar a descrição deste modelo (Figura 2), quatro sobreposições das fases da coagulação foram propostas: iniciação, amplificação, propagação e finalização, descritos a seguir conforme Ferreira, *et al.* 2010.

Figura 2. Descrição das fases da coagulação sanguínea descrita para o modelo baseado em superfícies celulares

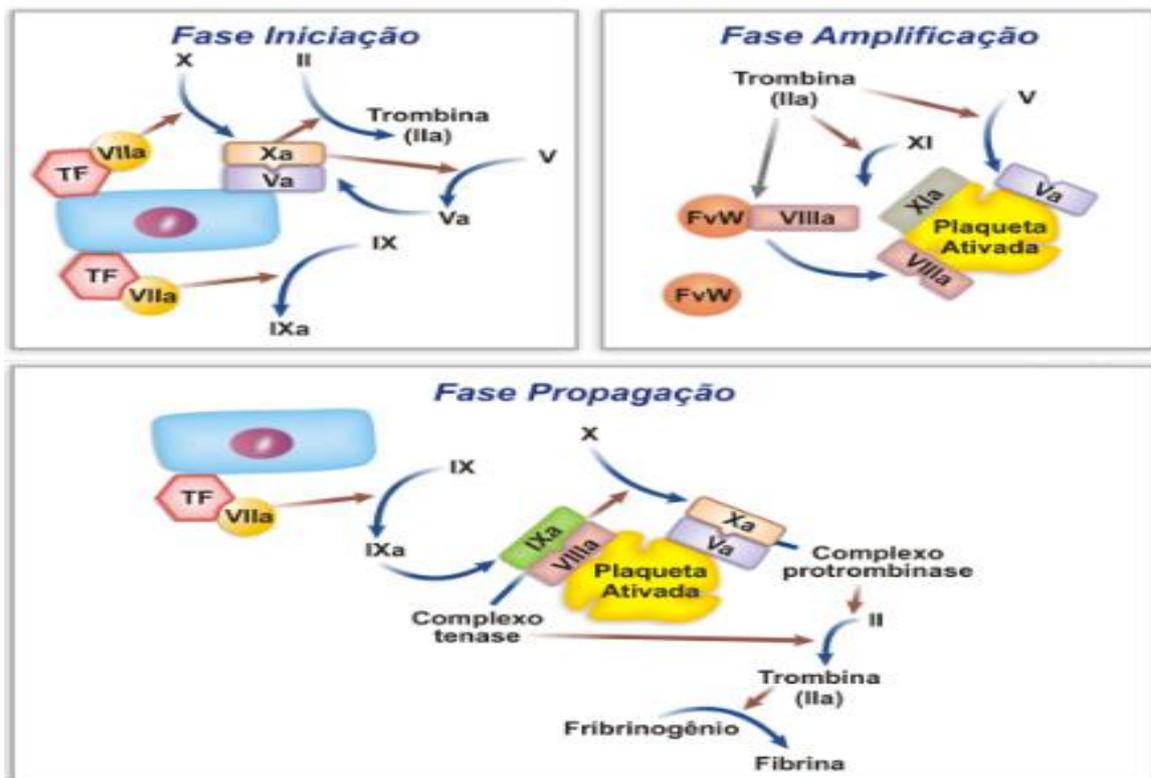
Fases da Coagulação			
Iniciação	Amplificação	Propagação	Finalização
Endotélio vascular e células sanguíneas circulantes são perturbados; Interação do FVIIIa derivado do plasma com o FT	Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII, e fator XI na superfície das plaquetas	Produção de grande quantidade de trombina, formação de um tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea	Processo da coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor das áreas íntegras dos vasos

Fonte: FERREIRA, *et al.* 2010. Legenda: Quatro fases da coagulação sanguínea definidas pelo modelo das superfícies celulares: iniciação, amplificação, propagação e finalização, que em sequência, determinam a ativação da coagulação sanguínea.

A Fase de Iniciação consiste na cascata de coagulação ativada pelo contato das células que possuem FT expressos em suas membranas com o fator VII, que é ativado e por sua vez inicia a ativação de diversos fatores de coagulação. Seguindo, tem-se a fase de amplificação que, diante da lesão vascular, as plaquetas saem do vaso, entrando em contato com o colágeno extra vascular, sendo ativadas; assim, pequenas quantidades de trombina produzida pelas células, que expressam FT, interagem com o Fator VIII e as plaquetas, iniciando o processo hemostático que resultará na agregação de mais plaquetas (Figura 3) (FERREIRA, *et al.* 2010).

A seguir, tem-se a fase de propagação, na qual ocorre a ativação de fatores de coagulação na superfície das plaquetas, com o objetivo de gerar trombina para clivar o fibrinogênio, culminando na formação da fibrina, o que consolida o tampão hemostático. E por fim, chega-se a fase de finalização, quando os anticoagulantes param o processo para evitar a formação de trombos. Os principais envolvidos são o Inibidor da via do Fator Tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a Antitrombina (AT) (FERREIRA, *et al.* 2010; Figura 3).

Figura 3. Novo modelo da cascata de coagulação: modelo baseado em superfícies celulares.



Fonte: RODRIGUES *et al.*, 2012. Legenda: A ativação da coagulação é impulsionada por células que expressam o fator tecidual (TF) no espaço subendotelial. A ativação do complexo FVIIa/TF de FX para FXa e de FIX para FIXa é denominada "fase de iniciação", que gera pequenas quantidades de trombina. Isso é suficiente para ativar FV em FVa e FVIII em FVIIIa, levando à formação de complexos FIXa:FVIIIa e FXa:FVa na superfície da plaqueta. Esses complexos levam à formação de mais FXa e mais trombina, respectivamente, como parte da "fase de amplificação". Mais trombina leva a mais plaquetas ativadas e fatores de coagulação localmente, criando um ciclo de "fase de propagação" formador de trombina que leva à formação de fibrina.

Quando ocorre alguma disfunção na coagulação sanguínea, deve-se investigar as causas, e dentre elas, existem as hemofilias, que são caracterizadas pela deficiência quantitativa ou qualitativa de fatores de coagulação e podem ser adquiridas ou hereditárias. A hemofilia hereditária é caracterizada por distúrbios hemorrágicos congênitos decorrentes de alterações na coagulação do sangue, pela redução ou ausência dos fatores de coagulação (MONTORO-RONSANO, 2022). O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares propõe que a hemofilia seja uma deficiência na formação de FXa na superfície das plaquetas, já que os pacientes com hemofilia possuem quantidades suficientes de FX, porém o

complexo FIXa/FVIIIa é insuficiente para ativá-lo. Dessa forma, como resultado, tem-se a falta de produção de trombina na superfície das mesmas. As fases de iniciação e amplificação mostram-se normais, gerando o tampão plaquetário no início do sangramento, porém não é possível gerar uma quantidade sustentada de fibrina na superfície das plaquetas para estabilizar o sangramento (HOFFMAN, 2003).

Já na forma adquirida, mais rara que a congênita, a deficiência do fator VIII é resultante do desenvolvimento de autoanticorpos contra o fator VIII, que estão associados a doenças autoimunes, câncer ou causas de origem idiopática (BOLTON, 2003).

1.2 Hemofilia

1.2.1 Aspectos Gerais

A hemofilia hereditária é uma coagulopatia ligada ao cromossomo X que se caracteriza pela ausência ou deficiência dos fatores de coagulação, sendo que na Hemofilia A, temos a deficiência do Fator VIII, e na Hemofilia B temos a deficiência do Fator IX (PEZESHKPOOR; OLDENBURG; PAVLOVA, 2022). É Considerada uma doença rara, na qual a hemofilia A ocorre em 1 a cada 10.000 nascimentos, sendo três vezes mais frequente que a hemofilia B (WONG; RECHT, 2011).

As pessoas com hemofilia comumente apresentam sangramentos musculares ou articulares espontâneos ou ainda relacionados a alguma ação externa, como trauma, cirurgia, etc. Por ser uma deficiência relacionada ao cromossomo X, a hemofilia afeta majoritariamente os homens, e muito raramente pode ocorrer em mulheres (LORENZATO *et al.*, 2015).

Quando a mãe é portadora da mutação, as hemofilias são transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino, sendo 70% dos casos (Figura 4B). E a literatura mostra que cerca de 30% dos casos não terão histórico familiar da doença, sendo que em 80% destes, são as mulheres que possuem esta mutação de novo, transmitindo o X afetado à sua descendência. Estão identificadas mais de 500 mutações diferentes nos genes do F8 e F9 (FISHER *et al.*, 2014). Os casos decorrentes dessas mutações de novo são chamados de esporádicos, podendo tratar-se de pacientes isolados (um único caso presente), ou

a ocorrência apenas entre irmãos, ou seja, ausente em gerações passadas (Figura 4D e 4E).

Para que todas as filhas sejam portadoras da mutação, obrigatoriamente o pai deverá ter hemofilia (Figura 4C). E para ter uma mulher com hemofilia, o pai deverá ter hemofilia e a mãe ser portadora (Figura 4F). E comumente, as mulheres portadoras podem apresentar baixos níveis de fator VIII ou fator IX, o que pode explicar a ocorrência de sangramentos em portadoras.

Figura 4. Representação das diversas formas de transmissão hereditária da Hemofilia



Fonte: Manual de Hemofilia, 2015. Legenda: A - Homem sem hemofilia e mulher não portadora da mutação para hemofilia gerando filhos sem hemofilia ou portadoras do gene. B - Mulher portadora com Homem sem hemofilia, tendo 25% de chance de gerar homem com hemofilia, e 25% de chance mulher portadora. C - Homem com hemofilia com mulher não portadora, gerando mulheres portadoras da hemofilia e homem sem hemofilia. D - Mutação de novo em mulheres, resultando em mulheres portadoras do gene para hemofilia. E - Mutação de novo em homens, gerando homem com hemofilia. F- Homem com hemofilia e mulher portadora, gerando 25% de chance de homem com hemofilia, mulher com hemofilia, mulher portadora, e homem sem hemofilia.

Os sinais clínicos da Hemofilia A e B são similares, e se apresentam através de sangramentos intra-articulares (hemartroses), musculares ou em outros tecidos ou cavidades (Figura 5). Com relação às hemartroses, as articulações mais acometidas são cotovelo, punho, ombro, joelho, tornozelo e quadril.

Figura 5. Imagens de sangramentos em articulação, cavidade oral e muscular



Fonte: HERINGER, *et al.*, 2018. Legenda: A - sangramento articular (hemartrose) em joelho; B - sangramento em mucosa oral; C - sangramento muscular (hematoma) em braço.

Existe uma forte correlação que os episódios hemorrágicos variam de acordo com a atividade residual coagulante do fator deficiente, a qual determina a classificação da gravidade da hemofilia, que se subdivide em grave (< 1 UI/dl ou < 1% do Fator XIII ou IX) com uma prevalência maior nas pessoas com Hemofilia, em torno de 70%, moderada (1 a 5 UI/dl ou 1 a 5% do Fator XIII ou IX) e leve (5 a 40 UI/dl ou 5 a 40% do Fator XIII ou IX), com prevalências menores nessa população, em torno de 15% (PEZESHKPOOR; OLDENBURG; PAVLOVA, 2022; MANUAL DE HEMOFILIA, 2015) (Figura 6).

Figura 6. Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas

Gravidade	Fator VIII ou Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: MANUAL DE HEMOFILIA, 2015. Legenda: Definição da gravidade da hemofilia pelo nível do fator deficiente, classificada em grave, moderado e leve.

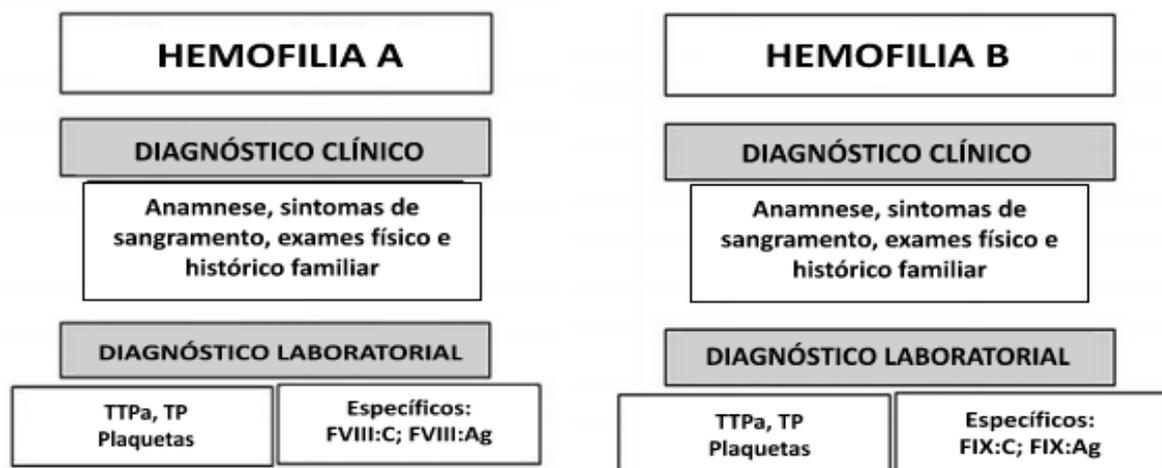
Foi demonstrado que o nível da gravidade da hemofilia está diretamente ligado ao tipo de mutação genética que ocorre no *íntron* 22. Sendo que, na hemofilia A grave, o gene, normalmente, sofre uma deleção, o que impede a sua

tradução; desta forma, não ocorre a síntese do fator VIII, que resulta em deficiência da atividade da cascata de coagulação (GOODEVE; PEAKE, 2003)

1.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da hemofilia é feito através da avaliação clínica e dos exames laboratoriais (Figura 7) que medem o nível sérico dos fatores de coagulação, e também através dos testes gerais da coagulação, onde se evidencia um prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) isolado, sem alterações no tempo de protrombina (TP) e na contagem de plaquetas (MELO; ARAUJO, 2016; TEMTEM, 2017). Além disso, por se tratar de uma doença hereditária na maioria dos casos, leva-se em conta o antecedente familiar (VILLAÇA *et al*, 2012). Entretanto, em cerca de 30% dos casos, não há histórico familiar e isso pode dificultar o diagnóstico, uma vez que muitos profissionais de saúde descartam a hipótese da doença se não houver casos anteriores na família (FISCHER *et al*, 2014).

Figura 7. Diagnóstico Clínico e Laboratorial da Hemofilia A e B



Fonte: Adaptado de PEZESHKPOOR, B.; OLDENBURG, J.; PAVLOVA, A., 2022. Legenda: O diagnóstico clínico para a Hemofilia A e B são semelhantes no contexto da anamnese, sangramentos, exame físico e histórico na família, mas as dosagens dos fatores de coagulação, na investigação laboratorial, é o que definirá o tipo de hemofilia. TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; TP: Tempo de Protrombina

No diagnóstico laboratorial, a finalidade é analisar o tempo de sangramento, a contagem de plaquetas e o tempo de protrombinas normais, pois através destes testes, somados a dosagem dos fatores VIII e IX, tem-se a certeza do tipo de

coagulopatia, o que é fundamental para o tratamento adequado (VERRASTRO *et al.*, 2010).

1.2.3 Epidemiologia

A hemofilia não apresenta limites étnicos ou geográficos, com ocorrência em todo o mundo. Segundo dados da Federação Mundial de Hemofilia, estima-se que mundialmente existam quase 240.000 pessoas com hemofilia, com pouco mais de 185.000 com Hemofilia A; sendo sua prevalência estimada de aproximadamente 24.6 em cada 100.000 nascimentos do sexo masculino, sendo que 9.5 casos de hemofilia A grave ocorrem a cada 100.000 nascimentos do sexo masculino. Já na hemofilia B, a prevalência é de 5 em cada 100.000 nascimentos do sexo masculino, sendo que 1.5 casos de hemofilia B grave ocorrem a cada 100.000 nascimentos do sexo masculino (WFH, 2022). A hemofilia A, portanto, é mais prevalente que a hemofilia B (Manual de Hemofilia, 2015; BRASIL, 2022).

Segundo os dados de 2021, da Federação Mundial de Hemofilia, o Brasil possui a quarta maior população de pessoas com hemofilia no mundo, com 13.337 casos registrados, superado apenas pela Índia (25.384), China (21.561) e Estados Unidos (18.398) (WFH, 2022). E o último relatório publicado pelo Ministério da Saúde no Brasil, mostrou que até 2020, havia 10.984 pacientes com hemofilia A, a mais comum, e 2.165 com hemofilia B, a mais rara, cadastrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias. A faixa etária entre 20 a 49 anos é a mais prevalente, tanto para Hemofilia A quanto B. O Sudeste é a região que concentra o maior número de coagulopatias cadastrados no sistema Hemovida, com 45,31% dessa população (FRASÃO, 2022; BRASIL, 2022).

O Nordeste ocupava, em 2020, a segunda colocação com 26,47% de prevalência de casos de hemofilia A, representando um total de 2.907 pacientes registrados no sistema nacional de coagulopatias; e de hemofilia B havia o registro de 451 pacientes, equivalente a 20,83% da prevalência dos casos no país. Ainda conforme os dados apresentados nesse relatório, quando avaliado a gravidade da hemofilia A, tem-se que 35,19% estão cadastrados no sistema Webcoagulopatias como graves, 23,01% como moderados, 22,98% como leves e 18,82% como não testados. Na hemofilia B, 29,27% estão cadastrados no sistema Webcoagulopatias

como graves, 29,71% como moderados, 20,40% como leves e 20,62% como não testados (BRASIL, 2022).

Ainda, dados desse mesmo sistema mostram que dentro desta região, o Ceará é o terceiro estado mais populoso em relação às Hemofilias, tanto A quanto B, tendo uma taxa de prevalência de 4,83% de casos de hemofilia A, representando um total de 530 pacientes registrados no sistema nacional de coagulopatias; e de hemofilia B havia o registro de 51 pacientes, equivalente a 2,36% da prevalência dos casos no Nordeste (BRASIL, 2022).

1.2.4 Complicações

1.2.4.1 Hemartroses, Sinovites, Artropatias e Hematomas

A magnitude das manifestações hemorrágicas nas hemofilias é variável, conforme a gravidade do caso, mas são semelhantes tanto na hemofilia A quanto a B. As hemorragias podem ocorrer sob a forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, ou se apresentarem como hematomas musculares, sangramentos retroperitoniais e intra-articulares (hemartroses), sendo esta, uma das manifestações mais frequentes (80%) e características das formas graves da doença (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2010; SRIVASTATA, *et al.*, 2013).

As primeiras hemartroses geralmente podem ocorrer entre o 1º e 2º ano de vida, ano onde a criança inicia o processo de aprendizagem de andar, correr. E as hemartroses afetam mais frequentemente as articulações como joelho, tornozelo, cotovelo, punho, ombro e quadril, sendo os seus sinais clínicos: calor, edema e dor, característicos do processo inflamatório. (BRASIL, 2011b).

A longo prazo, as hemartroses de repetição estão associadas à sinovite crônica, às sequelas motoras com deformidades em flexão, à hipertrofia das epífises de crescimento e ao dano à cartilagem articular, podendo causar uma deficiência física permanente, caracterizada pela artropatia com dor e perda ou diminuição dos movimentos (SRIVASTATA, *et al.*, 2013; PEYVANDI *et al.*, 2016). Sabe-se que os pacientes com hemofilia grave possuem um risco mais elevado (33,1%) de desenvolverem articulação-alvo, definida como articulação que teve mais de 3 sangramentos nos últimos 6 meses, do que os moderados (18,8%) e leves (5%) (BRASIL, 2011b).

A prevenção ou o tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos na hemofilia demanda a infusão de medicamentos pró-coagulantes, que na grande maioria se dá pela administração endovenosa do fator de coagulação deficiente de origem plasmática ou recombinante. A referida infusão pode ser realizada em ambiente hospitalar, ambulatorial ou domiciliar (BRASIL, 2011b).

Além das hemartroses, alguns hematomas musculares se apresentam frequentes na forma mais grave da doença, sendo também clinicamente importantes nesses pacientes e merecem muita atenção em seu manejo pela equipe tratadora. A hemorragia ao atingir os músculos leva à reabsorção do sangue no local, havendo substituição das fibras necrosadas por tecido fibroso, causando perda da elasticidade e encurtamento muscular. Além disso, a expansão desse tipo de hemorragia pode levar a síndromes compressivas vasculares e nervosas, originando massas correspondentes a hematomas encapsulados que simulam massas tumorais (pseudotumor) (BRASIL, 2015).

1.2.4.2 Contaminação por Vírus do HIV e da Hepatite C

A identificação, em meados de 1980, da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, habitualmente conhecida como AIDS, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tornou-se um marco na história da humanidade. Durante esse período, muitas Pch foram contaminados pelo HIV, com uma alta taxa de mortalidade na década de 1980. (CAHILL; COLVIN, 1997).

Além disso, outra complicação nesse período, foi a contaminação pelo vírus da hepatite C (HCV), e por ser uma doença que cursa de forma assintomática, dificultou o diagnóstico e seu tratamento precoce em muitos pacientes (WAHEED *et al.*, 2009; FIGLEROWICZ *et al.*, 2010). O vírus da Hepatite C foi isolado em 1989, e a partir de 1993, o Ministério da Saúde incluiu a pesquisa de anticorpos contra o vírus da Hepatite C na triagem sorológica dos doadores de sangue (GUEDES, 2016).

Importante destacar que em meados de 1970, uma revolução ocorreu no tratamento da hemofilia com a obtenção do concentrado de fator VIII liofilizado derivado do plasma (HAY, *et al.*, 2021). Surgia nessa época o FVIII plasmático, um hemoderivado. Porém a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e

do vírus da hepatite C (HCV), e da hepatite B (HBV), ocorreu também através desses concentrados, pois nessa época ainda não havia técnicas de inativação viral na produção do hemoderivado. Por este motivo muitas PcH foram contaminadas mesmo não recebendo transfusão de plasma ou crioprecipitado diretamente, sendo que 60 a 70% desse grupo de pacientes na Europa e Estados Unidos foram infectados com o HIV. Novas técnicas de inativação para estes vírus foram introduzidas a partir de 1985 que eliminaram o risco de contaminação após 1990 (HAY, *et al.*, 2021; HASSAN, *et al.*, 2021).

Nessa mesma época, no Brasil, ocorria a comercialização do sangue, além da ausência de uma legislação mais rígida que regulamentasse o processo hemoterápico, e foi por essa crise enfrentada, que o país implantou o Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados. Graças a esse programa foram criados critérios mais rigorosos na triagem da doação de sangue, avaliação sorológica dos componentes sanguíneos e técnicas de inativação viral na produção dos hemoderivados. Tudo isso contribuiu para que os concentrados de fator produzidos fossem mais seguros e eliminando a transmissão dos vírus HIV, HCV e HBV (BRASIL, 2013c).

Dentro desse contexto, é muito importante lembrar a luta do sociólogo Herbert de Souza, conhecido como Betinho, que tinha hemofilia e adquiriu o HIV também através de transfusões, e que contribuiu para a publicação da lei nº 10.205 em 21 de março de 2001, a qual ficou conhecida como “Lei Betinho” ou “Lei do Sangue” e regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, que determina que o sangue não pode ser comercializado (BRASIL, 2013c). Entretanto, os pacientes que receberam produtos anteriores a esse período, ou seja, que receberam concentrados de fator produzidos sem inativação viral, devem realizar sorologias a cada 6 a 12 meses como medida de monitorização e controle. Atualmente, todos os pacientes do programa de coagulopatias hereditárias precisam ter suas sorologias atualizadas anualmente e registradas em um banco nacional de um sistema próprio do Ministério da Saúde, o Sistema Hemovida Web Coagulopatias (BARCA *et al.*, 2010). E os procedimentos de diagnóstico, tratamento e aconselhamento das Pessoas com Hemofilia (PcH) com HIV, HCV ou HBV são os mesmos preconizados para pessoas que não possuem hemofilia.

Os dados referentes ao estado sorológico das pessoas com hemofilia no Brasil, em 2020, trouxeram o percentual dessa população reagente e, mostrou que

há uma alta taxa de ausência de informações ou de pacientes não testados tanto na hemofilia A, quanto na hemofilia B (Table 1) (BRASIL, 2022a). Isso pode sugerir que os dados dos pacientes não estejam sendo feitos ou atualizados no sistema Hemovida Web Coagulopatias como preconizado.

Tabela 1. Estado sorológico das pessoas com hemofilia para HIV, Hepatite B e Hepatite C em 2020 no Brasil.

Teste sorológico	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Reagente (%)	Não testado/não informado (%)	Reagente (%)	Não testado/não informado (%)
HIV	1,02	86,30	1,06	85,68
Hepatite B	0,65	40,08	0,69	37,46
Hepatite C	3,12	88,48	3,28	87,58

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022a. Legenda: Prevalência de sorologias positivas para HIV, Hepatite C e Hepatite B nos pacientes com hemofilia no Brasil em 2020.

1.2.4.3 Hemorragia em Sistema Nervoso Central

Os sangramentos intracranianos são menos frequentes (menos de 5%), porém possuem maior gravidade, acarretando uma alta mortalidade e morbidade, devendo ter o início do tratamento com a reposição do fator deficiente o mais rápido possível (ANTUNES *et al.*, 2003; GHOSH *et al.*, 2005).

A maioria dos casos de hemorragia em sistema nervoso central ocorre na infância, com uma incidência de 1 a 4%, sendo os principais fatores de risco relacionados ao traumatismo no parto, e nas fases de aprendizagem do andar. Já nos adultos, esse tipo de hemorragia geralmente não está relacionado a traumas, e sim à idade, à gravidade clínica da hemofilia e ao desenvolvimento de inibidores do fator de coagulação (GHOSH *et al.*, 2005; SAGNIER *et al.*, 2015).

1.2.4.4 Desenvolvimento de Inibidores

Uma das complicações mais preocupantes em indivíduos com hemofilia é o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, da classe IgG, contra os fatores VIII e IX infundidos. Estes aloanticorpos são chamados também de inibidores. Nessa situação, os indivíduos com inibidores passam a não responder mais a infusão do

fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle (ROTA *et al.*, 2017; LJUNG *et al.*, 2019).

Os inibidores se desenvolvem mais frequentemente em indivíduos com hemofilia A grave, numa frequência entre 25 a 40% destes, e após as primeiras infusões de fator, em geral até o 50º dia de infusão. Na hemofilia B a ocorrência é mínima, em torno de 3% (IORIO *et al.*, 2010; MEEKS; BATSULI, 2016). Além do fato da hemofilia A ser a mais comum ao desenvolvimento de inibidor, outros fatores de risco estão associados: tipo de mutação, frequência do uso do concentrado de fator deficiente e a história familiar de inibidor (SCHWAAB *et al.*, 1995; GOUW *et al.*, 2007; GOODEVE; PEAKE, 2003).

A presença do inibidor é suspeita quando a Pch passa a não mais responder ao tratamento usual e ter aumento da frequência dos sangramentos. A confirmação se dá através da titulação pelo método Bethesda e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do FVIII ou FIX existente em 1 mL de plasma normal, e esses inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e sua resposta antigênica (CHAVES; RODRIGUES, 2019). De acordo com recomendação do *Subcommittee da International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), considera-se de baixa resposta ou baixo título os inibidores que mantêm níveis persistentemente ≤ 5 UB/mL, apesar de constante estímulo com o fator deficiente, e de alta resposta ou alto título > 5 UB/mL (BLANCHETE *et al.*, 2014). Esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferentes no tratamento dos indivíduos com inibidores (COLLINS *et al.*, 2017).

Pessoas com hemofilia A com inibidores de baixo título utilizam o fator deficiente porém numa dose maior que a habitual para o tratamento dos sangramentos. Já os que desenvolvem inibidores de alto título tornam-se resistentes à terapia de reposição de FVIII e necessitam utilizar outras terapias, como agentes *bypassing*, que incluem o CCPA ou FVIIa, e mais recentemente o Brasil incorporou o uso de um anticorpo monoclonal (Emicizumabe) (ROTA *et al.*, 2017; BRASIL, 2021b).

A presença de inibidor de alta resposta está associada ao aumento do risco de sangramento e morbidade (artropatia grave e incapacidade) e aumento da mortalidade (OOMEN *et al.*, 2022). E estudos mostraram ainda que a morbidade e

mortalidade a longo prazo relacionadas à hemofilia, bem como os custos a longo prazo, são diminuídos se os inibidores forem erradicados

1.2.5 Tratamento na Hemofilia

1.2.5.1 Evolução do Tratamento

Nem sempre a hemofilia possuiu um tratamento especializado, sendo que alguns autores consideram que o primeiro tratamento para hemofilia foi através de transfusão de sangue em 1840 (PEYVANDI, 2016). Além disso, era recomendado repouso total, uso de compressas, imobilização e uso de gelo para amenizar os sintomas dos sangramentos, especialmente nas hemartroses. Isso perdurou até a década de 1950, quando a infusão de plasma fresco ou congelado em ambiente hospitalar foi instituído como tratamento na hemofilia (OLDENBURG; DOLAN; LEMM, 2009; TEMTEM, 2017).

Sendo assim, o uso do plasma fresco ou congelado, se manteve como tratamento da Hemofilia; e em 1964 foi descoberto o crioprecipitado, por Judith Pool, produto obtido pela centrifugação e pelo congelamento do plasma de um único doador, sendo que cada bolsa contém aproximadamente 80 UI de fator VIII, e é rico em FVW, FXIII e fibrinogênio. Agora o tratamento da hemofilia era através do uso do crioprecipitado, porém, as dificuldades do uso desse hemocomponente, levaram ao desenvolvimento dos concentrados de fator derivados de plasma, permitindo o tratamento domiciliar da hemofilia, o que foi uma revolução para estes pacientes (WONG; RECHT, 2011).

Na década de 1970, foram, finalmente, desenvolvidos os concentrados de fator derivados do plasma liofilizado, mais eficazes e que permitiram o início da terapêutica domiciliar em muitos países. Mais adiante, no início da década de 1980, período o qual foi marcado pela transmissão de vírus e infecções, nomeadamente o HIV, o HBV e o HCV, observou-se a infecção das pessoas com hemofilia que foram expostos ao crioprecipitado ou aos concentrados de fator oriundos do plasma. Estas infecções foram, durante muitos anos, responsáveis por grande parte das mortes das pessoas com hemofilia, mas também impulsionaram o desenvolvimento de novas técnicas de inativação e eliminação viral,

proporcionando um aumento da segurança no tratamento da hemofilia. (BRASIL, 2011; TEMTEM, 2017; ESCOBAR; LEISSINGER; YOUNG, 2022).

Destaca-se que o tratamento no Brasil até o ano de 2001 ainda permitia o uso do crioprecipitado nos pacientes com hemofilia, mas a RDC nº 23, publicada em 24 de Janeiro de 2002, proibiu a utilização de crioprecipitado como tratamento de reposição em pacientes com hemofilia e doença de von Willebrand, exceto em situação de inexistência de concentrados. Esta resolução foi uma importante conquista para garantir melhor tratamento e segurança das pessoas com hemofilia no país (BRASIL, 2002).

Atualmente, na hemofilia sem inibidor, o tratamento dos sangramentos consiste, majoritariamente, na administração endovenosa do fator deficiente, que atualmente se dá através de medicamentos contendo este fator, podendo ser derivados do plasma humano (hemoderivados) ou por técnicas de biologia molecular por meio de DNA recombinante. A reposição do fator deficiente ainda é recomendada com a terapia padrão (PEYVANDI, 2016). Além destes, outros agentes hemostáticos podem ser utilizados, como o acetato de desmopressina (DDAVP), solução injetável, que é utilizado em pacientes com hemofilia A leve responsivos ao DDAVP; e os medicamentos antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico oral, que auxiliam na não disjunção do coágulo sanguíneo pela plasmina (LORENZATO *et al*, 2015).

Como dito anteriormente, os primeiros medicamentos pró-coagulantes, também chamados de hemoderivados, foram os concentrados de fator de origem plasmática, preparados através de um *pool* de plasma de um grande número de doadores, podendo ser classificados de acordo com seu nível de pureza. E, somente a partir de 1992, obteve-se os primeiros concentrados de Fator VIII de origem recombinante, e a partir de 1997 o fator IX recombinante, sendo assim livres de componentes do sangue e sem risco potencial de infecções virais (PEYVANDI *et al.*, 2016).

O Concentrado de Fator VIII recombinante é um biofármaco produzido por Biologia Molecular, através da utilização de células de mamífero mantidas em cultura, nas quais foi introduzido o gene do Fator VIII por engenharia genética. Essas células modificadas secretam moléculas de Fator VIII para o meio de cultivo, que é então coletado e processado para obtenção do Fator VIII recombinante purificado pronto para uso em humanos (BRASIL, 2013a). Os FVIIIr podem ser

classificados em produtos de primeira, segunda, terceira e quarta gerações, e o que define essa classificação é a presença de albumina humana na formulação. A partir da terceira geração não há inclusão de albumina na fabricação do concentrado, e as de quarta geração e última geração de produtos desenvolvidos foram produzidos em células humanas sem a utilização de proteínas humanas ou derivada de animais (MANNULLY; RAMYA; PULICHERLA, 2018).

No Brasil, o fator VIII de origem recombinante, de terceira geração, foi disponibilizado pelo SUS via Ministério da Saúde, e através da Coordenação Geral do Sangue e Hemoderivados, em 2013, através da portaria nº11, de 6 de março de 2013, que tornou pública a decisão de incorporar o medicamento fator VIII de origem recombinante para a profilaxia primária e tratamento de pacientes com hemofilia A no Sistema Único de Saúde com até 18 anos (SUS). Depois, em dezembro de 2013, o uso foi ampliado para faixa etária de até 30 anos em 2013, e desde então não houve mais ampliação para outras idades, e atualmente o Brasil continua distribuindo fator VIII plasmático e recombinante. O fator IX plasmático é a única tecnologia disponível no tratamento da hemofilia B no país pelo SUS (BRASIL, 2013a; 2013b; 2018).

Mesmo que a produção dos concentrados de fator, seja plasmático ou recombinante, tenha sido um ganho importante, é válido destacar que o tempo de meia vida desses produtos é curto, variando em torno de 8 a 12 horas para o Fator VIII, e um pouco mais longa para o Fator IX, com média de 17 horas. Isso faz com que um paciente que realize um tratamento profilático necessite de administrações frequentes desses concentrados, o que tem implicações importantes na administração regular, na adesão e na qualidade de vida das pessoas com hemofilia e dos seus familiares. E visando melhorar as características desses medicamentos, muitas pesquisas foram feitas utilizando técnicas que aumentassem a meia-vida, como por exemplo, através da fusão com o polietilenoglicol (PEG) com o fator, ou seja, a PEGuilação do Fator, ou através da fusão do Fator com a porção Fc de imunoglobulinas ou associação do fator com lipossomas PEGuilados (FANTACINI, 2019).

Os fatores de longa duração, assim chamados, demonstram um aumento de, aproximadamente, 1,5 e 5 vezes da meia-vida do fator VIII e IX, respectivamente, em comparação com os concentrados atualmente utilizados. Seu uso demonstra ser mais promissor na hemofilia B, já que permitiria uma menor frequência de

administração, sendo possível a realização da profilaxia com administração a cada uma a três semanas. No caso da hemofilia A, o avanço, embora benéfico, não é tão significativo, mas pode ser importante na melhoria da profilaxia em alguns grupos de pacientes, como as crianças com um difícil acesso venoso. Além disso, os fatores de longa duração aumentam os níveis de fator, protegendo por mais tempo de episódios hemorrágicos (PEYVANDI, 2016; TEMTEM, 2017).

Recentemente, em 2022, o CONITEC foi favorável e incorporou o fator de longa duração, Alfadamoctocogue pegol e Alfaruriococogue pegol, para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor, ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS para hemofilia. No entanto, a incorporação está condicionada às diretrizes do Ministério da Saúde, e até o presente momento ainda não está disponível aos pacientes no país (BRASIL, 2022c).

Já o tratamento para as pessoas com hemofilia A que desenvolvem o inibidor, nem sempre poderá ser feito com o fator VIII. Para a definição do tratamento é essencial o conhecimento do título do inibidor, que sendo de baixo título poderá ser utilizado o concentrado de fator, porém em doses maiores (dose dobrada) para tentar neutralizar o inibidor; e sendo alto título, deverá ser feito com os agentes bypassing, o Fator VII ativado de origem recombinante (rFVIIa), ou o Concentrado Complexo Protrombínico Ativado (CCPA) (SHARIPO; MITCHELL; NASR, 2018). Ambos possuem eficácias clínicas semelhantes, mas dependem da resposta do paciente; e possuem diferenças com relação a meia-vida, volume de infusão e complicações com o uso (BRASIL, 2015).

O CCPA, um concentrado plasmático, que têm algum grau de ativação durante sua industrialização, contém quantidades variadas de fatores ativados, sendo composto principalmente por FII, FIX, FXa e FVIIa, mas também contém pequenas quantidades de FVIII. O mecanismo de ação do CCPA ainda não é completamente conhecido, podendo o mesmo atuar através do complexo FII/FXa. O tempo de meia vida é mais longo, permitindo administrações a cada 24 horas, ou em sangramentos mais graves a cada 12h, com limite de dose máxima de 200UI/kg/dia (SHARIPO; MITCHELL; NASR, 2018). O volume do medicamento após reconstituído é maior, variando de 20 a 50ml, a depender da apresentação. Importantes complicações do uso do CCPA se relacionam à ocorrência de tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e coagulação intravascular

disseminada. E O uso simultâneo de antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido epsilon aminocapróico) com CCPA não é recomendado devido ao aumento do risco de trombose com esta associação (BRASIL, 2015).

O rFVIIa é produzido através de tecnologia recombinante de DNA em culturas de células renais de crias de *hamster*. Durante o processo de purificação, o FVII é ativado. O mecanismo de ação do rFVIIa ainda não é completamente conhecido, podendo o mesmo atuar de forma dependente do fator tissular ou agir diretamente no local do dano tissular através de sua ligação a plaquetas ativadas. A meia vida curta do rFVIIa é curta (2 a 6 horas) e exige uma avaliação periódica do paciente para que se prescreva o intervalo das próximas doses (SHARIPO; MITCHELL; NASR, 2018). O volume do medicamento após reconstituição é pequeno, 1ml. E estudos mostram uma boa segurança, mas casos de infarto do miocárdio, AVC isquêmico, coagulação intravascular disseminada e outras trombooses foram associadas ao seu uso. Porém, ao contrário do CCPA, acredita-se que é seguro o uso concomitante de rFVIIa com agentes antifibrinolíticos (BRASIL, 2015).

Outros tratamentos vêm surgindo, podendo alguns serem utilizados em pacientes com ou sem inibidor, com o desenvolvimento de moléculas que possuem mecanismo de ação únicos, tendo como diferentes alvos na cascata de coagulação, e capazes de manter a hemostasia independente da reposição de fator (PEYVANDI, 2016).

O Emicizumabe (Hemcibra®/Roche/Brasil) é um anticorpo (imunoglobulina) do tipo G4 (IgG4) monoclonal humanizado, com estrutura de anticorpo específica dupla, que liga o fator IXa ao fator X, produzido pela tecnologia de DNA recombinante em células de ovários de hamster chinês. Atua mimetizando a ação do FVIII através da ligação do fator IX ativado ao fator X, necessária para a hemostasia efetiva. Por não ter relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII, o emicizumabe não é capaz de induzir o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII. Outra vantagem desta terapia é que o uso é subcutâneo, com administração semanal ou quinzenal (SHIMA *et al.*, 2016). Está indicado apenas para profilaxia na hemofilia A com ou sem inibidor. E foi disponibilizado pelo SUS no Brasil a partir de 2021, porém apenas para os pacientes que falharam no protocolo de imunotolerância (BRASIL, 2021a).

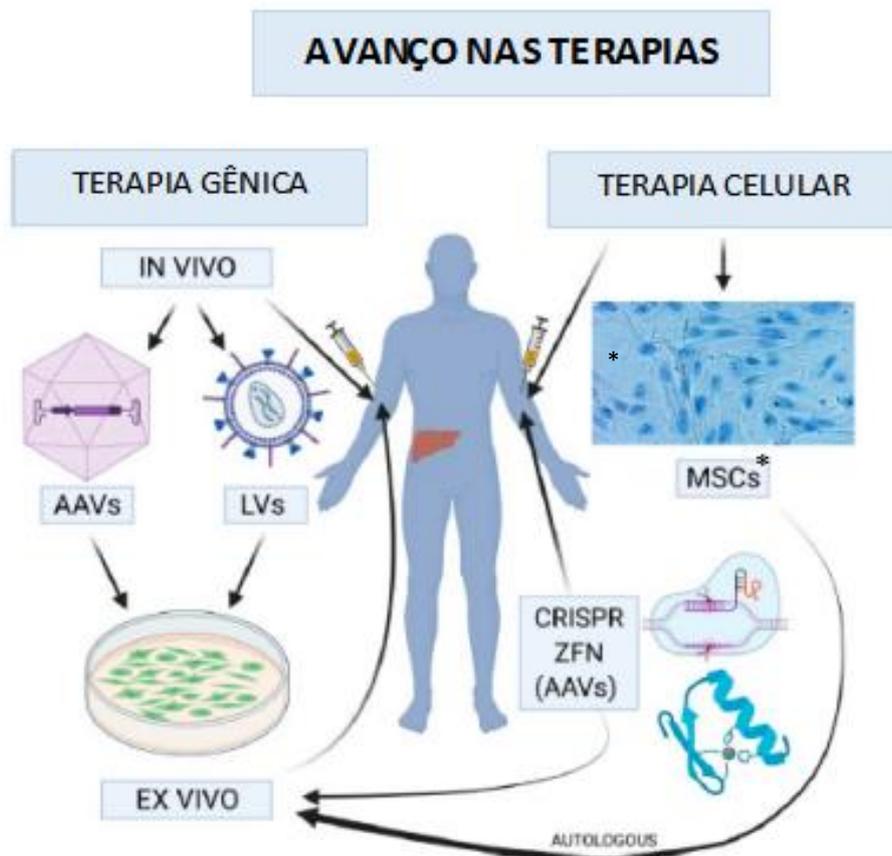
O Fitusiran é um RNA de interferência (iRNA) e atua no silenciamento do gene de interesse e foi desenvolvido para reduzir/inibir a síntese da antitrombina no fígado, aumentando assim a formação de trombina e dos outros fatores de coagulação, já que a antitrombina atua na inativação da trombina e FXa no plasma. Seu uso é subcutâneo, e ele pode ser utilizado tanto na Hemofilia A quanto B, e está na fase III dos estudos de desenvolvimento. Sua indicação tem sido proposta para tratamento de sangramentos sob demanda, assim como profilaxia (PEYVANDI; GARAGIOLA; ABBATTISTA, 2023).

O Concizumabe é um anticorpo monoclonal do tipo IgG4 que se liga especificamente ao domínio KPI-2 do complexo Fator Tecidual/Fator VIIa (FT/FVIIa) e inibe a sua ligação com o FXa, evitando desta forma, a inibição da cascata de coagulação e aumentando a produção de trombina. Dessa forma ele atua realizando um controle inibitório do inibidor do fator tecidual (Tissue Factor Pathway Inhibitor -TFPI). A função de TFPI na cascata de coagulação é de se ligar ao complexo FT/FVIIa e ao FXa, regulando negativamente a cascata de coagulação. O concizumabe está atualmente na fase III dos estudos e seu uso está indicado tanto na Hemofilia A quanto B, com administração subcutânea (PASCA, 2022).

Outras terapias estão em desenvolvimento, e dentre elas podemos destacar a terapia gênica, a terapia celular e a terapia de edição gênica, as quais têm tido resultados clínicos promissores no que diz respeito à cura da hemofilia (PEYVANDI; GARAGIOLA; YOUNG, 2016). O objetivo dessas terapias é a substituição do gene mutado por um gene normal e para isso podem ser feitas através: da administração direta de vetores que carregam o gene de interesse, sendo os mais utilizados o Vírus Adeno Associado (AAV), para administração do vetor in vivo, e o Vetor Lentiviral (LV) para transdução de células ex-vivo, realizada previamente em uma série de células colhidas do paciente e reimplantadas após um processo de expansão e seleção; através do transplante de células-tronco (em especial as células-tronco mesenquimais) ou células com o gene de interesse transduzido; ou ainda através da edição gênica utilizando os sistemas de Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Espaçadas (CRISPR), especificamente o sistema CRISPR/Cas9, ou o sistema de Nucleases de Dedo de Zinco (ZFNs) (Figura 8) (OHMORI, 2020; RODRÍGUEZ-MERCHÁN; DE PABLO-MORENO; LIRAS, 2021).

Diversos estudos estão em desenvolvimento tanto para a hemofilia A quanto B, porém há a necessidade de mais tempo de pesquisa para que se tenha mais conhecimento sobre a eficácia e segurança dessa terapia inovadora (NATHWANI *et al.*, 2011; MIESBACH *et al.*, 2018; NATHWANI *et al.*, 2018; GEORGE *et al.*, 2019; KONKLE *et al.*, 2019; PASI *et al.*, 2020; SHAPIRO *et al.*, 2020). Os estudos mostram que os protocolos da terapia gênica são mais eficazes quando comparados à terapia celular, porém há também uma maior incidência de eventos adversos para essa terapia relacionados ao vetor de transferência, como imunogenicidade e hepatotoxicidade. Além disso, os melhores resultados tem sido na hemofilia B, e o AAV tem sido os vetores de escolha (KIM; KANG; JU, 2017; PEYVANDI; GARAGIOLA, 2019; GEORGE *et al.*, 2019; RODRÍGUEZ-MERCHÁN; DE PABLO-MORENO; LIRAS, 2021; FASSEL; MCGUINN, 2021).

Figura 8. Metodologias de atuação da Terapia Gênica e Terapia Celular



Fonte: Adaptado de RODRÍGUEZ-MERCHÁN; DE PABLO-MORENO; LIRAS, 2021. Legenda: A terapia gênica consiste no uso de vetores que carregam o gene de interesse para a correção da mutação-alvo. Pode ser utilizado AAVs, LVs e a CRISPR como um AAVs. A terapia celular ocorre através do transplante de MSCs ou de células com o gene de interesse transduzido. MSCs = Células-tronco mesenquimais; AAVs = Vírus Adeno Associado; LVs = Vetor Lentiviral; CRISPR =

Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas; ZFN = Nucleases de Dedo de Zinco.

1.2.5.2 Modalidades de Tratamento

Existem duas modalidades de tratamento para reposição do fator deficiente: o de demanda e o profilático. O tratamento de demanda se refere àquele que ocorre logo após um episódio de sangramento. A intensidade e a duração do tratamento dependerão da localização e da gravidade da hemorragia. O tratamento profilático se refere àquele que ocorre previamente ao desenvolvimento de um episódio de hemorragia, e que tem por objetivo evitar a ocorrência de sangramentos espontâneos (MORENO; CUESTA-BARRIUSO, 2019). E, além desses, ainda temos um tratamento exclusivo para pacientes que desenvolveram inibidor: o protocolo de indução da imunotolerância, o qual tem por objetivo a erradicação do inibidor (VALENTINO *et al.*, 2015).

1.2.5.2.1 Terapia de Reposição

Houve uma época em que a pessoa com Hemofilia, especialmente o tipo grave ou moderadamente grave, não podia prevenir os sangramentos articulares espontâneos, apenas tratá-los, e isso fez com que diversas PcH desenvolvessem artropatias crônicas e tivessem perda da sua qualidade de vida, como consequência (PEYVANDI; GARAGIOLA; YOUNG, 2016).

Esse tipo de terapia, chamada de reposição ou tratamento sob demanda, refere-se à infusão do concentrado do fator de coagulação deficiente somente após a ocorrência do episódio hemorrágico. Este foi o único tratamento realizado para hemofilia no Brasil até o ano de 2011, quando se iniciaram as profilaxias (BRASIL, 2012).

1.2.5.2.2 Profilaxia

Profilaxia em hemofilia refere-se à infusão endovenosa de concentrado de fator antes da ocorrência de sangramento ou com a intenção de preveni-lo. Sabe-se que o regime profilático de infusão do fator deficiente é atualmente o padrão

ouro para evitar as hemartroses, que são os sangramentos nas articulações (CARCAO *et al.*, 2018; SRIVASTAVA *et al.*, 2020). No Brasil, o protocolo de profilaxia foi incorporado pelo Sistema Único de Saúde no final de 2011, o que permitiu que todas as pessoas com hemofilia grave tivessem acesso à prevenção de seus sangramentos e assim um ganho na qualidade de vida (BRASIL, 2012). Mas esse regime já foi adotado há mais tempo em outros países, como por exemplo na Suécia, a qual implementou a profilaxia em 1960 (NILSSON *et al.*, 1992).

Desde que foi instituído do protocolo de profilaxia, o Brasil tem investido bastante para que garantir o acesso aos pacientes, sendo que em 2022, o Governo Federal investiu cerca de R\$ 1,8 bilhões para aquisição de medicamentos para as coagulopatias hereditárias (FRASÃO, 2022).

O regime profilático está classificado em três categorias (Tabela 3) e, atualmente, as diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia recomendam que a profilaxia primária seja feita antes do início da doença articular, e antes dos 3 anos de idade. E que a profilaxia terciária seja feita, tanto para adultos e adolescentes, que já apresentem danos nas articulações, a fim de reduzir o número de sangramentos frequentes nas articulações e, assim, retardar a progressão da artropatia (SRIVASTAVA, *et al.*, 2020).

Tabela 2. Classificação e definição dos tipos de profilaxia em Hemofilia

Classificação e Definição das Profilaxias em Hemofilia	
Profilaxia Primária	Profilaxia contínua regular, na ausência de doença articular documentada, determinado por exame físico e/ou estudos de imagem e iniciado antes do segunda hemorragia articular clinicamente evidente e antes dos 3 anos de idade
Profilaxia Secundária	Profilaxia contínua regular iniciada após 2 ou mais sangramentos articulares, mas antes da início da doença articular aos 3 ou mais anos de idade
Profilaxia Terciária	Profilaxia contínua regular iniciada após o início da doença articular documentada, tipicamente iniciada na idade adulta

Fonte: Adaptado de SRIVASTAVA *et al.*, 2020. Legenda: Definição dos tipos de profilaxia primária, secundária e terciária na hemofilia

No protocolo brasileiro, está definido que para o início da profilaxia primária, além dos critérios anteriores, é necessário pesquisa de inibidor negativa ou

quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão no protocolo. O tratamento deve ser iniciado com uma a duas doses semanais de 25 UI/kg de concentrado de fator VIII, ou com uma a duas doses semanais 25 a 40 UI/kg de concentrado de fator IX. Para orientação da dose inicial, podem ser usadas as doses de 25 UI/kg para a hemofilia A grave e de 40 UI/kg para a hemofilia B grave (BRASIL, 2022b).

Durante a profilaxia primária recomenda-se evitar a administração de doses mais altas de concentrado de fator VIII, pelo menos nos primeiros 20 dias de exposição, devido ao aumento no risco de desenvolvimento de inibidores. Por isto, na ocorrência de sangramentos, cada caso deve ser avaliado individualmente sobre aumento de dose e da frequência das infusões (IORIO *et al.*, 2010).

A profilaxia secundária é subdividida em profilaxia de curta e longa duração. A de curta duração, para qualquer gravidade de hemofilia, refere-se ao tratamento de reposição administrado de maneira intermitente por tempo determinado, em geral, de 3 a 12 meses, para tratamento de sangramentos frequentes e complicações, e deverá ser iniciada somente após resolução completa do sangramento em questão, como hemorragia intracraniana, hematomas volumosos e sangramentos em articulação-alvo (BRASIL, 2012). Na profilaxia secundária de longa duração, apenas para os casos graves ou com fenótipo de sangramentos, o tratamento de reposição é administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo (> 45 semanas por ano), iniciada após duas ou mais hemartroses e idade igual ou superior aos três anos de idade (BRASIL, 2012).

As doses padrões de tratamento na profilaxia secundária na hemofilia sem inibidor, conforme o protocolo brasileiro, é de 20 UI a 30 UI por kg de peso de concentrado de fator VIII, três vezes por semana, para hemofilia A, ou 30 UI a 40 UI por kg de peso de concentrado de fator IX, duas vezes por semana, para hemofilia B. Ressalta-se que esse é o protocolo padrão brasileiro, mas que pode ter modificações, com dose e/ou frequência de infusões aumentadas de acordo com a necessidade de cada paciente (BRASIL, 2012).

A profilaxia terciária utiliza doses semelhantes à profilaxia secundária, sendo que a diferença entre elas está na presença de dano articular documentada na profilaxia terciária (BRASIL, 2012).

Com relação às doses e frequências de infusão, os estudos mais recentes trazem o conceito da Profilaxia Individualizada e destacam as suas vantagens. Este

tipo de profilaxia se adapta melhor às características farmacocinéticas do paciente, perfil de sangramento, saúde articular, padrão de atividade laboral ou física, e assim permite melhorias no controle do sangramento e até mesmo na adesão ao tratamento, já que a dose e a frequência do tratamento são estimadas de acordo com a necessidade individual de cada paciente (SUN, 2017; DARGAUD, 2018; BERNTORP, 2021).

O tratamento profilático também é disponível aos Pch com inibidor, mas com diferenças importantes. Os Pch com inibidor, que não foram submetidos ao protocolo de Imunotolerância e com perfil de sangramentos frequentes, é recomendado a realização de profilaxia com o uso de Complexo Protrombínico parcialmente ativado (CPPA), 75 UI/kg, três vezes por semana, ou concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa), 90 mcg/kg, por dia, em dias alternados (BRASIL, 2012).

Já os pacientes que foram submetidos ao protocolo de imunotolerância e, mesmo assim, não tiveram o inibidor erradicado, são elegíveis a utilizar o Emicizumabe como tratamento profilático, em doses de 1,5mg/kg semanalmente, ou 3mg/kg quinzenalmente, por via subcutânea, conforme indicação do protocolo que foi aprovado em 2021 no Brasil (BRASIL, 2021b).

Percebe-se que o seguimento do tratamento profilático é essencial para manter o controle adequado da doença, entretanto nem sempre os pacientes seguem essa recomendação, gerando problemas de adesão e de ineficácia do tratamento (ESCOBAR *et al.*, 2022). Essa modalidade de tratamento exige uma dedicação do paciente ao longo da vida, já que o tratamento padrão é através de infusões endovenosas do pró-coagulante com certa frequência semanal, o que pode dificultar o seguimento da terapia pelo paciente. Por isso, para que o paciente tenha mais autonomia no seu tratamento, e não se torne dependente das instituições de saúde ou de pessoas para a aplicação do seu fator, é importante estimular a prática da auto infusão, que se refere ao ato do próprio paciente preparar e infundir seu medicamento (SAXENA, 2013; SCHRIJVERS, 2015).

Os pais e pacientes são treinados por profissionais de saúde nos centros de referência de tratamento de Hemofilia, e aprendem a técnica de reconstituição e de auto infusão dos medicamentos pró-coagulantes para a realização dos seus tratamentos em domicílio. Essa prática permite que o paciente tenha mais liberdade e autonomia em seu tratamento, permitindo menos faltas na escola ou no

trabalho, assim como a prática de atividades físicas ou de lazer com mais segurança, melhorando, assim, significativamente, a qualidade de vida e a adesão ao tratamento. A auto infusão pode ser estimulada já na infância, para que a criança possa perder o medo e entender os benefícios que essa prática trará a sua vida em geral (SCHRIJVERS *et al.*, 2013).

Schrijvers *et al.* (2016a) sugerem que a verificação dessa auto infusão seja realizada a cada dois anos para checagem da técnica, contudo não há estudos que padronizem este intervalo.

Mesmo permitindo que o paciente tenha essa liberdade na realização do seu tratamento, o tratador deve acompanhar como este está sendo feito em casa, através do *diário de infusão*, sendo importante que o paciente compreenda a relevância do seu preenchimento contínuo e correto. Esse diário, um material que se assemelha a um caderno de anotações, mas voltado para o tratamento da hemofilia, pode ser fornecido pelo hemocentro e pela Federação Brasileira de Hemofilia (SCHRIJVERS *et al.*, 2016a; SANTAGOSTINO *et al.*, 2020).

1.2.5.2.3 Imunotolerância

O único tratamento capaz de erradicar os inibidores é a imunotolerância, que consiste na infusão de doses maiores com frequência diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente (BERNTOP *et al.*, 2006, MEEKS; BATSULI, 2016; CARCAO *et al.*, 2019).

É um tratamento geralmente longo e bastante oneroso (COLOWICK *et al.*, 2000; DI MINNO *et al.*, 2010), e com uma eficácia de erradicação do inibidor em 60 a 80% dos casos tratados de Hemofilia A. (DIMICHELE *et al.*, 2007; LJUNG *et al.*, 2019). Com a titulação negativa do inibidor, o paciente pode retomar o tratamento com o fator deficiente normalmente (COLLINS *et al.*, 2013; 2017).

A maior parte das informações existentes sobre a resposta à imunotolerância e os fatores preditivos de resposta é através de dados retrospectivos de registros de pacientes com inibidor que se submeteram a imunotolerância. Dentre estes, destacam-se os registros do: *Immune Tolerance Study Group*, *The North American Immune Tolerance Registry*, *The International Immune Tolerance Study* e o *German Immune Tolerance Registry* (BRASIL, 2021a; VALENTINO *et al.*, 2015).

Com relação à eficácia do tratamento de indução de imunotolerância, os principais preditores de boa resposta são a presença de título de inibidor inferior a 10 UB/mL, ao início da imunotolerância, e o pico histórico máximo de inibidor <200 UB/mL (VALENTINO *et al.*, 2015; OOMEN *et al.*, 2022). Com relação à idade e ao intervalo de tempo decorrido entre o diagnóstico do inibidor e o início da IT, os resultados são mais conflitantes (COPPOLA *et al.*, 2010). O tipo de mutação também pode estar associado a resposta à imunotolerância (COPPOLA *et al.*, 2009).

A inclusão do paciente no protocolo brasileiro segue alguns critérios (Tabela 3). Previamente à inclusão, os pacientes devem ser submetidos a hemograma, pesquisa e título de inibidor, e avaliações bioquímicas de uréia, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase, tempo de protrombina, albumina, globulinas e exame de urina rotina. Os resultados das sorologias para HIV, HTLV, hepatites B e C devem ter sido realizados em data máxima de 12 meses, antes da data de inclusão (BRASIL, 2021a).

Tabela 3. Critérios de inclusão do paciente ao protocolo brasileiro de indução de imunotolerância em pacientes com Hemofilia A grave e inibidor

Critérios de inclusão do paciente
Paciente com hemofilia A congênita;
Inibidor persistente, de alto título ou alta resposta, caracterizado por duas medidas consecutivas (intervalo de 2-4 semanas) acima de 0,6UB/mL e em uso de agente <i>bypassing</i> para controle dos eventos hemorrágicos;
Avaliação favorável da equipe do Centro de Tratamento de Hemofilia e existência de condições de armazenamento e de infusão do fator;
Concordância do paciente ou responsável com assinatura de Termo de consentimento e registrar as infusões em formulário próprio.

Fonte: BRASIL, 2021a. Legenda: Descrição dos critérios para inclusão do paciente com hemofilia A, com inibidor, para realização do tratamento da imunotolerância.

A indução de imunotolerância segue diferentes doses de tratamento, de acordo com a resposta do paciente. Diversos protocolos de imunotolerância já foram propostos, com diferentes esquemas e doses, porém não há até o presente, um esquema ótimo que seja universalmente recomendado (LJUNG *et al.*, 2019).

O protocolo brasileiro recomenda um esquema de baixas doses (50UI/kg/dia, três vezes por semana) para o início da indução, e quando o paciente não tem

declínio do título do inibidor em pelo menos 20% (após atingido o pico máximo do valor do inibidor desde o início da imunotolerância) a cada 6 meses após ter iniciado o protocolo no esquema de baixas doses, é indicado que a dose seja alterada para 100 UI/kg diariamente. E a escolha do pró-coagulante, sempre que possível, será do produto com o qual o paciente estava em uso quando desenvolveu o inibidor, seja de origem plasmática ou recombinante (BRASIL, 2021a).

Durante o tratamento da imunotolerância, o paciente pode ter alta tendência a sangramentos, sendo recomendado que realize também a profilaxia com *agente bypassing*, até que o paciente tenha um inibidor abaixo de 5 UB/mL. A duração padrão da imunotolerância é de até 33 meses, e o seu desfecho clínico pode ser: sucesso total, sucesso parcial ou falha terapêutica (BRASIL, 2021a; Tabela 4.)

Tabela 4. Critérios para definição dos desfechos conforme protocolo brasileiro de Imunotolerância para pacientes com Hemofilia A grave e inibidor

Sucesso total
Negativação do título de inibidor, isto é titulação do inibidor < 0,6 UB/mL por pelo menos duas vezes consecutivas (com período mínimo de 2 meses entre cada dosagem) e ;
Teste de recuperação normal de fator VIII, isto é 66% dos valores esperados e ;
Vida média normal do fator VIII, isto é 6 horas (avaliado após período de 72 horas de <i>wash-out</i> de fator VIII) e ;
Ausência de resposta anamnésica à exposição ao fator VIII.
Sucesso parcial
Título de inibidor superior a 0,6 UB/mL e inferior a 2 UB/mL e/ou ;
Teste de recuperação de fator VIII inferior a 66% dos valores esperados e/ou ;
Vida média do fator VIII inferior a 6 horas (avaliado após período de 72 horas de <i>wash-out</i> de fator VIII);
Com resposta clínica a infusão de fator VIII;
Ausência de elevação dos títulos de inibidor acima de 5 UB/ml em um período de 6 meses se paciente em tratamento sob demanda, ou por 12 meses se em tratamento profilático.
Falha Terapêutica
Manutenção dos níveis de inibidor acima de 500 UB/mL por 6-9 meses após início do esquema de altas doses;
Ausência de critério para sucesso total ou parcial após 33 meses de tratamento.
Fonte: BRASIL, 2021. Legenda: Descrição dos critérios para definição do desfecho do tratamento da imunotolerância.

No sucesso, seja total ou parcial, o paciente volta a fazer o uso do fator VIII; e na falha terapêutica, o paciente realizará a profilaxia com o emicizumabe (BRASIL, 2021a).

É importante destacar que para pacientes com hemofilia B e que desenvolveram inibidor, realizar imunotolerância nesse grupo mostra-se um risco devido à possibilidade maior de ocorrência de reações alérgicas, anafilaxia e síndrome nefrótica. Além disso, ainda não há estudos suficientes para recomendar a imunotolerância na hemofilia B com segurança (SHIBATA *et al.*, 2003; MEEKS; BATSULI, 2016).

1.3 Adesão à terapia medicamentosa

1.3.1 Conceitos e Fatores associados à adesão

Falar sobre adesão ao tratamento medicamentoso, especialmente nas doenças crônicas, é complexo; por este motivo, o tema tem sido bastante discutido e pesquisado. O conceito tradicional refere-se ao grau de comportamento do paciente ao seguir as recomendações médicas, sendo avaliado pelo comparecimento às consultas marcadas, cumprimento do que está orientado nas prescrições, ou pelas mudanças de estilo de vida (MALDANER *et al.*, 2008; TORRES-ORTUÑO, 2019).

Contudo, existem diversos conceitos que definem adesão ao tratamento, e esses conceitos trazem diversas concepções da relação entre paciente, seu tratamento e a relação com o profissional de saúde. Além disso, quando se busca esse assunto na literatura internacional, existe uma diversidade de termos usados com similaridade de conceitos: “*compliance*”, “*adherence*”, “*concordance*” e “*persistence*”. “*Compliance*” traz o significado de obediência do pacientes à prescrição médica, seja medicamentosa ou não, agregando também os cuidados recomendados pela equipe multiprofissional de saúde. É estar em conformidade com o que foi recomendado, como dose, horário e frequência de uso do medicamento. É agir de acordo com o intervalo e a dose prescritos de um medicamento. Esse conceito é mais complexo de ser usado quando se analisa a dispensação dos medicamentos de forma retrospectiva, pois não é possível saber

se o paciente mesmo retirando os medicamentos, utilizou conforme foi orientado (GUSMÃO; MION, 2006; CRAMER *et al.*, 2008).

“*Persistence*” traz o conceito de “a duração do tempo desde o início até a interrupção da terapia”, ou seja, continuar utilizando o tratamento prescrito. Essa definição pode ser usada em análises retrospectivas e prospectivas em tratamentos crônicos incluindo um limite de tempo pré-especificado do retorno do paciente para recebimento das próximas doses. Mas esse limite deve ser estabelecido por meio das propriedades farmacológicas do medicamento, como o limite máximo permitido até o qual os pacientes poderiam ficar sem uma dose (CRAMER *et al.*, 2008; BAE *et al.*, 2011). Os pacientes “persistentes” até comparecem às consultas, assim como para receberem seus medicamentos, porém isso não quer dizer que necessariamente sigam o tratamento como indicado (GUSMÃO; MION, 2006).

“*Adherence*” ou “*concordance*” possuem similaridade de significado, mas “*adherence*” é o mais usado entre os dois e geralmente é traduzido como adesão. Car *et al.*, definem adesão ao tratamento como o grau de cumprimento das medidas terapêuticas indicadas, medicamentosas ou não; e Haynes e Rand acrescentam, neste conceito, a ideia da influência do comportamento do paciente em seguir e concordar com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde. A palavra aderência, por trazer conotação de que os pacientes aderem tão intensamente à prescrição e que dela não mais se desligam, o que pode nem sempre ser desejável, não é recomendada ser usada (GUSMÃO; MION, 2006).

Nesta perspectiva, a adesão ao tratamento caracteriza-se como um processo no qual os pacientes são influenciados por diversos fatores, que determinarão a continuidade ou descontinuidade do tratamento prescrito. Assim, verifica-se que fatores comportamentais, como percepção da doença em seu contexto de vida e formas de enfrentamento das adversidades; e fatores externos, como problemáticas pessoais e redes de apoio, podem interferir positiva ou negativamente nessa jornada da terapia medicamentosa (MALDANER *et al.*, 2008).

Percebe-se, então, que a adesão ao tratamento é um processo comportamental complexo, que pode ser influenciado por vários fatores, tanto ligados às características do próprio paciente, aos fatores socioeconômicos, às características da doença e do tratamento, ao meio ambiente, aos profissionais de saúde e ao sistema de saúde no qual o paciente está inserido. Esses fatores são

reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como determinantes importantes na adesão do tratamento (GUSMÃO; MION, 2006).

1.3.2 Métodos para avaliação da adesão

Na tentativa de se obter estratégias que permita a avaliação da adesão ao tratamento, diferentes metodologias foram desenvolvidas e propostas, porém ainda não há um “padrão-ouro” reconhecido para isto.

Nessa perspectiva, a adesão ao tratamento pode ser mensurada através de métodos diretos e indiretos. No método direto, a avaliação é feita através do uso de marcadores biológicos ou da dosagem sérica do medicamento no sangue do paciente. No método indireto é feito através de observações por meio da dispensação, contagem das unidades do medicamento, resposta clínica esperada, e ainda através da aplicação de questionários aos pacientes (OIGMAN, 2006).

A vantagem do método direto, é que ele parece ser uma medida mais objetiva, e elimina as interferências do relato do paciente, que pode omitir informações ou superestimar outras. Em contrapartida, esse método se torna mais difícil de ser aplicado porque depende da colaboração do paciente no fornecimento de material biológico para as análises, além de ter um custo mais elevado. Já os métodos indiretos são mais facilmente aplicados e possuem um custo menor, já que muitas vezes são realizados através da aplicação de questionários estruturados com questões diretas, autorrelato dos pacientes sobre seus comportamentos frente à adesão, e observação de informações contida em sistemas de dispensação de medicamentos. Porém, este também possui suas desvantagens, sendo as principais o viés de memória dos pacientes, a omissão de informações importantes pelos pacientes, a superestimação da adesão, e falhas no registro dos dados de dispensação nos sistemas (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; OIGMAN, 2006).

Como alternativa para trazer mais confiabilidade aos resultados dos testes usados para mensuração da adesão, pesquisadores tendem a utilizar mais de um método para validar os valores encontrados. Além disso, para aumentar a validade e confiabilidade desses métodos, é importante a padronização das metodologias, e estas serem facilmente reproduzidas em outras populações diferentes (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

1.3.3 Adesão ao tratamento profilático na Hemofilia

A profilaxia trouxe diversos ganhos à vida do PcH, visto que previne, principalmente, os sangramentos articulares espontâneos, evitando complicações tardias como as artropatias hemofílicas. Contudo, para isso, é importante que o paciente participe ativamente do seu tratamento e realize as infusões dos pró-coagulantes conforme recomendação médica. A adesão é fundamental para o sucesso da profilaxia na hemofilia (TORRES-ORTUÑO, 2019).

Percebe-se que as taxas de adesão associadas à hemofilia variam de 44% a 87%, dependendo dos estudos e métodos utilizados para sua mensuração (MOERLOOSE *et al.* 2008; DUNCAN *et al.*, 2012; LOCK *et al.*, 2014; MIESBACH *et al.*, 2016; SCHRIJVERS *et al.*, 2016a; HOEFNAGELS *et al.*, 2021). Os primeiros estudos mostraram níveis de adesão entre 45% e 60%, mas com uma grande variedade em suas metodologias que eram impossíveis de replicar (MOERLOOSE *et al.* 2008; HACKER; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; LLEWELLYN *et al.*, 2003; TREIL; RICE; LEISSINGER, 2007).

Em 2010, foi publicado um questionário padronizado e específico, desenvolvido por Duncan *et al.*, com o objetivo de medir os diferentes componentes da adesão e o grau de adesão total entre pacientes adultos e pediátricos com hemofilia, em profilaxia (DUNCAN *et al.*, 2010). Em 2018 esse mesmo questionário foi validado no Brasil e, atualmente, é o único instrumento com validação no Brasil e específico para Hemofilia (FERRERIA; LEITE; DUNCAN, 2018). Além da validação no Brasil, o questionário VERITAS-Pro também foi validado nos Estados Unidos (DUCAN *et al.*, 2010), Canadá (BÉRUBÉ *et al.*, 2019), Espanha (CUESTA-BARRIUSO *et al.*, 2017), Polónia (ZDZIARSKA *et al.*, 2022) e Países Baixos (LOCK *et al.*, 2014).

Recentemente um outro instrumento de avaliação de adesão em hemofilia foi publicado, o Haemo-Adhaesione, o qual foi desenvolvido na Espanha, e na sua escala de avaliação também inclui medidas referente ao conhecimento do paciente sobre o tratamento e a doença, o que parece trazer resultados mais confiáveis da avaliação da taxa de adesão (TORRES-ORTUÑO, *et al.*, 2020). Esse instrumento ainda não foi validado no Brasil.

É fato indiscutível que a adesão também impacta, diretamente, na qualidade de vida dos pacientes, e, que a não adesão ao tratamento profilático pode levar ao

desenvolvimento de sangramentos frequentes em articulações importantes, podendo evoluir para artropatias mais severas, perda de capacidade funcional e até a necessidade de cirurgias ortopédicas, contribuindo assim negativamente para a qualidade de vida da PcH (BAGO *et al.*, 2021; HOEFNAGELS *et al.*, 2021). Devido existirem poucos trabalhos publicados sobre adesão ao tratamento em hemofilia, especialmente no Brasil, que é a 4^a maior população mundial segundo a Federação Mundial de Hemofilia, verifica-se a necessidade de mais pesquisas sobre o tema (WFH, 2022).

1.4 Qualidade de Vida na Hemofilia

Existem diversas definições para qualidade de vida (QV), porém não existe uma única que seja amplamente aceita. Percebe-se que definir o que é QV não inclui apenas fatores relacionados à saúde, como bem-estar físico, funcional, emocional e mental, mas também outros elementos importantes da vida das pessoas como o trabalho, a família, os amigos, e outras circunstâncias do dia a dia, sempre colocando a percepção pessoal também como algo relevante nas avaliações. A QV é multidimensional, abrangendo todos os aspectos da vida de uma pessoa (PEREIRA; TEIXEIRA; SANTOS, 2012; ESTOQUE *et al.*, 2019).

Essa teoria vem de encontro com a definição proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na qual QV é “a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Envolve o bem estar espiritual, físico, mental, psicológico e emocional, além de relacionamentos sociais, e condições de saúde, de educação, de habitação, de saneamento básico e outras circunstâncias da vida (WHO, 1997). E ainda de acordo com Minayo, Hartz e Buss (2000), a QV pode ser definida como uma noção subjetiva, essencialmente humana, relacionada ao grau de satisfação na vida familiar, amorosa, social, e consigo mesmo.

Outros autores, como Felce e Perry (1995), também definem de forma semelhante a QV, “é um bem-estar geral global que compreende descritores objetivos e avaliações subjetivas de bem-estar físico, material, social e emocional, juntamente com a extensão do desenvolvimento pessoal e da atividade intencional, tudo ponderado por um conjunto pessoal de valores”. E o conceito dado por Bhatti

e colaboradores (2017), também remete ao bem-estar social e à satisfação com a vida, assim como os autores citados anteriormente.

A mensuração da QV na Hemofilia também dependerá da percepção do indivíduo, e está relacionada não só aos aspectos da doença, como também ao estado geral de saúde, características sócio-demográficas, capacidade de lidar com a doença e aspectos psicossociais. A dor nas articulações e as limitações físicas são os fatores mais comuns que prejudicam o domínio físico da QV. Já as pontuações mais altas estão relacionados com o domínio mental (função social e saúde mental) (RAMBOD *et al.*, 2018).

Com o avanço dos tratamentos na Hemofilia, a qualidade de vida teve um ganho importante. Anteriormente a esse período de tantos adventos de tecnologias, o cenário era de crianças que não podiam brincar e sangravam constantemente, e muitas delas se tornaram adultos com sequelas articulares importantes. Essas limitações funcionais geraram um impacto direto na QV tanto dos pacientes quanto na dos seus familiares, que muitas vezes abdicaram do trabalho para se dedicar integralmente no cuidado em casa (BULLINGER, VON MACKENSEN; 2008).

Felizmente, com o ganho da inserção do tratamento profilático e dos diversos tipos de medicamentos pró-coagulantes na perspectiva atual, as pessoas com hemofilia são estimuladas a terem uma vida quase sem limitações, permitindo uma QV muito superior para as crianças e adultos que seguem corretamente as recomendações de seus tratamentos (BLADEN, *et al.*, 2013).

Por este motivo, a mensuração da qualidade de vida em hemofilia tem sido cada vez mais importante de ser avaliada; para tanto, são utilizados diferentes questionários, podendo ser genérico ou específico, sendo que alguns são mais direcionados para avaliação articular, já que o comprometimento das articulações piora a qualidade de vida dos pacientes. O instrumento genérico mais utilizado tem sido o *Short Form Health Survey* (SF-36) (WALSH *et al.*, 2006; LINDVALL *et al.*, 2012; MCLAUGHLIN *et al.*, 2017; FUENMAYOR *et al.*, 2017; HOEFNAGELS, *et al.*, 2021; BAGO *et al.*, 2021), e os específicos para adultos o *Haemophilia Activities List* (HAL) e o *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haem-A-QoL), e para crianças e adolescentes o *Haemophilia-Specific Quality of Life Assessment Instrument for Children and Adolescents* (Haemo-QoL), o *Paediatric Haemophilia Activities List* (PedHAL), e o *Canadian Hemophilia Outcomes–Kids’ Life Assessment Tool* (CHO-KLAT). Ainda temos o *Haemophilia Joint Health Score*

(HJHS) e o *Functional Independence Score in Haemophilia* (FISH) aplicável a todas as faixas etárias e com foco na avaliação articular (BULLINGER *et al.*, 2002; YOUNG *et al.*, 2004; VAN GENDEREN *et al.*, 2004; VON MACKENSEN; BULLINGER; HAEMO-QOL GROUP, 2004; HILLIARD *et al.*, 2006; POONNOOSE *et al.*, 2007; GROEN *et al.*, 2010; FERREIRA *et al.*, 2013; CHEUNG *et al.*, 2022).

A QV em saúde é um parâmetro importante para estimar a efetividade e os resultados dos cuidados prestados aos pacientes com hemofilia (BEZERRA *et al.*, 2022). Com tantos instrumentos disponíveis, compreender a percepção dos pacientes sobre seu estado de saúde, através da análise da qualidade de vida, é essencial no manejo da hemofilia, pois os pacientes estão cada vez mais participando dos processos de tomada de decisão necessários para o tratamento de doenças crônicas (SCHRIJVERS *et al.*, 2013; ODOLAPO *et al.*, 2015).

1.5 Justificativa

O Brasil possui a 4ª maior população de pessoas com Hemofilia no mundo, segundo a Federação Mundial de Hemofilia, e ainda existem poucos trabalhos publicados que avaliem a adesão ao tratamento e a qualidade de vida e sua correlação (WFH, 2022). Dessa forma, este estudo trará mais informações sobre o perfil dos PcH sem inibidor em tratamento profilático com fator de coagulação atendidos no Hemocentro de Fortaleza, contribuindo com a identificação da taxa de adesão ao tratamento profilático e a mensuração da qualidade de vida destes. Além disto, é importante investigar a correlação entre os níveis de adesão e uma melhor qualidade de vida na hemofilia.

O estudo também se torna relevante porque poderá contribuir para o delineamento de medidas de intervenção por parte da equipe multiprofissional para gerar incrementos na adesão e melhorias na qualidade de vida desses pacientes, bem como estender tais medidas aos hemocentros regionais do estado do Ceará, garantindo uma integralidade do cuidado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com Hemofilia A e B, sem inibidor, em profilaxia, atendidos em centro de referência no estado do Ceará.

2.2 Objetivos Específicos

Determinar o perfil sociodemográfico dos pacientes com hemofilia em profilaxia, e dos responsáveis para os pacientes menores de 18 anos, bem como o perfil clínico e de tratamento desses pacientes;

Classificar a adesão à profilaxia por meio do questionário VERITAS-Pro e pela relação de doses prescritas e doses dispensadas;

Mensurar a qualidade de vida por meio da aplicação do instrumento genérico SF-36;

Associar o perfil sociodemográfico, clínico e de tratamento dos pacientes com hemofilia em profilaxia com os domínios dos instrumentos VERITAS-Pro e SF-36;

Correlacionar os níveis de adesão e a qualidade de vida dos pacientes com hemofilia em profilaxia, entre seus domínios e escore geral.

3 MÉTODOS

3.1 Caracterização do Estudo

Tratou-se de um estudo observacional, descritivo, exploratório e transversal. Foram feitas buscas de informações nos prontuários dos pacientes e em sistemas informatizados, e também houve aplicação de questionários semiestruturados aos pacientes do estudo.

3.2 Local do Estudo

A pesquisa foi realizada no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - HEMOCE, localizado em Fortaleza, Ceará. O Hemoce em Fortaleza é o Hemocentro Coordenador no Estado, e atende pacientes com distúrbios do sangue, como as Coagulopatias e as Hemoglobinopatias, sendo centro de referência nesse tipo de atendimento. Além da unidade coordenadora em Fortaleza, o Hemoce tem mais quatro unidades regionais, localizadas em Crato, Iguatu, Quixadá e Sobral, e um hemonúcleo em Juazeiro do Norte.

O Hemoce utiliza um sistema nacional de cadastro de dados dos pacientes e de controle dos pró-coagulantes, o sistema Hemovida WebCoagulopatias, o qual foi desenvolvido com o objetivo de sistematizar as informações dos pacientes, permitindo o monitoramento destas doenças e contribuir para o planejamento das ações do Programa, possibilitando uma melhor organização da atenção a esses pacientes. Esse sistema está ligado diretamente ao Ministério da Saúde, órgão federal responsável pelo Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias (BARCA *et al.*, 2010).

O Hemoce também conta com um ambulatório multiprofissional para o atendimento de seus pacientes, sendo composto por médicos hematologista, ortopedista e ultrassonografista, e enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, assistentes sociais, odontólogos e fisioterapeutas.

3.3 População do Estudo

A população foi composta por pacientes com Hemofilia A ou B que estavam em regime de profilaxia e sem inibidor, independente da idade. Os pais ou responsáveis pelos pacientes menores de 18 anos responderam os questionários, assim como assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes com mais de 14 anos de idade que concordaram participar, juntamente com a autorização do responsável, também responderam o mesmo questionário como responsável por seu tratamento.

A população para o cálculo amostral foi baseada no número de pacientes em profilaxia em 2021, sendo aplicados os critérios de exclusão e inclusão do estudo.

Foi utilizado a fórmula para determinação do tamanho da amostra, considerada amostra aleatória simples, já que a população estudada é considerada homogênea, e foi aplicado os parâmetros de 95% de confiança, 5% de erro e p desconhecido de 0,5. O recrutamento dos pacientes que participaram do estudo ocorreu de forma aleatória, e de acordo com o consentimento de cada um ao ser convidado para participar do estudo.

$$\text{Fórmula para cálculo da amostra: } n = \frac{N \cdot n_0}{N + n_0}$$

Onde: N = Tamanho da população

n = Tamanho da amostra

3.4 Recrutamento dos Participantes

Foram abordados e convidados a participarem do estudo quando compareceram ao ambulatório ou à farmácia para o recebimento do seu tratamento profilático. O questionário foi aplicado pela pesquisadora através de entrevista com os pacientes, mas alguns dados foram obtidos através de consulta no sistema Web Coagulopatias e prontuários.

Os que aceitavam responder aos questionários, respondiam em consultório farmacêutico, na presença da pesquisadora. Nem sempre era possível um recrutamento de muitos pacientes diariamente, pois a aplicação dos questionários variava de 20 a 30 minutos, e dependia do grau de compreensão do paciente às perguntas.

O questionário VERITAS-Pro foi aplicado na população adulta e pediátrica, e somente os pacientes maiores de 14 anos responderam ao questionário SF-36, conforme as orientações de cada um desses questionários.

Os pacientes ou responsáveis que aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao final do preenchimento dos questionários, sendo informados que poderiam desistir a qualquer momento do estudo.

3.5 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo, os pacientes com hemofilia A ou B, sem inibidor, independente da idade, e que estivessem em profilaxia durante os doze meses de 2021. Esse período foi assim determinado como tentativa de se obter uma amostra mais homogênea dos dados de dispensação dos pró-coagulantes. Além disso, a adesão tende a diminuir de forma mais clara após o sexto mês de tratamento, sendo aconselhável avaliar um período maior que este da dispensação dos medicamentos (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

3.6 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que iniciaram a profilaxia somente em 2022, ou a partir de fevereiro de 2021, pois o período de análise da dispensação dos medicamentos foi referente aos doze meses anteriores ao ano da pesquisa, ou seja, as dispensações realizadas de janeiro a dezembro de 2021.

Também foram excluídos os pacientes que estavam acamados ou recebendo tratamento em regime penitenciário fechado ou semiaberto.

E por fim, foram excluídos os pacientes que não estavam cadastrados no sistema Web Coagulopatias, ou cadastrados mas com localidade de tratamento diferente do Hemoce de Fortaleza, ou que realizassem tratamento de profilaxia em outros hemocentros que não exclusivamente no Hemoce de Fortaleza, pois sem o cadastro não é possível ter acesso aos dados de dispensação do paciente nesse sistema e nem as prescrições dos mesmos.

3.7 Coleta de Dados

3.7.1 Instrumentos para Coleta de Dados

Para a avaliação do perfil do paciente e seu tratamento, utilizou-se de um formulário estruturado (APÊNDICE 1), desenvolvido pela pesquisadora, que incluiu as seguintes seções:

- ✓ Dados sociodemográficos do paciente ou do responsável: data de nascimento; faixa etária, a qual foi estabelecida em <18 anos e ≥ 18 anos, resultando em dois grupos considerados em pediátricos e adultos respectivamente, conforme também feito por Cheung *et al.*, 2022; cidade em que reside; escolaridade estratificada em analfabeto, para aquele que nunca frequentou a escola, mesmo que saiba assinar apenas o nome, pré-escolar para aquelas que ainda não haviam entrado no ensino fundamental, ano escolar para aqueles no ensino fundamental e médio (completo ou incompleto), e ensino superior, para aqueles que estão no ensino superior e pós-graduação (completo ou incompleto); sexo (feminino ou masculino); cor autodeclarada pela classificação do IBGE (branca, preta, parda, indígena ou amarela); estado civil baseado pelo que é reconhecido na legislação brasileira (solteiro, casado, viúvo, divorciado/separado); e ocupação (empregado com vínculo CLT ou estatutário, autônomo, aposentado ou desempregado) para verificação se está em atividade laboral. Especificamente para o responsável também foi avaliado o grau de parentesco com o paciente, e se era o responsável pela infusão do fator pró-coagulante; e para ambos, paciente e responsável, foi investigado se realizou algum treinamento no hemocentro para auto infusão.

- ✓ Dados relacionados ao perfil clínico do paciente: Diagnóstico (Hemofilia A ou B); Gravidade da hemofilia (leve, moderada, grave); Sorologias conforme o que estava registrado no sistema Webcoagulopatias (HIV, HCV); Presença de inibidor e data do último exame realizado; comprometimento articular (artropatia) conforme registro médico no prontuário, se presente ou não; presença de outras doenças; tipo e frequência de atividade física compreendendo tanto o exercício físico supervisionado por profissional ou não;

ocorrência de sangramentos articulares espontâneos em 2021 registrado em prontuário; e presença de outras pessoas com hemofilia na família.

- ✓ Dados relacionados aos tratamento: Realização de auto infusão; motivo da não realizar a auto infusão e quem aplica o fator; ano de início da profilaxia registrado em prontuário e nos registros de infusão no Web coagulopatias; classificação do tipo de profilaxia (primária, secundária ou terciária) conforme a definição de SRIVASTAVA *et al.*, 2020; tipo do medicamento pró-coagulante, frequência de uso, dose prescrita e dose por UI/kg; utilização do diário de infusão; e se já realizou o protocolo de imunotolerância e seu desfecho.

Destas variáveis, os seguintes dados foram obtidos através dos prontuários, ou sistema Hemovida Web Coagulopatias ou prescrição médica: tipo de hemofilia (A ou B), gravidade da hemofilia (classificada em grave, moderada e leve); presença de inibidor e data do resultado do último título do inibidor; ocorrência de infecção por vírus do HIV ou HCV; presença de outras morbidades e ocorrência de artropatias e hemartroses nos doze meses de 2021. E também foram checados os dados relativos à prescrição do fator pró-coagulante, incluindo qual o pró-coagulante, dose e frequência da profilaxia, alteração do esquema profilático, e se o paciente realizou imunotolerância e o desfecho.

Para avaliação da adesão foram utilizados dois métodos indiretos: aplicação de questionário ao paciente e checagem de doses dispensadas comparadas às prescritas. O questionário utilizado foi o VERITAS-Pro, validado no Brasil (FERREIRA; LEITE; DUNCAN, 2018). A versão brasileira do VERITAS-Pro (ANEXO 1) manteve as 24 assertivas divididas em seis domínios (rotina, dosagem, planejamento, lembrança, omissão e comunicação) e o mesmo escore das respostas do instrumento original, que utiliza uma escala *Likert* com pontuação variando de 1 a 5, na qual a melhor adesão é a menor pontuação da questão. A pontuação geral deste questionário varia de 24 a 120 pontos, e define valores iguais ou acima de 57 como não adesão ao tratamento. E para cada domínio estabelecido no VERITAS-Pro, também foi definido uma pontuação de corte: <11 para o domínio Rotina, <7 para Dose, <9 para Planejamento, <11 para Lembrança, <11 para Omissão e <10 para Comunicação correspondem à adesão ao tratamento (DUNCAN *et al.*, 2010; FERREIRA; LEITE; DUNCAN, 2018).

O segundo método indireto usado para a avaliação da adesão ao tratamento, como medida objetiva, foi através da checagem das doses dos fatores pró-coagulantes em Unidades (UI) nas prescrições médicas dos pacientes em regime de profilaxia ao longo de 12 meses, e o registro da dispensação pela farmácia do hemocentro, verificando as prescrições que ficavam arquivadas na farmácia e dos dados de infusão no sistema do Ministério da Saúde - Hemovida Web Coagulopatias. Foram calculados o total de UI prescritas e o total de UI dispensadas. Essas medições foram feitas para verificar a relação da quantidade prescrita e a dispensada no ano de 2021 e, assim, termos a informação do percentual de doses não utilizadas pelos Pch. Para este estudo, considerou-se que as doses recebidas pelos pacientes foram utilizadas pelos mesmos. Os dados relativos foram subclassificados em três categorias de adesão, de acordo com a metodologia Delphi proposta de Schrijvers (2016b):

Adesão ótima: pacientes que deixam de fazer menos de 15% das unidades prescritas ou .menos de 10% das doses (UI) ou atrasam em menos de 30% do horário previsto para administração da dose.

Adesão subótima: pacientes que deixam de fazer de 15 a 25% das unidades prescritas ou menos de 25% da dose (UI) ou atrasam em mais de 30% do horário previsto para administração da dose.

Não adesão: pacientes que deixam de fazer mais de 25% das unidades prescritas ou mais de 25% da dose (UI) ou ambas as situações.

A ocorrência de sangramentos articulares espontâneos nos pacientes submetidos ao regime de profilaxia também foi verificada nos registros dos prontuários, durante o mesmo período dos 12 meses de avaliação das doses dispensadas. Esse dado serviu como uma medida de controle do sangramento, já que o regime de profilaxia espera obter uma taxa zero de sangramentos espontâneos, incluindo os articulares.

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o questionário SF-36 (ANEXO 2), que foi escolhido por se tratar de um questionário multidimensional já utilizado para estudar hemofilia, composto por 36 itens que englobam oito domínios: capacidade funcional (dez itens); aspectos físicos (quatro itens); dor (dois itens); estado geral de saúde (cinco itens); vitalidade (quatro itens); aspectos sociais (dois itens); aspectos emocionais (três itens); e saúde mental (cinco itens). Ainda no questionário há uma questão, a qual não se encaixa nesses domínios, que busca

apenas comparar a percepção atual da saúde com a do ano anterior (ALMEIDA *et al.*, 2011).

Os domínios podem ser agrupados ainda em dois componentes: físico (capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde), e mental (vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental). A pontuação final desse instrumento varia em uma escala de 0 a 100 para cada um dos componentes, sendo o zero correspondente ao “pior” estado geral, e 100 ao “melhor” estado de saúde (ALMEIDA *et al.*, 2011). O SF-36 foi desenvolvido por Ware e Sherbourne (1992), sendo aplicável a portadores de dores crônicas a partir dos 14 anos; pode ser respondido presencialmente ou por telefone. Neste estudo não houve questionário respondido por telefone, todos foram feitos presencialmente aos pacientes com hemofilia A ou B, em profilaxia, com faixa etária a partir dos 14 anos. A tradução para o português desse instrumento foi conduzido por Ciconelli e colaboradores (1999), com sua validação utilizando um grupo de pacientes portadores de artrite reumatoide.

Por ser de fácil aplicação e compreensão, tem sido aplicado com êxito para avaliar a qualidade de vida de pessoas com hemofilia (WALSH *et al.*, 2006; LINDVALL *et al.*, 2012; MCLAUGHLIN *et al.*, 2017; FUENMAYOR *et al.*, 2017; HOEFNAGELS, *et al.*, 2021; BAGO *et al.*, 2021).

3.8 Aspectos Legais e Éticos

Para a realização deste estudo, consideraram-se as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas com seres humanos da Resolução nº 466, de 13 de junho de 2013, do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Ceará (CAAE 56638022.6.0000.8152) para apreciação, recebendo o parecer favorável de número 5.375.029 (ANEXO 3).

Preservou-se o total anonimato dos participantes e o sigilo das informações prestadas. Todos leram e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE 2), permitindo acesso a seus prontuários e dados de infusão e recebendo a garantia de sigilo de qualquer informação individual. Para os pacientes menores de 18 anos, foi solicitado que os pais ou responsáveis consentissem e assinassem o TCLE (APÊNDICE 3).

Para a coleta dos dados dos pacientes em prontuários foi obtida a autorização por meio do Termo de Fiel Depositário da Instituição (ANEXO 4).

3.9 Análise dos Dados

Os dados foram coletados, organizados e registrados em um banco de dados criado no Microsoft Excel 2010[®]. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se com o auxílio do software R, versão 4.2.2, considerando um nível de significância de 5%, e com o apoio de um profissional estatístico.

Nesta pesquisa, foram utilizadas diversas técnicas estatísticas para analisar as variáveis coletadas. Primeiramente, foram realizadas análises descritivas para as variáveis nominais, através de frequências absolutas e nominais, e para as variáveis quantitativas, através de estatísticas de localização e variação, permitindo uma compreensão geral da distribuição dos dados.

Em seguida, foram realizadas análises de associação das variáveis sociodemográficas, clínicas e de tratamento com os domínios dos questionários SF-36 e VERITAS-Pro. Como testes paramétricos foram utilizados o Teste *t de Student* para variáveis com 2 categorias, e o ANOVA para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas foram compostas por média e desvio padrão. E os testes não-paramétricos foram usados o Teste de Mann-Whitney para variáveis com 2 categorias, e o Kruskal Wallis para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas foram compostas por mediana e intervalo interquartil. O teste de Kruskal Wallis também foi utilizado para verificar a associação da adesão à profilaxia e o percentual das doses dos fatores pró-coagulantes não utilizadas pelos Pch.

A correlação entre os domínios do SF-36 com a classificação da adesão, foi obtida através do questionário VERITAS-Pro, foi aplicado o teste de Mann-Whitney; e, para a correlação entre os domínios de ambos os questionários foi feito a correlação de Pearson.

Em todos os casos de associação, com indicadores quantitativos, foi aplicado teste de Shapiro-Wilk, para testar a hipótese de normalidade dos dados, considerando um nível de 5% de significância.

Tabela 5. Variáveis e testes analíticos utilizados nas análises de associação e correlação.

Análise estatística	
Variáveis	Teste estatístico
Adesão à profilaxia (Schrijvers) x % de doses dos pró-coagulantes não utilizadas	Teste de Kruskal Wallis
Faixa Etária x Domínios do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Faixa Etária x Pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste <i>t</i> de Student
Cor autodeclarada x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Kruskal Wallis
Estado Civil x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Kruskal Wallis
Escolaridade x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Kruskal Wallis
Ocupação x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Prática de atividade física x Domínios do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Prática de atividade física x Pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste <i>t</i> de Student
Diagnóstico x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Gravidade x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Presença de artropatia hemofílica x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Sorologia HCV x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Presença de hemartrose x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Taxa Anual de Sangramento Articular x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Correlação Pearson
Tipo de concentrado x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Kruskal Wallis
Tipo de Profilaxia x Domínios do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Tipo de Profilaxia x Pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste <i>t</i> de Student
Frequência de infusão x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Kruskal Wallis
Mudança no tratamento x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Kruskal Wallis
Tempo de profilaxia x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Correlação Pearson
Uso de diário de infusão x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Autoinfusão x Domínios do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Autoinfusão x Pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste <i>t</i> de Student
Treinamento para autoinfusão x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Teste de Mann-Whitney
Faixa etária x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Cor autodeclarada x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Kruskal Wallis, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student

Estado civil x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Kruskal Wallis, mas para o domínio estado geral de saúde e vitalidade, foi feito o teste ANOVA
Escolaridade x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Ocupação x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio estado geral de saúde e vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Prática de atividade física x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney
Diagnóstico x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Gravidade x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney
Presença de artropatia x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Sorologia HCV x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney
Presença de hemartrose x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney
Taxa Anual de Sangramento Articular x Domínios e pontuação geral do SF-36	Correlação Pearson
Tipo de profilaxia x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Tempo de profilaxia x Domínios e pontuação geral do SF-36	Correlação Pearson
Autoinfusão x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio estado geral de saúde foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Treinamento para autoinfusão x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney, mas para o domínio vitalidade foi feito o Teste <i>t</i> de Student
Classificação da adesão à profilaxia (VERITAS-Pro) x Domínios e pontuação geral do SF-36	Teste de Mann-Whitney
Domínios e pontuação geral do SF-36 x Domínios e pontuação geral do VERITAS-Pro	Correlação Pearson

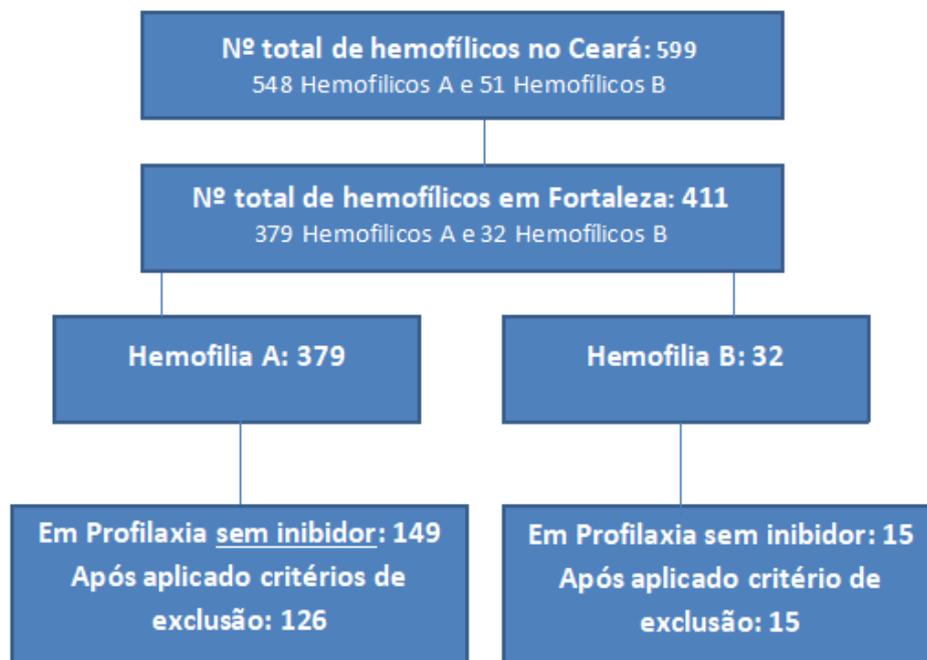
Fonte: Autoria Própria. Legenda: Os testes estatísticos aplicados em cada associação, quando paramétricos, Teste *t de Student* ou ANOVA, foram através de média e desvio padrão; os não paramétricos, Teste de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis, foram através de mediana e intervalo interquartil.

4 RESULTADOS

A coleta foi iniciada em junho de 2022, sendo finalizada em outubro de 2022. O período de coleta se estendeu devido a dificuldade no recrutamento dos pacientes, pois seus retornos ao hemocentro às consultas médicas ou para o recebimento dos pró-coagulantes eram em torno de 4 ou 2 meses, respectivamente.

Dados do ambulatório do Hemoce, em 2021, mostraram que havia 599 pacientes com diagnóstico de Hemofilia cadastrados no sistema nacional Hemovida WebCoagulopatias, sendo 548 com Hemofilia A e 51 com Hemofilia B. Nesse universo, em Fortaleza, a população era de 379 e 32 pacientes, para Hemofilia A e Hemofilia B, respectivamente. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se o universo de 141 pacientes para cálculo amostral, sendo que 126 eram pacientes com Hemofilia A e 15 com Hemofilia B. Os cálculos resultaram em uma amostra necessária de 104 pacientes (Figura 9).

Figura 9. Fluxograma do recrutamento da população do estudo



Fonte: Autoria Própria. Legenda: Em 2021 havia o registro de 599 PcH no Ceará, e 411 em Fortaleza. Em profilaxia, havia 149 PcH A e 15 PcH B. Após aplicados os critérios de exclusão, observou-se um total de 141 PcH, sendo 126 HA e 15 HB.

A amostra final foi composta por um total de 106 pacientes com Hemofilia A ou B em profilaxia, atendidos no ambulatório de coagulopatias no Hemoce

Fortaleza. Vale ressaltar que inicialmente o número de pacientes abordados foi de 117, porém cinco pacientes se recusaram a responder, e seis não conseguiram completar todos os questionários devido ao curto tempo por dependerem de carro da prefeitura dos seus municípios para retorno às suas cidades.

Da amostra final, 71 formulários foram respondidos pelo próprio paciente, e em 35, foi o responsável pelo paciente, no caso de ser menor de 18 anos. Vale ressaltar que alguns pacientes menores de 18 anos responderam algumas questões dos questionários, supervisionados pelo seu responsável; por sua vez existiu responsável que respondeu a mais de um questionário por ter mais de um filho com hemofilia participando da pesquisa, sendo um total de 31 responsáveis diferentes.

4.1 Perfil Sociodemográfico, Clínico e de Tratamento

Com relação aos dados sociodemográficos dos Pch, conforme descrito na Tabela 5, percebeu-se que a população foi composta de 100% do gênero masculino, com prevalência da população adulta (71; 67%), com média 24,4 anos, e desvio padrão de 14,4, e máximo de 63 anos e mínimo de três anos. A maioria dos pacientes se declarou pardo (66; 62,2%), e solteiro (77; 72,6%).

Com relação ao município onde moram, 50% referiram ser em Fortaleza, e 14% na região metropolitana de Fortaleza.

A maioria dos pacientes eram estudantes (54; 50,9%), sendo que 38,7% possuía ensino fundamental; mas, também existiu um outro percentual importante que mostrou uma melhora desse grau de instrução, visto que 33% possuíam ensino superior (Tabela 6).

Quando se fez a análise dos dados dos responsáveis pelas Pch menores de 18 anos, observou-se que a maioria era do gênero feminino (28; 90,3%), todos adultos, com média de idade de 37,6 anos e desvio padrão de 14,4 anos, variando de 27 a 56 anos; a maioria era parda (22; 70,1%), com estado civil casado (18; 58,1%). Além disso, a maioria possuía ensino médio (12; 38,7%), tendo alguma atividade remunerada (16; 51,6%) (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição do Perfil Sociodemográfico dos Responsáveis pelos pacientes com hemofilia (PcH) menores de 18 anos, e dos PcH em profilaxia no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará em Fortaleza, CE.

Variável	PACIENTE		RESPONSÁVEL	
	n	%	n	%
<i>Sexo</i>	106	100,0	31	100,0
Masculino	106	100	3	9,7
Feminino	0	0,0	28	90,3
<i>Faixa Etária em Anos</i>	106	100,0	31	100,0
< 18	35	33,0	0	0,0
≥ 18	71	67,0	31	100,0
<i>Cor Autodeclarada</i>	106	100,0	31	100,0
Branca	25	23,6	5	16,1
Negra	15	14,2	4	12,9
Parda	66	62,2	22	71,0
<i>Estado Civil</i>	106	100,0	31	100,0
Solteiro	77	72,6	12	38,7
Casado	26	24,6	18	58,1
Separado/ divorciado	3	2,8	1	3,2
<i>Escolaridade</i>	106	100,0	31	100,0
Analfabeto	2	1,9	0	0,0
Ensino Pré-escolar	7	6,6	0	0,0
Ensino Escolar	62	58,5	22	71,0
Ensino Superior	35	33,0	9	29,0
<i>Ocupação</i>	106		31	
Estudante	54	50,9	2	6,5
Empregado	31	29,2	16	51,6
Aposentado	8	7,5	0	0,0
Desempregado	20	18,9	15	48,4

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise de frequência das variáveis pesquisadas do perfil sociodemográfico dos pacientes com hemofilia e dos responsáveis daqueles menores de 18 anos. Na variável ocupação, existiram pacientes que responderam mais de uma das opções disponíveis no questionário.

A maior parte da população analisada não realiza atividade física (64; 60,4%), sendo que dos que praticam, as atividades mais citadas foram musculação (38,10%) e caminhada (23,81%); com uma frequência maior que três vezes por semana (16; 38,2%). O tempo médio de prática de atividade física foi de 3 anos com desvio padrão de 4 anos, variando de 1 mês a 20 anos (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição do perfil de realização de atividade física pelos pacientes com hemofilia, em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza.

Variável	n	%
<i>Realização de Atividade Física</i>	106	100,0
Sim	42	39,6
Não	64	60,4
<i>Frequência Semanal de Atividade Física</i>	42	100,0
Uma vez	3	7,1
Duas vezes	10	23,8
Três vezes	13	30,9
Mais de Três vezes	16	38,2

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise de frequência da realização de atividade física pelos pacientes com hemofilia, em profilaxia.

Foi observado que a mãe é o parente responsável pelo tratamento do paciente em 83,9% (26), o pai em 10% (3), a tia em 3% (1) e a avó também em 3% (1) da população estudada. E foi observado que, destes, a maioria é responsável pela infusão do fator no paciente (19; 61,3%).

Analisando as variáveis clínicas, observou-se que 87,7% (93) possuíam Hemofilia A; 90,5% eram graves, e foi visto que todos os pacientes estavam com inibidor negativo em seus exames dos últimos 12 meses. Por sua vez, quando se pesquisou a existência de artropatia, obteve-se que 56,6% (60) dessa população não possuía relato de artropatia em prontuário, sendo que um paciente podia ter mais de uma artropatia envolvida, sendo as mais prevalentes aquelas envolvendo joelhos e cotovelos. Já a ocorrência de hemartroses foi verificada nos registros dos prontuários em apenas 39,6% (42) dos PcH em profilaxia, sendo que dos que tiveram hemartroses, a maior parte teve apenas um sangramento articular em 2021 (Tabela 8).

Para avaliação das sorologias, foi consultado as informações registradas sistema Hemovida Webcoagulopatias, e verificado que 0,9% (1) tinha sorologia positiva para HIV e 6,6% (7) para HCV. E 87,7% (93) dos pacientes declararam não terem nenhuma comorbidade, porém os que informaram ter, as mais frequentes foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (5; 38,5%), Doença Renal Crônica (3; 23,1%), Diabetes tipo I ou tipo II (3; 23,1%) Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (2; 15,4%) (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição dos pacientes com hemofilia, em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em Fortaleza, de acordo com as variáveis clínicas.

Variável	n	%
<i>Diagnóstico</i>	106	100,0
Hemofilia A	93	87,7
Hemofilia B	13	12,3
<i>Gravidade</i>	106	100,0
Leve	2	1,9
Moderada	8	7,6
Grave	96	90,5
<i>Presença de inibidor atual</i>	106	100,0
Sim	0	0,00
Não	106	100,0
<i>Artropatia Hemofílica</i>	106	100,0
Sim	46	43,4
Não	60	56,6
<i>Número de Artropatia Hemofílica por Paciente</i>	106	100,0
0	60	56,6
1	19	17,9
2	20	18,9
>2	7	6,6
<i>Sorologia HIV</i>	106	100,0
Negativo	105	99,1
Positivo	1	0,9
<i>Sorologia HCV</i>	106	100,0
Negativo	99	93,4
Positivo	7	6,6
<i>Outras Doenças Relatadas pelos Pch</i>	106	
Nenhuma	93	87,7
HAS	5	38,5
Doença renal Crônica	3	23,1
Diabetes tipo I ou II	3	23,1
TDAH	2	15,4
Hidrocefalia	1	7,7
Cardiopatia	1	7,7
Apneia do Sono	1	7,7
Asma	1	7,7
Autismo	1	7,7
<i>Ocorrência de Hemartrose</i>	106	100,0
Sim	42	39,6
Não	64	60,4

Continuação da Tabela 8

<i>Taxa Anual de Sangramento Articular por pessoa</i>	106	100,0
0	64	60,4
1	20	18,9
2	9	8,5
>2	13	12,2
<i>Número de Articulações Diferentes Envolvidas</i>	106	100,0
0	64	60,4
1	23	21,7
≥2	10	9,4
Não definido em prontuário	9	8,5

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise de frequência das variáveis pesquisadas do perfil clínico dos pacientes com hemofilia, em profilaxia. Na variável outras doenças relatadas pelos PcH, existiram pacientes que responderam mais de uma doença. Abreviaturas: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HCV: Vírus da Hepatite C; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; PcH: paciente com Hemofilia; TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

No que se refere à relação genética da doença, 58,49% (62) relataram ter outros familiares com Hemofilia e 41,51% (44) não possuíam ou conheciam familiares com hemofilia (Gráfico 3). Quanto ao parentesco, 50% eram irmãos, e 45,16% eram primos, sendo importante ressaltar que, em algumas vezes, existia mais de um parente ligado ao mesmo paciente.

Na análise das variáveis do tratamento, percebeu-se que concordando com o número de PcH A, a maioria utilizava Fator VIII (93; 87,7%) e 74,53% utilizavam fator VIII de origem recombinante (Tabela 9).

Como o grupo estudado foi, predominantemente, de adultos, esperava-se que de fato as profilaxia secundária e a terciária (81; 76,4%) fossem as mais prevalentes. E a relação de dose de profilaxia prescrita (UI/Kg) foi de 20 a 30UI/kg em 59,4% dos PcH, com média de peso dos pacientes de 60,6kg e desvio padrão de 25kg, com mínimo 14kg e máximo de 137kg. A frequência de uso por semana foi predominante para três vezes por semana (92; 86,8%). Durante o ano de 2021, a maioria não teve ajustes do esquema de tratamento, seja dose ou frequência de uso (91; 86,8%), e os que tiveram foi devido a ocorrências de sangramentos ou alteração no peso. Com relação aos pacientes que estão em profilaxia, 11,3% realizaram protocolo de imunotolerância com sucesso, e tiveram o inibidor erradicado. A média de tempo que o paciente realiza a profilaxia foi de 8 anos com desvio padrão de 3 anos, sendo o mínimo verificado em prontuários de 2 anos e o

máximo de 12 anos. Quando foi perguntado se o paciente possuía o diário de infusão para o registro das doses aplicadas, 91,5% responderam que não utilizavam (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição dos paciente com hemofilia, em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará em Fortaleza, de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento.

Variável	N	%
<i>Tipo de Concentrado de Fator</i>	106	100,0
Fator IX derivado de plasma	13	12,3
Fator VIII derivado de plasma	14	13,2
Fator VIII Recombinante	79	74,5
<i>Tipo de profilaxia</i>	106	100,0
Primária	25	23,6
Secundária/Terciária	81	76,4
<i>Realização de Imunotolerância</i>	106	100,0
Sim - Sucesso	13	11,3
Não	93	88,7
<i>Dose da profilaxia atual em UI/kg por Paciente</i>	106	100,0
<20	9	8,5
20 a 30	63	59,4
>30	34	32,1
<i>Frequência de Doses</i>	106	100,0
2 vezes por semana	12	11,3
3 vezes por semana	92	86,8
Dias alternados	2	1,9
<i>Mudança do Tratamento</i>	106	100,0
Sim - aumento de dose	11	10,4
Sim - redução de dose	4	3,8
Não	91	85,8
<i>Utilização de Diário de Infusão</i>	106	100,0
Sim	9	8,5
Não	97	91,5

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise de frequência das variáveis pesquisadas sobre o perfil do tratamento dos pacientes com hemofilia, em profilaxia.

Foi verificado que grande parte dos pacientes é o próprio responsável pela infusão do seu medicamento (62; 58,5%), e os que não fazem foi na grande maioria por ainda serem crianças (24; 54,5%). Muitos desses responderam mais de

uma opção para quem ou onde realizam a infusão, contando principalmente com a ajuda da mãe (29; 65,9%), ou do posto de saúde (6; 13,6%) próximo a sua residência, ou no hospital de sua cidade (5; 11,4%). E apenas 46,2% relataram ter recebido treinamento no hemocentro para realização para auto infusão (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição dos pacientes com hemofilia em profilaxia, no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará em Fortaleza, de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento e auto infusão.

Variável	N	Resultado
<i>Realização de Auto Infusão</i>	106	100,0
Sim	62	58,5
Não	44	41,5
<i>Motivo para NÃO Realizar a Auto Infusão*</i>	44	
Ser criança	24	54,5
Desinteresse	12	27,3
Medo	11	25,0
limitação cognitiva	1	2,3
Limitação física	1	2,3
Deficiente visual	1	2,3
<i>Responsável/Unidade de Saúde Responsável pelas Infusões</i>	44	
Responsável		
Mãe	29	65,9
Amiga	4	9,1
Esposa	3	6,8
Irmã	1	2,3
Unidade de Saúde		
Posto de saude	6	13,6
Hospital	5	11,4
Hemoce	4	9,1
<i>Recebimento de Treinamento pelo Hemoce para Auto Infusão</i>	106	100,0
Sim	49	46,2
Não	57	53,8

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise de frequência das variáveis pesquisadas sobre o perfil do pacientes com hemofilia, em profilaxia, a cerca da realização da autoinfusão. Na variável que avalia quem realiza ou em qual local o paciente realiza a autoinfusão, existiram pacientes que responderam mais de uma opção.

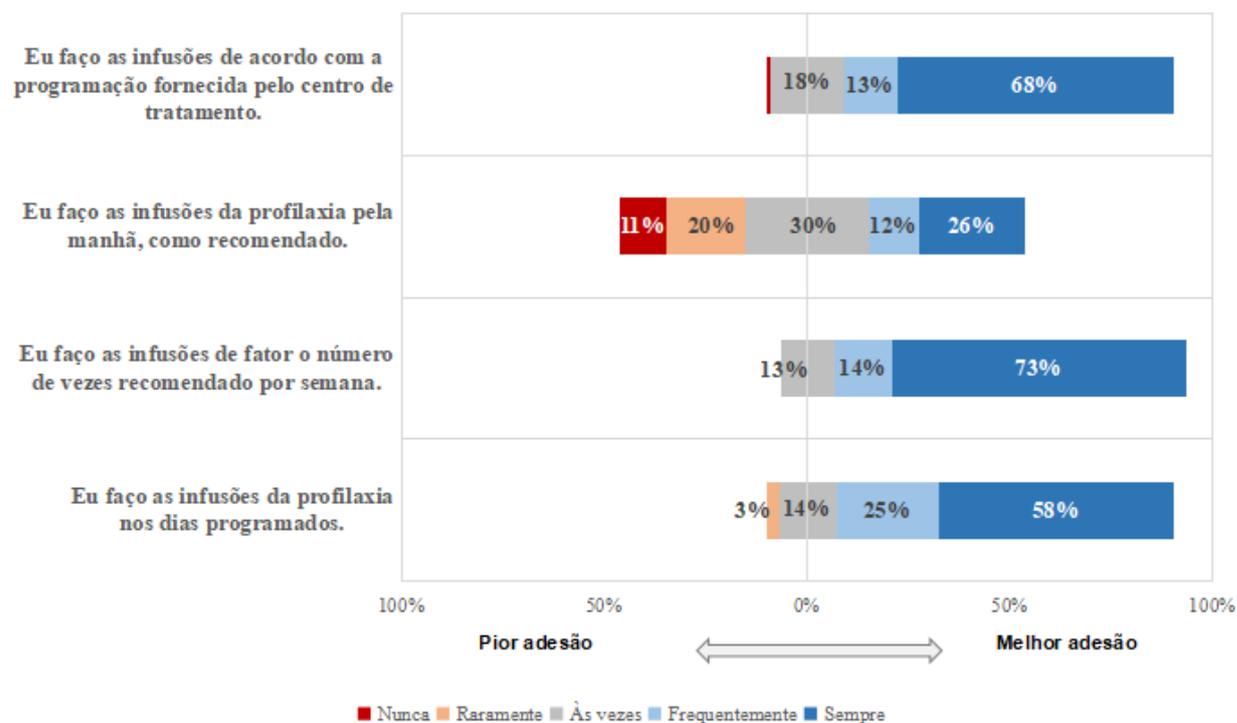
4.2 Avaliação da adesão pelo questionário VERITAS-Pro

Na avaliação da adesão dos pacientes ao tratamento profilático, foi observado que a pontuação total do VERITAS-Pro teve uma média de 40,9, e mediana 40,0, o que indica boa adesão ao tratamento para o grupo estudado, já que a medida para não adesão desse instrumento é ≥ 57 . Os valores variaram com pontuação mínima de 24 e pontuação máxima de 67. Ainda, verifica-se que, através desse questionário, 93,5% (98) da população estudada obteve valores menores que 57 e, portanto é considerada como tendo adesão ao tratamento.

Analisando os domínios de forma isolada, e considerando que a o instrumento usa uma escala *Likert* variando de 1 a 5, onde a menor pontuação significa melhor adesão, pode-se perceber que as categóricas que tiveram mais próximas de 1 foram as que mais contribuíram para a boa adesão, e as mais próximas de 5, pior adesão.

Na avaliação do Domínio Rotina (Apêndice 4, Tabela 11) (Gráfico 1), o qual refere-se ao cumprimento do tratamento na frequência, dias e horários programados, o item “*Eu faço as infusões da profilaxia pela manhã, como recomendado*” foi o que teve maior pontuação, sendo que apenas 26% responderam “*sempre*”, apontando que este pode ter influência para a má adesão.

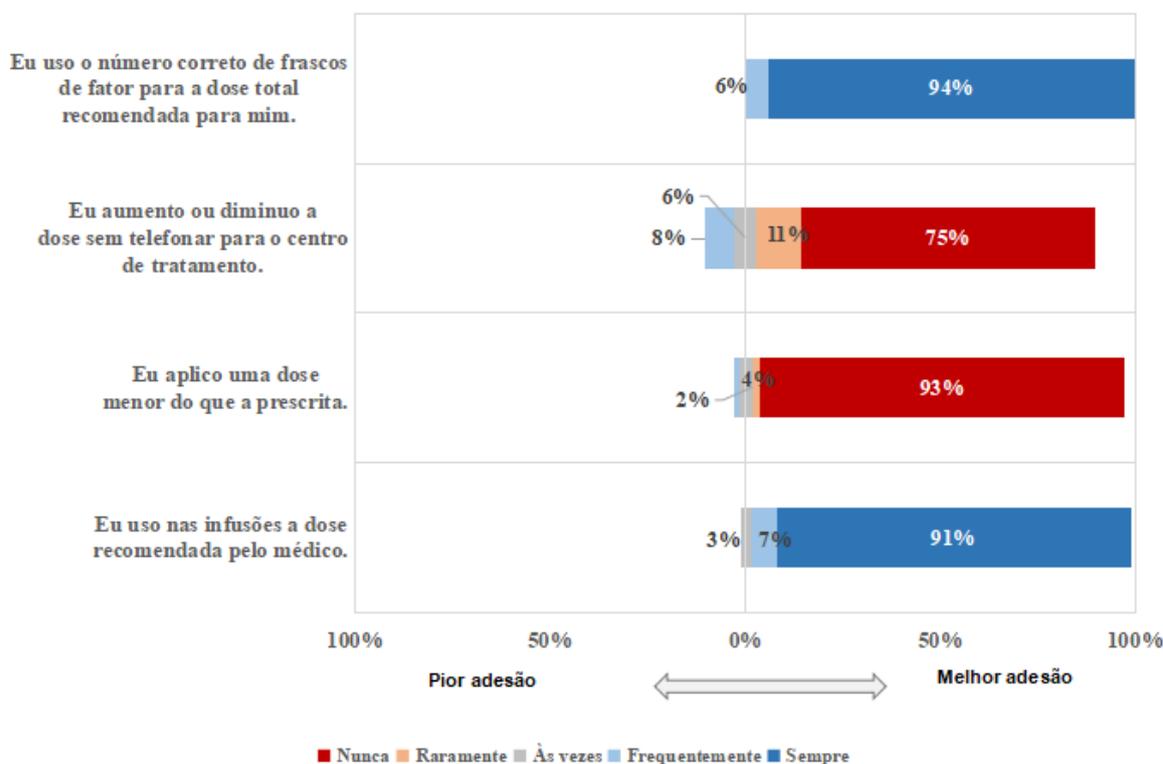
Gráfico 1. Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Rotina do Questionário VERITAS-Pro



Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para todas as afirmativas, possui a menor pontuação, um ponto; e a resposta “nunca”, possui a maior pontuação, cinco pontos.

No domínio Dosagem, o qual reflete o cuidado em seguir a dose prescrita pelo médico, não realizando alterações por conta própria, percebeu-se que a média para todas as perguntas foram próximas de 1 e quase 100% dos pacientes seguem as recomendações médicas para este domínio (Apêndice 4, Tabela 12) (Gráfico 2).

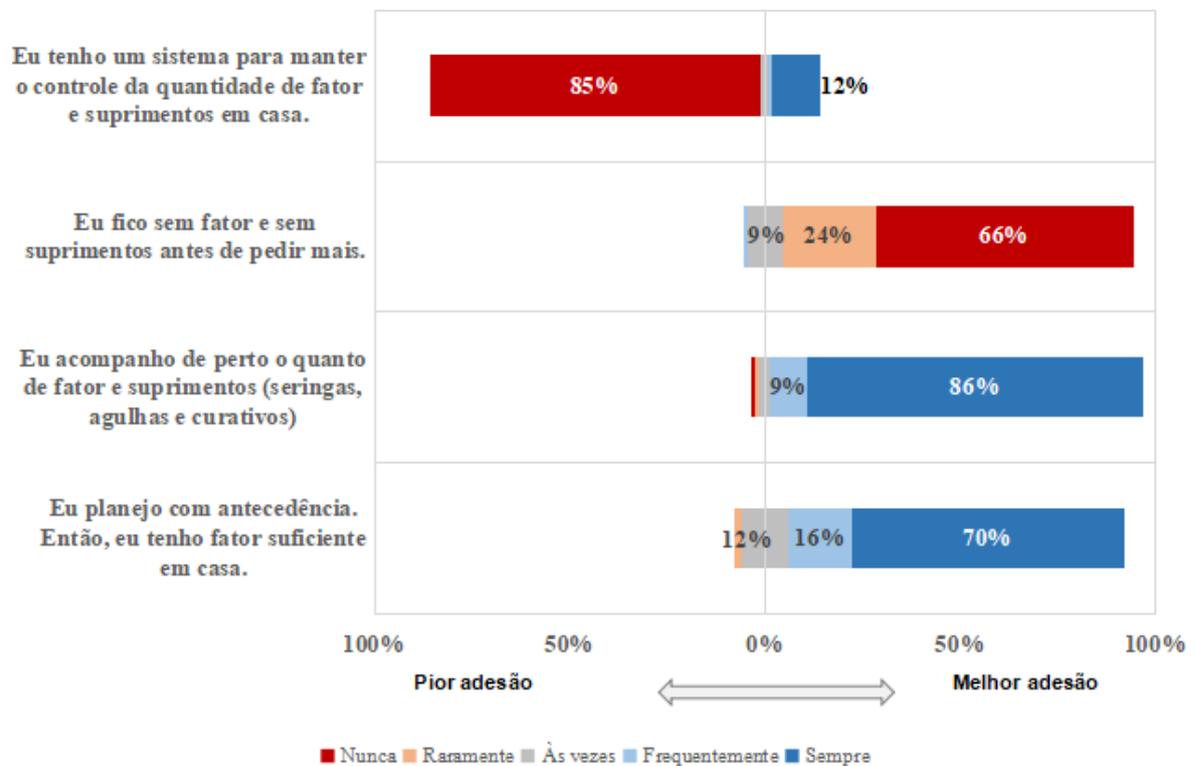
Gráfico 2. Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Dosagem do Questionário VERITAS-Pro



Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para as afirmativas 1 e 4 possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, para as afirmativas 2 e 3, é a que possui a menor pontuação.

Ao analisar o Domínio Planejamento, o qual à organização do paciente para que não fique sem medicamento, nesse caso mostrou 1 dos itens bastante discrepante dos demais: *“Eu tenho um sistema para manter o controle da quantidade de fator e suprimentos em casa”*, com média de 4,44 e sendo respondido como “Nunca” por 85% dos entrevistados (Apêndice 4, Tabela 13) (Gráfico 3), indicando que esse indicador está causando má adesão.

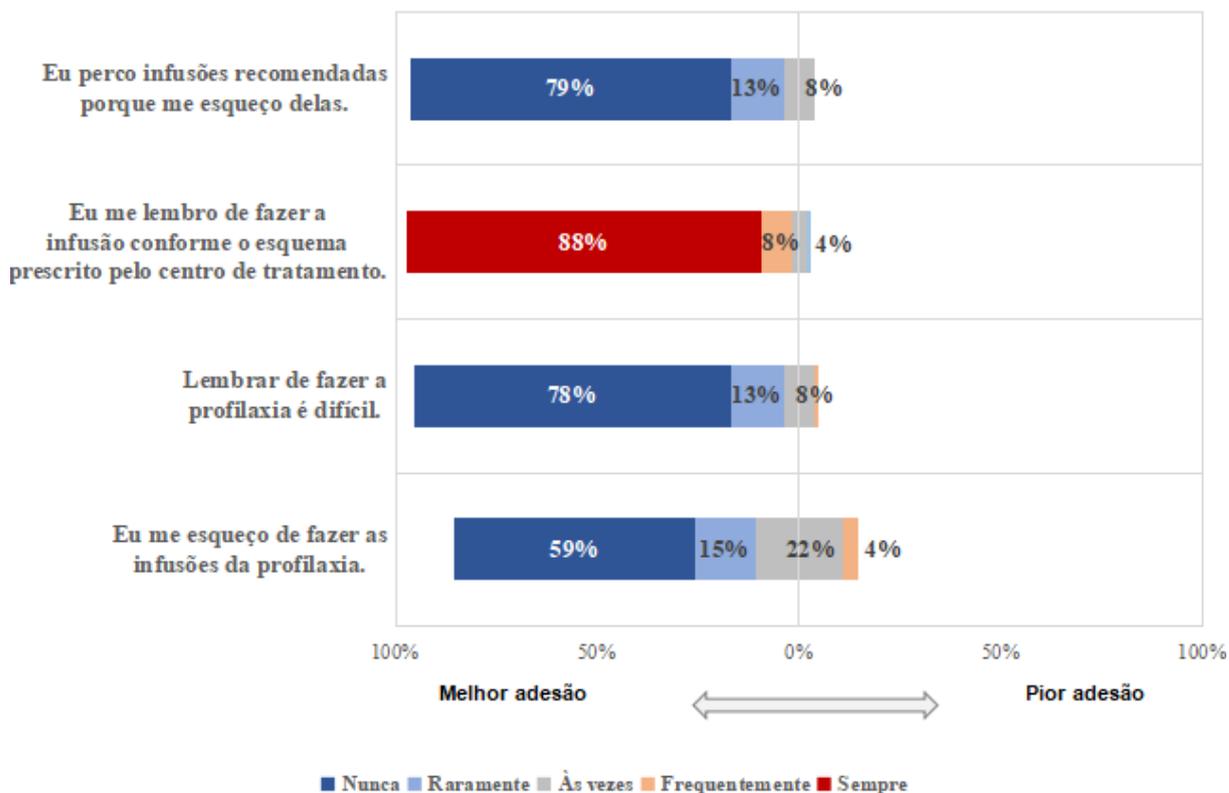
Gráfico 3. Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Planejamento do Questionário VERITAS-Pro



Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para as afirmativas 1, 3 e 4, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, para a afirmativa 2, é a que possui a menor pontuação.

Avaliando o domínio Lembrança, o qual corresponde ao ato de não esquecer do que foi prescrito pelo médico e não esquecer de fazê-lo, notou-se que todos os valores foram inferiores ao ponto médio 3 e bem próximo de 1, indicando boa adesão para este domínio. Como a população estudada pertence ao grupo de portadores de doenças crônicas, e a maioria são adultos, tendo assim maior tempo em tratamento, é esperado que devido a rotina, tenham uma tendência maior a lembrar de uma forma geral da profilaxia (Apêndice 4, Tabela 14) (Gráfico 4).

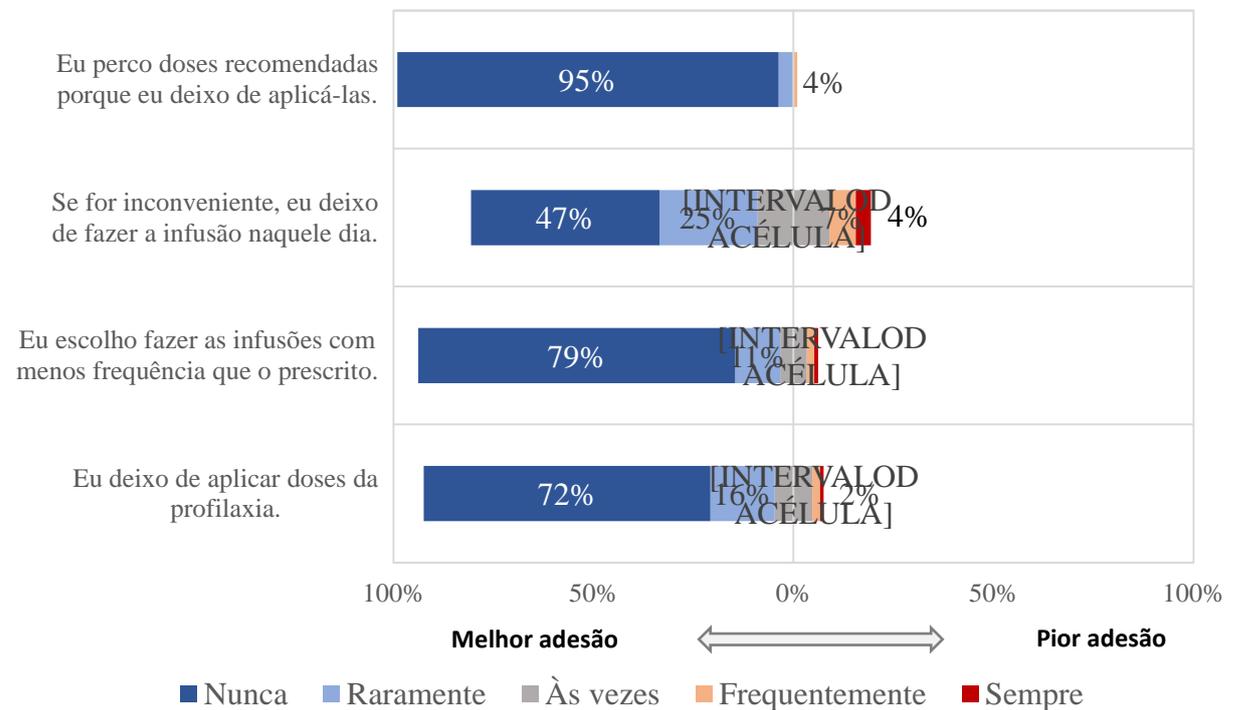
Gráfico 4. Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Lembrança do Questionário VERITAS-Pro



Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para a afirmativa 2, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, para as afirmativas 1, 3 e 4, é a que possui a menor pontuação.

O mesmo pode ser observado para o domínio Omissão, o qual reflete doses não realizadas por conveniência do paciente, notou-se que todos os valores foram inferiores ao ponto médio 3 e bem próximo de 1, indicando boa adesão para este domínio (Apêndice 4, Tabela 15). Interessante observar que 95% responderam “Nunca” para *Eu perco doses recomendadas porque eu deixo de aplicá-las*, demonstrando com isso uma responsabilidade com seu tratamento e com o valor agregado a ele (Gráfico 5).

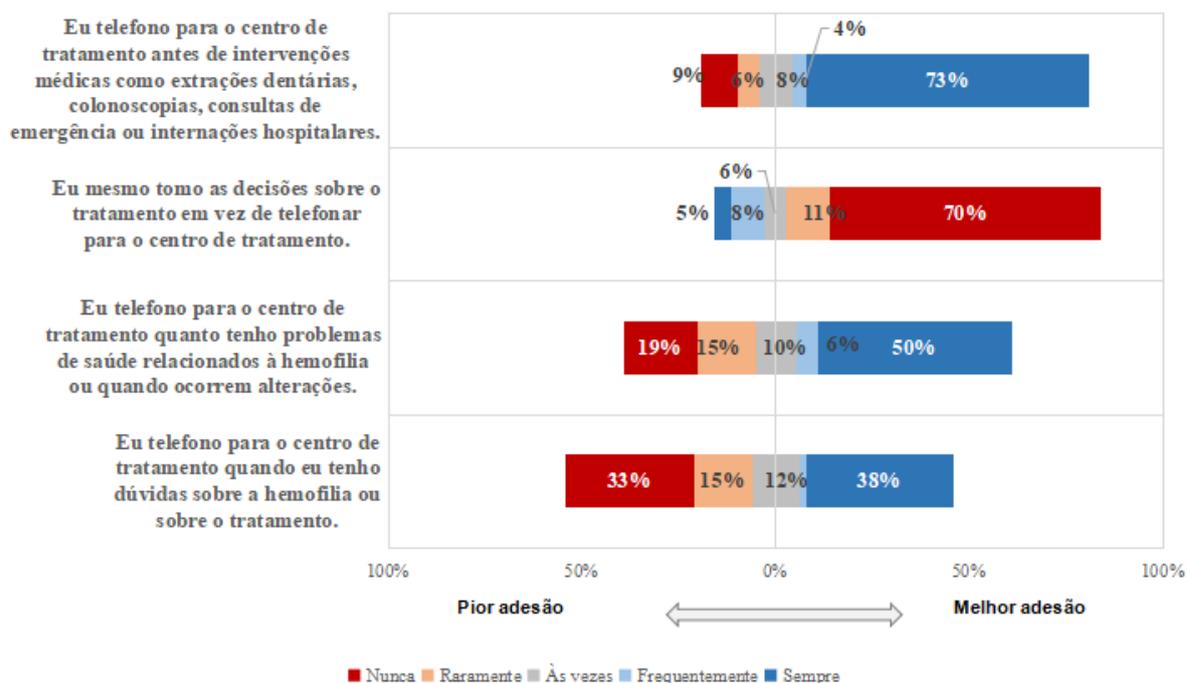
Gráfico 5. Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Omissão do Questionário VERITAS-Pro



Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “nunca”, para todas as afirmativas, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “sempre”, é a que possui a maior pontuação.

Por fim, o último domínio avaliado, Comunicação, o qual refere-se à relação do paciente com o centro tratador para obter orientações sobre hemofilia e tratamento, obteve valores um pouco maiores que os dois domínios anteriores, chamando atenção para o item “*Eu telefono para o centro de tratamento quando eu tenho dúvidas sobre a hemofilia ou sobre o tratamento*” com pontuação 3,06 e uma frequência de 33% de respostas “Sempre” para esta afirmação (Apêndice 4, Tabela 16) (Gráfico 6).

Gráfico 6. Distribuição das frequências das respostas ao Domínio Comunicação do Questionário VERITAS-Pro



Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para as afirmativas 1, 3 e 4, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, é a que possui a menor pontuação na afirmativa 2.

Avaliando os valores gerais e por domínio, verificou-se que os valores encontrados indicaram boa adesão do grupo estudado; porém, os domínios Comunicação (n= 65; 61,3%) e Planejamento (n= 66; 62,3%) foram os que tiveram maior pontuação, ficando mais próximo do valor limite para classificação de “boa adesão”. Os domínios com melhor desempenho para a adesão foram: Lembrança (n= 101, 95,3%) e Omissão (n= 99; 93,4%) (Tabela 17).

Tabela 17. Valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo por domínio e por pontuação geral para avaliação da adesão pelo VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Mín - Máx	Boa adesão (n; %)	Má adesão (n; %)
Rotina	7,3 (2,6)	7 (3)	4 – 15	91; 85,9	15; 14,1
Dosagem	4,8 (1,5)	4 (1)	4 – 11	92; 86,8	14; 13,2
Planejamento	8,6 (2,3)	8 (2)	4 – 16	66; 62,3	40; 37,7
Lembrança	5,5 (2,1)	4 (2)	4 – 13	101; 95,3	5; 4,7
Omissão	5,8 (2,3)	5 (3)	4 – 16	99; 93,4	7; 6,6
Comunicação	8,9 (4,6)	8 (8)	4 – 20	65; 61,3	41; 38,7
Geral	40,9 (10,0)	40 (14)	24 - 67	98; 93,5	8; 6,5

Fonte: Autoria própria. Legenda: A medida do escore para adesão de cada domínio e do geral é: < 11 para Rotina ou Lembrança ou Omissão, < 7 para Dosagem, < 9 para Planejamento, < 10 para Comunicação, e < 57 para o valor geral do VERITAS-Pro (DUNCAN *et al.*, 2010). Abreviaturas: DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo.

4.3 Avaliação pelo método Delphi para definição de não-adesão por Schrijvers (2016b)

Quando analisado as Doses Dispensadas (DD) e Doses Prescritas (DP), observou-se que ao longo dos 12 meses em 2021, foram prescritos 25.648.900UI e foi dispensado um total de 18.720.700UI dos medicamentos pró-coagulantes VIII e IX. Quando analisado o que foi prescrito por tipo de pró-coagulante, observou-se que foram prescritos 3.222.400UI e dispensado um total de 1.945.200UI de fator IX, e prescrito 22.426.500UI e dispensado 16.775.500UI de Fator VIII.

Foi aplicado o teste de *Kruskal Wallis* para verificar a associação entre a adesão à profilaxia, e o percentual das doses não utilizadas pelos pacientes, sendo percebido que as diferenças foram significativas ($p < 0,001$), e observado que o valor mediano do percentual de doses não utilizadas foi, de fato, menor no grupo classificado com adesão (3,6%), e maior nos pacientes sem adesão (48,7%) (Tabela 18).

Tabela 18. Associação da Adesão à Profilaxia, conforme Schrijvers (2016b), e o percentual das Doses dos fatores pró-coagulantes não utilizadas pelos Pch

Adesão à profilaxia	Doses Não Utilizadas (%)			Valor <i>p</i>
	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Mín - Máx	
Aderente	3,6 (10,6)	7,7 (7,7)	-29,5 – 14,7	<0,001
Aderente subótimo	20,3 (2,9)	21,0 (2,8)	15,1 – 25,0	
Não aderente	48,7 (16,8)	42,1 (18,7)	26,0 – 87,5	

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise da associação da taxa de adesão, conforme Schrijvers (2016b), com os valores de média e mediana encontradas para o percentual das doses dos pró-coagulantes não utilizados pelos pacientes, a fim de avaliar se existe alguma associação significativa. Encontrado um associação significante de quanto menor a média ou mediana das doses não utilizadas, mais adesão tem o paciente com hemofilia. Abreviaturas: DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Mín = Mínimo; Máx = Máximo. Nota: valor *p* teste de *Kruskal Wallis*

E de acordo pelos critérios estabelecidos por Schrijvers (2016b), obtivemos que 44,3% possuem adesão; 11,3%, uma adesão subótima; e 44,3% sem adesão.

4.4 Avaliação da Qualidade de vida pelo instrumento SF-36

Neste estudo, foi avaliado a qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A e B, em profilaxia e sem inibidor, maiores de 14 anos, através do instrumento genérico SF-36, com 36 indicadores, subdivididos em oito domínios, que ainda podem ser compilados em dois Components Físico (CF) e Mental (CM). Devido ao critério da idade, para a amostra coletada foram selecionados 78 pacientes.

O indicador que faz a comparação de estado de saúde atual com o ano anterior não pertence a nenhum domínio e visa apenas saber como o paciente percebe o seu estado de saúde nessa transição. Um total de 30 PçH (38,4%) relataram estar “muito melhor”, 22 (28,2%) referiram estar um “pouco melhor” e, 18 (22,7%) pacientes consideraram o estado atual de saúde “quase a mesma coisa” comparado ao ano anterior. Ainda, observou-se que 7 (8,8%) referiram se sentir um “pouco pior” e 1 PçH (1,2%) respondeu estar “muito pior”.

O primeiro domínio avaliado foi o Estado Geral de Saúde, para os itens que compõem esse domínio, as respostas variaram em uma escala de 1 a 5, onde 1 indica “pior estado de saúde”, e 5 “melhor estado de saúde”. Baseado nessa escala de variação, o ponto médio seria 3; logo, pode-se dizer que os valores médios acima de 3 indicam “bom estado de saúde”, e os abaixo desse valor indicam um “estado de saúde ruim”. Baseado nisso, foram encontrados os valores médios para todos os itens desse domínio, sendo que o item que teve menor média foi *“Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas”*, com média de 2,08 dentre os respondentes, sendo o único com média inferior ao ponto médio 3 (Apêndice 5, Tabela 19).

Com base nas médias para o domínio de Aspectos Sociais, na qual a escala de resposta também variaram de 1 a 5, percebeu-se que todos os itens que compõem esse domínio foram maiores que o ponto médio 3, indicando que essa população mantém bons aspectos sociais (Apêndice 5, Tabela 20).

Com relação aos indicadores do domínio de Saúde Mental, na qual as respostas variavam de 1 a 6, logo o ponto médio é 3,5, verificou-se que a média de respostas em cada questão foi superior a 4; então, na percepção dos respondentes, houve bons aspectos de saúde mental (Apêndice 5, Tabela 21).

Quanto à Vitalidade, com indicadores de 1 a 6, verificou-se que em todas as questões a média de resposta foi acima de 4, demonstrando um bom estado de

vitalidade conforme avaliado neste domínio (Apêndice 5, Tabela 22). Para o Domínio Dor, o mesmo aconteceu com boa pontuação, e acima do ponto de corte (Apêndice 5, Tabela 23).

Já para o domínio referente a capacidade funcional, com uma escala de 1 a 3, e ponto médio de 2, os resultados encontrados mostraram que: *“Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos”* foi o que teve a menor média dentre os demais, indicando ser um tipo de atividade que os pacientes possuem dificuldade em realizar (Apêndice 5, Tabela 24).

No caso dos indicadores de limitações de Aspecto Físico, com escala de 1 a 2, a menor média encontrada foi 1,6 em alguns itens desse domínio, logo pode-se dizer que no geral os pacientes não possuem, ou não se sentem, com muitas limitações de aspecto físico (Apêndice 5, Tabela 25).

Por fim avaliando individualmente as limitações de Aspecto Emocional, na Tabela 25, foi visto que novamente os pacientes, em média, não relataram limitações desse caráter, pois as médias das respostas foram no mínimo 1,65, em uma escala que varia de 1 a 2 (Apêndice 5, Tabela 26).

A avaliação global da qualidade de vida das pessoas com hemofilia A e B, em profilaxia, mostrou que os menores escores foram nos domínios Dor (59,3; $\pm 24,9$) e Estado Geral de Saúde (57,3; $\pm 20,1$), e os maiores escores foram nos domínios Saúde mental (85,0; $\pm 16,9$) e Aspecto social (72,4; $\pm 24,0$) (Tabela 27 e Gráfico 4). Quando feito a análise pelos níveis dos escores dos Componentes Físico (CF) e Mental (CM), obteve-se média de 61,9 e 74,1, respectivamente, ratificou que os aspectos associados à saúde mental dos PcH são melhores quando comparados aos da saúde física.

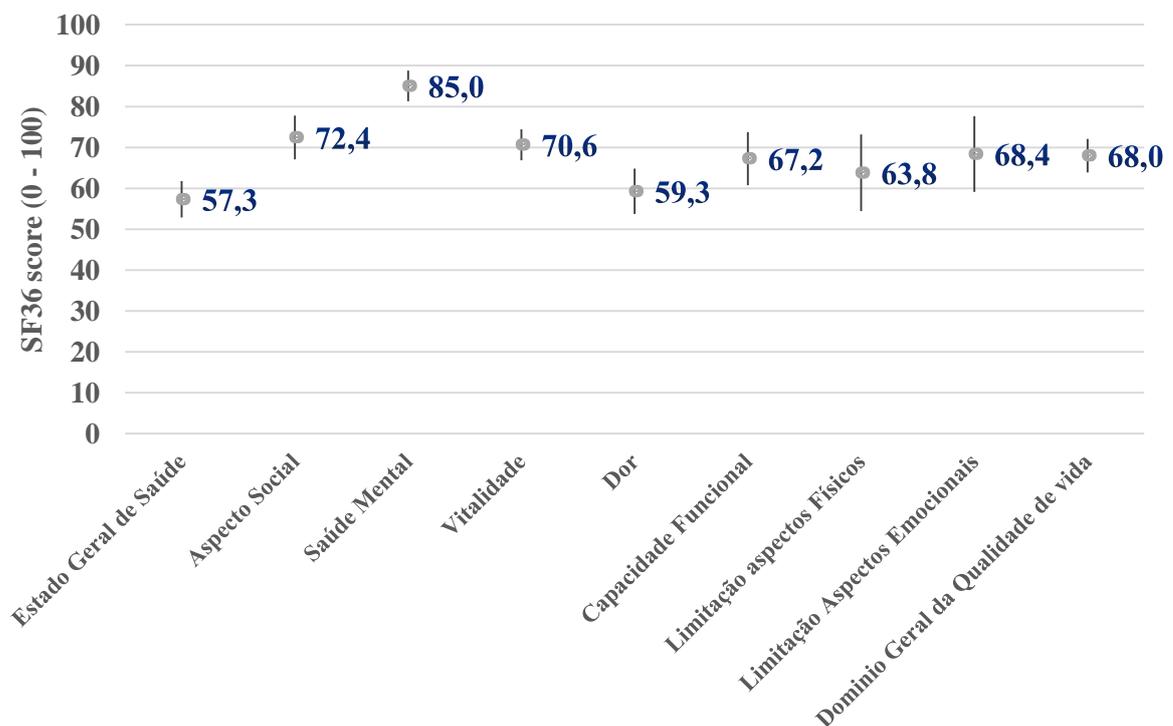
Tabela 27. Distribuição dos valores de todos os Domínios e da Pontuação Geral do *Short Form-36*

Domínio	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
1 - Aspectos Sociais (CM)	72,4	24,0	75	37,5	0	100
2 - Saúde Mental (CM)	85,0	16,9	92	27,0	28	100
3 - Vitalidade (CM)	70,6	17,1	75	28,8	15	100
4 - Aspectos Emocionais (CM)	68,4	41,6	100	66,7	0	100
5 - Dor (CF)	59,3	24,9	62	47,5	10	90
6 - Capacidade Funcional (CF)	67,2	29,3	72,5	53,8	10	100
7 - Aspectos Físicos (CF)	63,8	42,2	100	75	0	100
8 - Estado Geral de Saúde (CF)	57,3	20,1	62	28,8	5	100

Pontuação Geral da Qualidade de vida	68,0	18,5	70,4	25,5	25,6	96,3
--------------------------------------	------	------	------	------	------	------

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Apresentação da pontuação obtida para cada domínio e na pontuação geral do *Short Form-36*, no qual quanto mais alta a pontuação, melhor a qualidade de vida (Escala de 0 a 100). Nessa análise o CM teve pontuação superior ao CF. Abreviaturas: CF= Componente Físico; CM= Componente Mental

Gráfico 7. Distribuição dos valores médios encontrados para cada domínio do instrumento genérico *Short Form-36* para avaliação da qualidade de vida



Fonte: Autoria Própria. Legenda: Gráfico com a pontuação dos domínios do *Short Form-36*, no qual quanto mais alta a pontuação, melhor a qualidade de vida (Escala de 0 a 100). Os domínios que refletiram melhor qualidade de vida foram Saúde Mental e Aspectos Sociais.

4.5 Análise da associação da classificação da adesão pelo VERITAS-Pro e as variáveis sociodemográficas, clínicas e do tratamento dos pacientes com hemofilia em profilaxia

Ao avaliar algumas das variáveis sócio-demográficas dos Pch com os valores dos domínios e valor geral para adesão obtido pelo VERITAS-Pro, foi observado que algumas foram estatisticamente significante (Tabela 28). Os menores de 18 anos tiveram melhor adesão quando comparados com o grupo a partir de 18 anos, com $p < 0,001$, e com significância nos domínios Planejamento ($p = 0,013$), Lembrança ($p = 0,006$), Omissão ($p = 0,005$) e Comunicação ($p < 0,001$). A

cor parda teve melhor adesão na pontuação geral ($p=0,020$) e o estado civil não teve impacto na relação com a adesão, com pontuações dos domínios próximas entre si.

Tabela 28. Associação dos valores dos domínios e do valor geral para adesão do questionário VERITAS-Pro e as variáveis sócio-demográficas dos Pch em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza - CE.

Variáveis	Rotina	Dosagem	Planejamento	Lembrança	Omissão	Comunicação	Geral
<i>Faixa Etária</i>	$p=0,340b$	$p=0,061b$	$p=0,013b$	$p=0,006b$	$p=0,005b$	$p<0,001b$	$p<0,001a$
< 18 anos	7 (2)	4 (0)	8 (0)	4 (1)	4 (2)	5 (4)	35,3 (6,1)
18 anos ou mais	7 (3,5)	4 (2)	8 (2)	5 (3)	6 (3)	9 (8)	43,6 (10,5)
<i>Cor autodeclarada</i>	$p=0,024b$	$p=0,319b$	$p=0,307b$	$p=0,165b$	$p=0,383b$	$p=0,109b$	$p=0,02b$
Branca	8 (4)	4 (1)	8 (2)	5 (3)	6 (3)	9 (5)	45 (13)
Negra	7 (3)	4 (1)	9 (2,5)	6 (3)	6 (2,5)	8 (8)	45 (15,5)
Parda	6 (3)	4 (0)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (8)	36 (12,8)
<i>Estado civil</i>	$p=0,503b$	$p=0,182b$	$p=0,955b$	$p=0,696b$	$p=0,576b$	$p=0,283b$	$p=0,642b$
Solteiro	7 (2)	4 (0)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (7)	39 (15)
Casado	7 (3)	4 (2)	8 (2)	4 (2)	5 (3)	11,5 (8,2)	44 (18,5)
Separado/ divorciado	4 (2,5)	4 (0)	8 (1)	5 (3)	6 (1,5)	9 (4)	40 (3)
<i>Escolaridade</i>	$p=0,270b$	$p=0,643b$	$p=0,123b$	$p=0,010b$	$p=0,089b$	$p=0,004b$	$p=0,001b$
Pré-escolar	7 (1,5)	4 (0)	8 (2)	4(0)	4 (1)	4(0)	32,4 (3,3)
Escolar	7 (3)	4 (1)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (8)	39,5 (9,6)
Ensino Superior	7 (5)	4 (1)	8 (2)	6 (3)	6 (3)	10 (7)	44,8 (9,9)
<i>Estudante</i>	$p=0,302b$	$p=0,147b$	$p=0,397b$	$p=0,324b$	$p=0,317b$	$p=0,114b$	$p=0,197b$
Não	6 (4)	4 (2)	8 (2)	5 (2,2)	5 (3)	9 (9)	43,5 (15)
Sim	7 (2)	4 (0)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (6,8)	37 (13,8)
<i>Empregado</i>	$p=0,053b$	$p=0,707b$	$p=0,411b$	$p=0,099b$	$p=0,691b$	$p=0,036b$	$p=0,060b$
Não	6 (3)	4 (1)	8 (2)	4 (2)	5 (2,5)	8 (8)	37 (14,5)
Sim	8 (3)	4 (1,5)	8 (2)	6 (3)	5 (3)	10 (5,5)	44 (11)
<i>Aposentado</i>	$p=0,735b$	$p=0,72b$	$p=0,853b$	$p=0,881b$	$p=0,605b$	$p=0,831b$	$p=0,811b$
Não	7 (3)	4 (1)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (8,8)	40 (14)
Sim	7,5 (4,2)	4 (0,2)	8 (1,2)	4 (2,5)	5,5 (6)	8 (8)	44 (16,8)
<i>Desempregado</i>	$p=0,024b$	$p=0,031b$	$p=0,742b$	$p=0,352b$	$p=0,129b$	$p=0,474b$	$p=0,542b$
Não	7 (3)	4 (0)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (8)	39 (14,5)
Sim	6 (2,2)	4 (2,2)	8 (2)	5 (2,2)	6 (2,5)	8,5 (10)	42 (15,2)
<i>Prática de ativ. Física</i>	$p=0,552b$	$p=0,518b$	$p=0,341b$	$p=0,033b$	$p=0,064b$	$p=0,002b$	$p=0,013a$
Não	7 (2,2)	4 (0,2)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	7,5 (6)	38,8 (8,5)
Sim	6,5 (3)	4 (1)	8 (2)	6 (3)	6 (3)	11 (5,8)	44 (11,4)

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise estatística da associação entre variáveis sócio-demográficas e domínios do VERITAS-Pro utilizando os testes: a. Teste t de Student para variáveis com 2 categorias, e ANOVA para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são média (desvio padrão); b. Teste de Mann-Whitney para variáveis com 2 categorias, e Kruskal Wallis para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são mediana (intervalo interquartil). $p<0,05$ para nível de significância.

Quando avaliado a escolaridade, percebeu-se que o grupo com menor escolaridade (pré-escolar) teve melhor adesão à profilaxia entre os grupos, com associação significativa com o domínio Lembrança ($p=0,010$), Comunicação ($p=0,004$) e pontuação geral ($p=0,001$). E com relação a ocupação dos PcH, não foi encontrado valores significantes no grupo de estudantes, mas na pontuação geral, os que estudavam tenderam a ter uma melhor adesão, mas sem valor significativo; o fato de estar empregado teve um relação negativa com adesão, sendo significativo no domínio Comunicação ($p=0,036$), assim como estar desempregado mostrou uma relação positiva e significativa com a adesão nos domínios Rotina ($p=0,024$) e Dosagem ($p=0,031$). E estar aposentado ou não, não demonstrou uma influência na adesão ($p>0,05$). E por fim quando visto a relação da prática de atividade física com a adesão foi percebido que o grupo que não praticava teve melhor adesão tanto nos domínios Lembrança ($p=0,033$), Comunicação ($p=0,002$), e no valor geral ($p=0,013$).

Na associação da adesão com as variáveis clínicas dos PcH (Tabela 29), foi observado que o tipo da Hemofilia A teve melhor adesão do que na Hemofilia B, com valores significativos para os domínios Rotina ($p=0,009$) e Omissão ($p=0,020$), e com a pontuação geral para adesão ($p=0,004$) (Tabela 29).

Tabela 29. Associação dos valores dos domínios e do valor geral para adesão do questionário VERITAS-Pro e as variáveis clínicas dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza - CE.

Variáveis	Rotina	Dosagem	Planejamento	Lembrança	Omissão	Comunicação	Geral
<i>Diagnóstico</i>	p=0,009	p=0,173	p=0,077	p=0,389	p=0,020	p=0,237	p=0,004
Hemofilia A	7 (4)	4 (0)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (9)	39 (14)
Hemofilia B	8 (6)	4 (1)	10 (3)	4 (7)	7 (6)	9 (5)	48 (13)
<i>Gravidade</i>	p=0,900	p=0,046	p=0,917	p=0,139	p=0,870	p=0,585	p=0,604
Grave	7 (3,2)	4 (1)	8 (2)	4 (2)	5 (3)	8 (8,2)	40 (15,2)
Moderada e leve	6,5 (3,2)	4 (0)	8 (1,2)	6,5 (3,8)	5 (2,5)	9 (3)	40,5 (8,8)
<i>Artropatia hemofílica</i>	p=0,558	p=0,161	p=0,201	p=0,906	p=0,952	p=0,028	p=0,172
Não	7 (2)	4 (0)	8 (1,2)	4 (2,2)	5 (2,2)	8 (6)	38 (14)
Sim	6 (4)	4 (2)	8 (2)	4 (2)	5 (3)	10 (9,5)	43 (15,2)
<i>Sorologia HCV</i>	p=0,832	p=0,339	p=0,567	p=0,054	p=0,974	p=0,508	p=0,924
Negativo	7 (3,5)	4 (1)	8 (2)	4 (2,5)	5 (2,5)	8 (8,5)	40 (15)
Positivo	6 (3)	4 (0)	8 (0)	4 (0)	5 (3)	11 (5,5)	40 (7,5)
<i>Hemartrose</i>	p=0,487	p=0,636	p=0,097	p=0,701	p=0,665	p=0,038	p=0,213
Não	7 (3)	4 (1)	8 (1,2)	4 (2)	5 (3)	8 (7)	39 (15,2)
Sim	6 (4)	4 (1,8)	8 (3)	4,5 (2)	5 (2)	10 (7,8)	41 (13)
TASA	p=0,232	p=0,726	p=0,41	p=0,776	p=0,33	p=0,343	p=0,48

Correlação Pearson	0,117	0,034	0,081	-0,028	-0,095	0,093	0,069
--------------------	-------	-------	-------	--------	--------	-------	-------

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise estatística da associação entre variáveis clínicas e domínios do VERITAS-Pro utilizando o teste de Mann-Whitney para variáveis e como medidas estatísticas a mediana e intervalo interquartil. $p < 0,05$ para nível de significância. Abreviações: HCV = Vírus da Hepatite C; TASA = Taxa Anual de Sangramento Articular;

Com relação à gravidade não se obteve diferenças importantes entre os resultados, mostrando que a gravidade não interferiu na adesão à profilaxia. O mesmo foi encontrado para a relação da sorologia para o HCV com a adesão. E quando avaliado aspectos da saúde articular, a presença de artropatia hemofílica piorou os níveis de adesão, sendo significativo apenas no domínio Comunicação ($p=0,028$), e o mesmo foi observado quando o paciente apresentou hemartroses, também sendo significativo apenas o valor encontrado no domínio Comunicação ($p=0,038$). Para a Taxa Anual de Sangramento Articular, foi mostrado que houve uma correlação direta na pontuação geral, mas sem resultados significativos ($p > 0,05$), indicando que quanto maior a TASA, maior os níveis de adesão (Tabela 29).

E por último, foi avaliado a associação das variáveis ligadas ao tratamento dos PcH e os domínios do VERITAS-Pro, mostrando alguns resultados significativos na Tabela 30.

De forma geral, observamos que houve uma relação para maior adesão quando utilizado o fator VIII recombinante ($p=0,012$), tendo um valor significativo os domínios Dosagem ($p=0,032$) e Omissão ($p=0,033$). Os PcH que fazem profilaxia primária apresentaram melhores valor para adesão, tanto na pontuação geral ($p < 0,001$), quanto nos domínios Planejamento ($p=0,003$), Lembrança ($p=0,003$) e Comunicação ($p < 0,001$) (Tabela 30).

Com relação a frequência de doses, os resultados mostraram que os PcH que fazem uso do pró-coagulante em dias alternados possui uma melhor adesão, e os que fazem duas vezes por semana um menor valor para adesão com resultado significativo no domínio Omissão ($p= 0,009$) e na pontuação geral ($p=0,012$). Quando analisado a mudança no esquema de tratamento, não foi encontrada associação estatisticamente significativa com a adesão ao tratamento. O tempo do paciente em profilaxia mostrou ter uma relação direta com a adesão, e mostrou que os pacientes que estavam há mais tempo tiveram melhor adesão na pontuação geral ($p < 0,001$), e nos domínios Rotina ($p=0,033$), Lembrança ($p=0,005$), Omissão ($p < 0,001$), e Comunicação ($p < 0,001$) (Tabela 30).

Os Pch que fazem uso do diário de infusão para registro de suas doses, tiveram um desempenho melhor para adesão de forma geral ($p=0,033$) e no domínio Omissão ($p=0,015$). E os que não realizam a autoinfusão tiveram uma maior adesão de forma geral ($p=0,001$) e nos domínios Planejamento ($p=0,028$), Lembrança ($p=0,019$), Omissão ($p=0,029$), e Comunicação ($p=0,003$) (Tabela 30).

Tabela 30. Associação dos valores dos domínios e do valor geral para adesão do questionário VERITAS-Pro e as variáveis ligadas ao tratamento dos Pch em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza - CE.

Variáveis	Rotina	Dosagem	Planejamento	Lembrança	Omissão	Comunicação	Geral
<i>Tipo de concentrado</i>	p=0,032b	p=0,032b	p=0,181b	p=0,356b	p=0,033b	p=0,314b	p=0,012b
Fator IX plasmático	8 (6)	4 (1)	10 (3)	4 (7)	7 (6)	9 (5)	48 (13)
Fator VIII plasmático	6,5 (2,5)	4,5 (2,8)	8 (0,8)	4 (1,5)	6 (3)	12 (9,5)	42 (14,8)
Fator VIII recombinante	7 (3,5)	4 (0)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (8)	39 (14)
<i>Tipo de profilaxia</i>	p=0,676b	p=0,133b	p=0,003b	p=0,003b	p=0,052b	p<0,001b	p<0,001a
Primária	7 (2)	4 (0)	8 (0)	4 (0)	4 (2)	4 (4)	34,4 (4,7)
Secundária/Terciária	6 (4)	4 (1)	8 (2)	5 (3)	5 (3)	9 (8)	42,9 (10,4)
<i>Frequência dose</i>	p=0,083b	p=0,207b	p=0,120b	p=0,253b	p=0,009b	p=0,542b	p=0,012b
2X/SEM	8 (5,5)	4,5 (1,2)	10 (3)	5 (7,2)	7 (5,2)	9 (5)	50 (14,5)
3X/SEM	7 (4)	4 (0,2)	8 (2)	4 (2)	5 (2)	8 (9)	39 (14)
Dias alternados	8,5 (4,5)	4 (0)	8 (0)	4 (0)	4 (0)	7,5 (3,5)	36 (8)
<i>Mudança tratamento</i>	p=0,167b	p=0,253b	p=0,231b	p=0,62b	p=0,4b	p=0,496b	p=0,307b
Não	7 (3)	4 (1)	8 (2)	4 (2)	5 (3)	8 (8,5)	40 (14,5)
Sim - aumento de dose	6 (4)	4 (0)	8 (1)	4 (2,5)	5 (1)	7 (4)	32 (13)
Sim - redução de dose	6 (0,2)	4,5 (2,2)	10 (2,8)	4 (0,5)	5 (2,2)	7,5 (7,8)	39 (15,8)
<i>Tempo de profilaxia</i>	p=0,033	p=0,191	p=0,118	p=0,005	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Correlação	0,207	0,128	0,153	0,272	0,339	0,428	0,441
<i>Uso diário de infusão</i>	p=0,184b	p=0,322b	p=0,154b	p=0,17b	p=0,015b	p=0,184b	p=0,033b
Não	7 (3)	4 (1)	8 (2)	4 (3)	5 (3)	8 (9)	40 (15)
Sim	6 (4)	4 (0)	8 (0)	4 (1)	4 (0)	7 (4)	33 (7)
<i>Autoinfusão</i>	p=0,995b	p=0,487b	p=0,028b	p=0,019b	p=0,029b	p=0,003b	p=0,001a
Não	7 (2)	4 (0,2)	8 (0,2)	4 (1,2)	4 (2)	5,5 (5,2)	37,3 (8,3)
Sim	7 (4)	4 (1)	8 (2)	5 (3)	5 (3)	9 (6)	43,4 (10,4)
<i>Treinamento para autoinfusão</i>	p=0,209b	p=0,44b	p=0,656b	p=0,486b	p=0,547b	p=0,449b	p=0,624b
Não	7 (3)	4 (0,8)	8 (2)	4 (2)	5 (3)	9 (8,8)	40 (14,5)
Sim	6 (4)	4 (1)	8 (2)	5 (3)	5 (3)	8 (8,2)	40,5 (15,2)

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise estatística da associação entre variáveis relacionadas ao tratamento e domínios do VERITAS-Pro utilizando os testes: a. Teste t de Student para variáveis com 2 categorias, e ANOVA para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são média (desvio padrão); b. Teste de Mann-Whitney para variáveis com 2 categorias, e Kruskal Wallis para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são mediana (intervalo interquartil). $p<0,05$ para nível de significância.

4.6 Análise da associação da Qualidade de Vida pelo SF-36 e as variáveis sociodemográficas, clínicas e do tratamento dos pacientes com Hemofilia em profilaxia

Quando associadas as variáveis sociodemográficas com os domínios do SF-36, verificou-se que apenas algumas variáveis e alguns domínios tiveram resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) como descrito na Tabela 31.

Tabela 31. Associação entre as variáveis sociodemográficas dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza – CE, com os domínios do SF-36.

Variáveis	EGS	AS	SM	Vit	Dor	CF	LAF	LAE	Geral
<i>Faixa Etária</i>	p=0,081b	p=0,167b	p=0,115b	p=0,037a	p=0,711b	p=0,011b	p=0,551b	p=0,54b	p=0,118b
< 18 anos	72 (7,5)	100 (31,2)	100 (14)	84,3 (14,8)	74 (54,5)	100 (5)	50 (87,5)	100 (33,3)	83,1 (11,8)
18 anos ou mais	60 (30)	75 (31,2)	92 (26)	69,3 (16,8)	62 (43)	65 (50)	100 (75)	100 (66,7)	69,6 (24,3)
<i>Cor autodeclarada</i>	p=0,867b	p=0,387b	p=0,289b	p=0,396a	p=0,777b	p=0,553b	p=0,802b	p=0,746b	p=0,941b
Branca	62 (25)	75 (37,5)	88 (36)	67,9 (20,5)	51 (53)	80 (40)	100 (75)	100 (66,7)	70,3 (17,7)
Negra	52 (28,7)	62,5 (34,4)	94 (16)	69,6 (15,1)	67 (49)	87,5 (55)	75 (68,8)	100 (58,3)	68,3 (14,1)
Parda	62 (29)	75 (37,5)	92 (24)	71,9 (16,5)	62 (43)	70 (50)	100 (87,5)	100 (83,3)	72,8 (29,2)
<i>Estado civil</i>	p=0,031a	p=0,053b	p=0,633b	p=0,2a	p=0,668b	p=0,002b	p=0,648b	p=0,391b	p=0,841b
Solteiro	60,7 (19,6)	62,5 (37,5)	92 (28)	68,9 (16,8)	52 (43)	90 (45)	100 (75)	100 (66,7)	68,5 (24,4)
Casado	52,9 (19)	87,5 (37,5)	92 (15)	73,1 (17,8)	62 (57,5)	55 (53,8)	75 (93,8)	100 (50)	71,7 (26,9)
Separado/ divorciado	40,7 (29,9)	100 (12,5)	76 (10)	78,3 (15,3)	90 (29,5)	80 (32,5)	100 (25)	100 (50)	74,5 (21,4)
<i>Escolaridade</i>	p=0,524b	p=0,429b	p=0,987b	p=0,631a	p=0,122b	p=0,271b	p=0,029b	p=0,64b	p=0,209b
Escolar	62 (30)	62,5 (37,5)	92 (28)	69,1 (17,8)	51 (53)	60 (55)	75 (100)	100 (100)	67,2 (33,9)
Ensino Superior	62 (22,5)	75 (31,2)	92 (24)	71 (15,8)	62 (37)	80 (37,5)	100 (50)	100 (66,7)	72,8 (18,2)
<i>Estudante</i>	p<0,001a	p=0,983b	p=0,871b	p=0,505a	p=0,388b	p<0,001b	p=0,941b	p=0,369b	p=0,159b
Não	51,7 (20,4)	75 (40,6)	92 (24)	69,7 (17)	56,5 (38)	55 (50)	87,5 (75)	100 (66,7)	68,3 (24,3)
Sim	68,6 (14,1)	75 (34,4)	92 (28)	72,5 (17,4)	62 (40)	95 (17,5)	100 (75)	83,3 (66,7)	75,2 (21,1)
<i>Empregado</i>	p=0,522b	p=0,371b	p=0,868b	p=0,91b	p=0,914b	p=0,361b	p=0,769b	p=0,305b	p=0,69b
Não	62 (27,5)	75 (37,5)	92 (28)	70 (30)	52 (49)	80 (57,5)	100 (75)	100 (66,7)	69,1 (28,2)
Sim	60 (28,5)	75 (37,5)	92 (22)	75 (20)	62 (38)	60 (47,5)	100 (75)	100 (33,3)	71,5 (24,7)
<i>Aposentado</i>	p=0,901b	p=0,356b	p=0,926b	p=0,485a	p=0,671b	p=0,376b	p=0,443b	p=0,174b	p=0,748b
Não	62 (28,7)	75 (37,5)	92 (28)	71,3 (16,3)	62 (43)	72,5 (50)	87,5 (75)	100 (66,7)	70,4 (25)
Sim	64,5 (21)	68,8 (40,6)	88 (20)	65 (23,6)	63 (51,5)	62,5 (47,5)	100 (37,5)	50 (100)	69,9 (35,8)
<i>Desempregado</i>	p=0,013b	p=0,713b	p=0,834b	p=0,84b	p=0,123b	p=0,002b	p=0,719b	p=0,877b	p=0,122b
Não	62 (20)	75 (37,5)	92 (27)	75 (28,8)	62 (46,8)	85 (43,8)	100 (75)	100 (66,7)	72,3 (25,3)
Sim	49,5 (21,7)	75 (28,1)	92 (22)	70 (22,5)	46 (26,5)	50 (48,8)	87,5 (81,2)	100 (66,7)	65,9 (19,6)
<i>Prática de ativ. Física</i>	p=0,001b	p=0,795b	p=0,151b	p=0,742a	p=0,024b	p=0,001b	p=0,705b	p=0,557b	p=0,111b
Não	52 (22,5)	75 (43,8)	88 (26)	70 (19,4)	51 (41)	55 (62,5)	75 (87,5)	100 (66,7)	67,2 (27,8)
Sim	67 (19)	75 (31,2)	96 (20)	71,3 (14,5)	72 (39,5)	90 (32,5)	100 (75)	100 (66,7)	73,6 (20,2)

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise estatística da associação entre variáveis sócio-demográficas e domínios do SF-36 utilizando os testes: **a.** Teste t de Student para variáveis com 2 categorias, e ANOVA para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são média (desvio padrão); **b.** Teste de Mann-Whitney para variáveis com 2 categorias, e Kruskal Wallis para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são mediana (intervalo interquartil). $p < 0,05$ para nível de significância. Abreviações: EGS = Estado Geral de Saúde; AS = Aspectos Sociais; SM = Saúde Mental; Vit= Vitalidade; Dor = Dor; CF = Capacidade Funcional; AF = Aspectos Físicos; AE = Aspectos Emocionais;

Observou-se que a relação com a faixa etária de certa forma mostrou uma QV melhor nos Pch menores de 18 anos, com relação estatisticamente significativa com os domínios Vitalidade ($p=0,02$) e Capacidade Funcional ($p=0,011$). Não houve diferenças importantes quando avaliado cor autodeclarada dos pacientes. Na avaliação da relação com o estado civil, os valores também foram próximos entre si, mas houve uma relação significativa com o domínio Capacidade Funcional ($p=0,002$), mostrando que os Pch que estavam casados tinham uma qualidade de vida menor que os demais. E quando avaliado a escolaridade foi observado que quanto maior a escolaridade maior a qualidade de vida associada, sendo um preditor para qualidade de vida no domínio Aspectos Físicos ($p=0,029$).

E por fim quando associado a QV com a ocupação atual dos Pch, foi visto que a QV era maior nos estudantes com resultados estatisticamente significantes nos domínios Estado Geral de Saúde ($p < 0,001$) e Capacidade Funcional ($p=0,029$); e não houve diferenças entre os grupos que estavam empregados ou aposentados, mas houve no grupo dos desempregados mostrando pior qualidade de vida, e com resultados significantes nos domínios Estado Geral de Saúde ($p=0,013$) e Capacidade Funcional ($p=0,002$). E o Pch realizar atividade física, mostrou uma associação para melhor qualidade de vida, com resultados significantes para os domínios Estado Geral de Saúde ($p=0,001$), Dor ($p=0,024$) e Capacidade Funcional ($p=0,001$).

Avaliando a associação da QV com as variáveis clínicas, conforme disposto na Tabela 32, apenas algumas também tiveram resultados estatisticamente significantes.

Tabela 32. Associação entre as variáveis clínicas dos Pch em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza – CE, com os domínios do SF-36.

Variáveis	EGS	AS	SM	Vit	Dor	CF	AF	AE	Geral
<i>Diagnóstico</i>	$p=0,545b$	$p=0,269b$	$p=0,071b$	$p=0,162a$	$p=0,112b$	$p=0,897b$	$p=0,093b$	$p=0,086b$	$p=0,106b$
HA	62 (25)	75 (37,5)	92 (24)	72,2 (15,6)	62 (49)	75 (52,5)	100 (75)	100 (66,7)	71,5 (21,1)
HB	72 (40)	62,5 (31,2)	80 (26)	61,4 (23,1)	41 (30,5)	60 (55)	25 (87,5)	33,3 (100)	58 (30,2)
<i>Gravidade</i>	$p=0,290b$	$p=0,042b$	$p=0,665b$	$p=0,782b$	$p=0,936b$	$p=0,852b$	$p=0,572b$	$p=0,213b$	$p=0,639b$

Grave	62 (25)	75 (34,4)	92 (27)	75 (30)	62 (43)	70 (55)	100 (75)	100 (66,7)	70 (26,4)
Moderada	37 (40)	100 (18,8)	96 (16)	75 (17,5)	52 (41)	75 (20)	50 (87,5)	100 (0)	74,5 (17,3)
<i>Artropatia</i>	p=0,005a	p=0,478b	p=0,627b	p=0,703a	p=0,115b	p<0,001b	p=0,065b	p=0,402b	p=0,211b
Não	64,7 (18,3)	75 (40,6)	92 (29)	71,6 (18,9)	62 (40)	95 (21,2)	100 (50)	100 (66,7)	72,1 (18,1)
Sim	52,2 (19,9)	75 (37,5)	92 (23)	70 (15,8)	56,5 (43)	57,5 (47,5)	75 (100)	100 (66,7)	68,4 (28,2)
<i>Sorologia HCV</i>	p=0,944b	p=0,972b	p=0,364b	p=0,118b	p=0,572b	p=0,051b	p=0,037b	p=0,441b	p=0,523b
NEG	62 (30)	75 (37,5)	92 (28)	70 (25)	62 (49)	75 (47,5)	75 (75)	100 (66,7)	69,6 (26,1)
POS	62 (21,5)	87,5 (43,8)	96 (10)	80 (12,5)	51 (36)	35 (27,5)	100 (0)	100 (16,7)	75,7 (14,7)
<i>Hemartrose</i>	p=0,896b	p=0,201b	p=0,269b	p=0,853b	p=0,358b	p=0,327b	p=0,249b	p=0,498b	p=0,905b
Não	62 (27,5)	62,5 (43,8)	88 (28)	75 (32,5)	62 (49)	80 (45)	100 (75)	100 (66,7)	70,5 (24,2)
Sim	62 (27,5)	75 (37,5)	92 (20)	75 (20)	52 (53)	70 (52,5)	75 (100)	100 (66,7)	69,1 (27,1)
<i>TASA</i>	p=0,75	p=0,422	p=0,302	p=0,339	p=0,543	p=0,031	p=0,342	p=0,721	p=0,77
Correlação Pearson	0,037	0,092	0,118	0,11	-0,07	-0,245	-0,109	0,041	-0,034

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise estatística da associação entre variáveis clínicas e domínios do SF-36 utilizando os testes: **a.** Teste t de Student para variáveis com 2 categorias, e nesses casos as estatísticas são média (desvio padrão); **b.** Kruskal Wallis para variáveis com mais de duas categorias, e nesses casos as estatísticas são mediana (intervalo interquartil). $p < 0,05$ para nível de significância. Abreviações: EGS = Estado Geral de Saúde; AS = Aspectos Sociais; SM = Saúde Memtal; Vit= Vitalidade; Dor = Dor; CF = Capacidade Funcional; AF = Aspectos Físicos; AE = Aspectos Emocionais; TASA = Taxa Anual de Sangramento Articular.

Observou-se que os valores dos domínios quando associados ao tipo da hemofilia, não foram encontradas diferenças importantes e significativas ($p > 0,05$) entre eles, mas a QV na hemofilia A foi um pouco melhor que na B. Já para a gravidade da hemofilia, apenas um domínio teve relação significativa, mostrando que a hemofilia A grave é um mau preditor para a qualidade de vida pelo domínio Aspectos sociais ($p = 0,042$). E quando avaliado a relação da infecção por vírus HCV com a qualidade de vida, verificou-se que o grupo com sorologia positiva apresentou valores de QV melhores, com resultado significativo apenas no domínio Aspectos Físicos ($p = 0,037$) (Tabela 32).

E quando foi investigado a relação da saúde articular e a qualidade de vida, os dados mostraram que os PcH com pior saúde articular possuem uma menor pontuação na qualidade de vida. Quando a artropatia é presente, o Estado Geral de Saúde é pior ($p = 0,005$) e a Capacidade Funcional ($p < 0,001$). Porém não observamos resultados significativos quando foi avaliado a ocorrência de hemartroses ($p > 0,05$). Já analisando a Taxa Anual de Sangramento Articular (TASA), percebeu-se uma relação inversa e significativa com a Capacidade Funcional ($p = 0,031$), na qual quanto maior a TASA, menor é a qualidade de vida dos PcH (Tabela 32).

E por fim, na associação das variáveis relacionadas ao tratamento com a qualidade de vida dos PcH, percebemos que os que realizam profilaxia primária

tendem a ter uma melhor qualidade de vida, mas apenas o domínio Vitalidade teve resultado significativo ($p < 0,001$), conforme os resultados na Tabela 33. E utilizando o método de correlação de *Pearson*, vimos que para o único domínio com significância, Capacidade funcional ($p = 0,046$), quanto maior o tempo em profilaxia maior, maior foi a qualidade de vida desses pacientes. E quando avaliamos a realização de autoinfusão ou o recebimento de treinamento no hemocentro para tal com a qualidade de vida, não foram encontrados resultados com valor significativo ($p > 0,05$), e foram semelhantes entre os que realizavam e os que não realizavam a autoinfusão, ou que tinham recebido ou não treinamento.

Tabela 33. Associação entre as variáveis ligadas ao tratamento dos PcH em profilaxia no ambulatório do Hemoce, em Fortaleza – CE, com os domínios do SF-36.

Variáveis	EGS	AS	SM	Vit	Dor	CF	LAF	LAE	Geral
<i>Tipo de profilaxia</i>	$p=0,241b$	$p=0,066b$	$p=0,088b$	$p < 0,001a$	$p=0,064b$	$p=0,108b$	$p=0,193b$	$p=0,943b$	$p=0,05b$
Primária	72 (0)	100 (0)	100 (0)	90 (0)	90 (0)	97,5 (2,5)	100 (0)	66,7 (33,3)	89,5 (3,9)
Secundária/Terciária	62 (30)	75 (31,2)	92 (28)	70,1 (17)	61,5 (43)	70 (55)	87,5 (75)	100 (66,7)	70 (25,2)
<i>Tempo de profilaxia</i>	$p=0,8$	$p=0,537$	$p=0,059$	$p=0,138$	$p=0,875$	$p=0,046$	$p=0,818$	$p=0,065$	$p=0,633$
Correlação Pearson	0,029	-0,071	-0,214	-0,169	0,018	0,227	0,026	-0,21	-0,055
<i>Autoinfusão</i>	$p=0,112a$	$p=0,494b$	$p=0,995b$	$p=0,301a$	$p=0,541b$	$p=0,318b$	$p=0,467b$	$p=0,428b$	$p=0,411b$
Não	63 (14,7)	75 (37,5)	88 (28)	74,1 (14,7)	62 (40)	90 (35)	100 (75)	100 (33,3)	71,5 (19,2)
Sim	55,7 (21,2)	75 (50)	92 (24)	69,7 (17,7)	62 (43)	65 (55)	75 (75)	100 (100)	69,6 (28,6)
<i>Treinamento para autoinfusão</i>	$p=0,226b$	$p=0,225b$	$p=0,653b$	$p=0,997a$	$p=0,186b$	$p=0,859b$	$p=0,143b$	$p=0,544b$	$p=0,14b$
Não	63,5 (22,5)	75 (37,5)	92 (28)	70,1 (17)	62 (39,3)	72,5 (56,2)	100 (50)	100 (66,7)	74,1 (16,9)
Sim	57 (30)	62,5 (37,5)	92 (22)	70,1 (17,2)	50,5 (38)	62,5 (50)	50 (100)	100 (75)	65,6 (25,8)

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Análise estatística da associação entre variáveis relacionadas ao tratamento e domínios do SF-36 utilizando os testes: **a.** Teste t de Student para variáveis com 2 categorias e nesses casos as estatísticas são média (desvio padrão); **b.** Teste de Mann-Whitney para variáveis com 2 categorias, e nesses casos as estatísticas são mediana (intervalo interquartil). $p < 0,05$. Abreviações: EGS = Estado Geral de Saúde; AS = Aspectos Sociais; SM = Saúde Mental; Vit = Vitalidade; Dor = Dor; CF = Capacidade Funcional; AF = Aspectos Físicos; AE = Aspectos Emocionais.

4.7 Análise de correlação entre a qualidade de vida pelo SF-36 e a classificação de adesão pelo VERITAS-Pro

Para realizar esta análise, foi utilizado o n dos pacientes que responderam para os dois questionários utilizados no estudo, ou seja, n de 78 participantes, visto que apenas os pacientes com idade a partir de 14 anos responderam o questionário de qualidade de vida, fazendo com que a amostra fosse reduzida a este valor. Aparentemente os valores de todos os domínios do SF-36 para a

qualidade de vida foram maiores nos pacientes que não tinha adesão. Aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, e foi encontrado um valor p 0,106 ($<0,05$), demonstrando que não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação da qualidade geral de vida dos pacientes que aderiram e não aderiram ao tratamento pelo VERITAS-Pro (Tabela 34). O mesmo teste foi aplicado para todos os domínios de qualidade de vida, e todos os valores foram $p > 0,05$; então, nenhum domínio possuiu relação significativa com a classificação da adesão pelo VERITAS-Pro. Dessa forma, a adesão calculada por esta ferramenta, neste estudo, não se relacionou com os domínios de qualidade de vida obtidos pelo SF-36.

Tabela 34. Correlação dos valores por domínio e da pontuação geral do SF-36 com a adesão a profilaxia pelo VERITAS-Pro.

Dimensões do SF-36	Adesão à Profilaxia		Valor p
	Adesão	Não Adesão	
Estado Geral de Saúde	Mediana (IIQ) 61 (30)	Mediana (IIQ) 69,5 (17,5)	0,106
Aspecto Social	75 (37,5)	68,75 (40,63)	0,75
Saúde Mental	92 (24)	76 (11)	0,109
Vitalidade	75 (28,75)	60 (21,25)	0,349
Dor	61,5 (43)	87 (39,25)	0,206
Capacidade Funcional	72,5 (55)	80 (37,5)	0,236
Aspectos Físicos	100 (75)	87,5 (62,5)	0,986
Aspectos Emocionais	100 (66,67)	100 (75)	1
Domínio Geral da Qualidade de vida	69,34 (26,45)	73,22 (9,11)	0,615

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Na análise de correlação, utilizando o teste de Mann-Whitney, com valores de mediana e IIQ, entre os domínios do SF-36 e a classificação da adesão pelo VERITAS-Pro, foi observado uma relação inversa entre eles, no qual os pacientes com melhor qualidade de vida tinham menor adesão ao tratamento. Entretanto, esses resultados não foram estatisticamente significante. Abreviação: SF= Short Form; IIQ= Intervalo Interquartil; $p < 0,05$ para nível de significância.

Quando realizado o teste de correlação de Pearson, observou-se que a maioria das correlações entre os domínios tiveram uma relação inversa, com resultados significantes ($p < 0,05$) na correlação entre os domínios Estado Geral de

Saúde, Aspectos Sociais, Saúde Mental, Vitalidade, Dor e valor Geral do SF-36 com o domínio Dosagem do VERITAS-Pro, entre o domínio Saúde Mental do SF-36 com os de Planejamento e pontuação geral do VERITAS-Pro, e entre o domínio Vitalidade do SF-36 com o valor geral do VERITAS-Pro (Tabela 35).

Tabela 35. Correlação dos valores dos domínios e pontuação geral dos questionários SF-36 e VERITAS-Pro.

Domínios Qualidade de vida	Domínios de Adesão a profilaxia						
	Rotina	Dosagem	Planejamento	Lembrança	Omissão	Comunicação	Geral
Estado Geral de Saúde	p=0,408 +0,095	p=0,026 -0,252	p=0,997 0,000	p=0,971 +0,004	p=0,891 +0,016	p=0,874 -0,018	p=0,880 -0,017
Aspectos Sociais	p=0,717 -0,042	p=0,008 -0,297	p=0,074 -0,203	p=0,94 +0,009	p=0,360 -0,105	p=0,740 -0,038	p=0,204 -0,145
Saúde Mental	p=0,653 -0,052	p=0,021 -0,260	p=0,011 -0,285	p=0,084 -0,197	p=0,087 -0,195	p=0,065 -0,210	p=0,007 -0,304
Vitalidade	p=0,433 -0,090	p<0,001 -0,395	p=0,09 -0,193	p=0,229 -0,138	p=0,198 -0,147	p=0,08 -0,200	p=0,011 -0,287
Dor	p=0,95 +0,007	p=0,011 -0,286	p=0,545 -0,070	p=0,876 +0,018	p=0,923 +0,011	p=0,674 +0,048	p=0,786 -0,031
Capacidade Funcional	p=0,300 +0,119	p=0,321 -0,114	p=0,915 -0,012	p=0,184 +0,152	p=0,081 +0,199	p=0,06 +0,214	p=0,095 +0,190
Aspectos Físicos	p=0,264 +0,128	p=0,105 -0,185	p=0,267 -0,127	p=0,455 +0,086	p=0,275 +0,125	p=0,200 +0,147	p=0,416 +0,093
Aspectos Emocionais	p=0,401 -0,096	p=0,527 -0,073	p=0,524 -0,073	p=0,068 -0,208	p=0,075 -0,203	p=0,871 +0,019	p=0,213 -0,142
Dominio Geral da Qualidade de vida	p=0,834 +0,024	p=0,007 -0,302	p=0,164 -0,159	p=0,747 -0,037	p=0,766 -0,034	p=0,715 +0,042	p=0,515 -0,075

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Na análise de correlação entre os domínios do SF-36 e VERITAS-Pro, foi observado alguns resultados estatisticamente significante com uma relação inversa, demonstrando que quanto maior a qualidade de vida, menor seria a adesão ao tratamento. Entretanto, existiram associações diretamente proporcionais, demonstrando que os pacientes que tinham uma melhor qualidade de vida, também tinham boa adesão; porém esses resultados não tiveram significância. Nota: Valor $p < 0,05$ e a correlação de Pearson \pm (r).

5 DISCUSSÃO

A profilaxia tem sido considerada o tratamento padrão na Hemofilia A grave, e tem demonstrado uma redução importante do número de sangramentos articulares, sendo capaz de prevenir o desenvolvimento de artropatias, as quais são responsáveis em grande parte por limitar a vida do paciente com hemofilia. Então, para alcançar o sucesso na profilaxia, a adesão ao tratamento se torna essencial, e conseqüentemente traz melhorias na saúde articular com ganho de qualidade de vida. E aqui no Brasil essa modalidade foi disponibilizada a partir de novembro de 2011 (GUEDES, 2016; FERREIRA, LEITE, DUNCAN; 2018).

Dessa forma, pode-se dizer que a adesão e a qualidade de vida estão diretamente interligados, assim como mostrado em alguns estudos (HOEFNAGENS *et al.*, 2021; BEZERRA *et al.*, 2022). Dessa forma, ter avaliado a adesão ao tratamento profilático na Hemofilia e a qualidade de vida desses pacientes contribuiu para conhecer melhor essa relação na população estudada.

Os PcH desse estudo foram, na grande maioria adultos, solteiros, estudantes, com ensino fundamental ou médio, e com uma pequena parte em situação de desemprego. De fato, sabidamente a população de crianças com hemofilia no Ceará é menor, era de se esperar que o estudo da profilaxia tivesse a maioria de adultos (BRASIL, 2022). A relação do desemprego com a hemofilia ainda existe em pacientes adultos com sequelas articulares importantes, já que esse grupo não teve acesso à profilaxia na infância e, assim, desenvolveram artropatias, a qual pode dificultar a atividade laboral dos pacientes (GUASCH, 2023).

A maioria dos PcH também não praticava atividades físicas. Um estudo de revisão sistemática realizado por Kennedy e colaboradores (2021) pode trazer algumas sugestões para este perfil encontrado; eles relataram que, anteriormente a profilaxia, as pessoas com hemofilia eram desencorajadas a praticarem atividade física devido ao risco de hemorragias. Essa crença ainda pode estar presente na população do nosso estudo, que foi majoritariamente adulta, e que conviveu por anos com essas restrições. Mas o que se evidencia atualmente, com a possibilidade do tratamento profilático, é que a atividade ou exercício físico não são mais contraindicados, especialmente os de baixo impacto. Essa prática pode

promover ou e reduzir a incidência de sangramentos e melhorar a saúde articular (KENNEDY, *et al.*, 2021).

Os pacientes com hemofilia A foram os mais prevalentes, assim como o fenótipo grave da doença, o que já era esperado dado a epidemiologia da prevalência do tipo da hemofilia, e a gravidade para o perfil de indicação da profilaxia, já que os não graves tendem a sangrar bem menos (BRASIL, 2012, 2022). Conseqüentemente, o pró-coagulante mais utilizado foi o fator VIII, sendo o recombinante o mais prevalente devido ao perfil de idade da maioria dos PcH com indicação ao uso, conforme portaria do Ministério da Saúde, conforme ofício enviado pela CGSH/MS em 2013, aos hemocentros do país, no qual ampliava o uso a todos os pacientes com hemofilia A com até 30 anos em 2013 (BRASIL, 2013b). E como consequência da faixa etária mais prevalente, a profilaxia secundária ou terciária também foi a mais frequente. Ainda, grande parte dos pacientes estava com a faixa de dose e frequência de uso conforme o recomendado pelo protocolo brasileiro; porém, é importante lembrar que a profilaxia individualizada não define valor ou frequência padrão de uso, pois pode depender das características de cada paciente. Deve haver uma análise da frequência de sangramentos e inibidor para definir melhor os níveis de fator a se atingir com a profilaxia (BRASIL 2012; DARGAUD, 2018; BERNTORP, 2021).

Quando realizado a análise dos resultados encontrados para a Qualidade de Vida, de uma forma geral, os resultados do nosso estudo mostraram um bom nível entre os PcH, pelo instrumento SF-36, com média de 68,0, e mediana de 70,7 pontos (escala 0-100). O componente mental (CM) teve pontuações maiores do que o componente físico (CF), mostrando, assim, que os PcH possuem uma saúde mental melhor que a saúde física. O mesmo foi encontrado em outros estudos corroborando com nossos achados (KRISHNAN *et al.*, 2015; KEMPTON *et al.*, 2018, BAGO *et al.*, 2021). Os domínios que mais contribuíram para uma melhor qualidade de vida foram Saúde Mental e Aspectos Sociais, mostrando que os PcH mesmo diante da dificuldade de uma doença crônica demonstraram bem estar psíquico, e que a hemofilia não tem sido uma barreira para suas atividades sociais com amigos e familiares. Já as piores pontuações foram nos domínios Estado Geral de Saúde e Dor, demonstrando que os aspectos físicos ainda consititem um fator limitante para a qualidade de vida destes pacientes. Uma hipótese para este

achado é o fato da faixa etária ter sido predominantemente de adultos, e estes possuírem sequelas e queixas de problemas articulares antigos.

Um estudo conduzido por Elander e colaboradores (2009), mostrou que a dor também moderou e mediou, parcialmente, a influência da intensidade da dor na qualidade de vida, sugerindo que na hemofilia poderia ser melhorada por intervenções que auxiliassem na aceitação da dor e na redução dos pensamentos negativos sobre a dor, especialmente entre aqueles com dor menos intensa. O fortalecimento muscular pode ajudar a reduzir esses quadros de dor articular, assim como o uso de corticóides intrarticular, como a triancinolona. O Hemoce conta com uma equipe de fisioterapia à disposição para ajudar nesse trabalho de fortalecimento; também, conta com médico ultrassonografista e ortopedista para fazer uma avaliação mais especializada da articulação do Pch, assim como a farmácia tem disponível a triancinolona para esse uso específico.

Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos, como um realizado com Pch na França e Reino Unido, no qual o componente mental teve pontuação superior ao componente físico, mas com pontuações no geral bem menores que o encontrado neste estudo. Com relação às pontuações isoladas dos domínios, os que tiveram maiores escores no CM foram Vitalidade (França) e Saúde Mental (Reino Unido), e os que teve maior escore no CF foi Dor para ambas as populações estudadas. A pior pontuação foi obtida no domínio Aspectos Físicos (França) e Capacidade Funcional (Reino Unido) (CARROLL *et al.*, 2019). Bago e colaboradores (2021), também encontraram uma qualidade de vida melhor associada ao CM.

Outro achado mostrou que as piores pontuações também ocorreram nos domínios relacionados ao CF: aspectos físicos, dor e estado geral de saúde. Os autores sugeriram que a qualidade de vida foi fortemente influenciada pela presença de artropatia, especialmente ligada aos componentes físicos. Eles também relataram que o uso de questionários específicos para avaliação de qualidade de vida em hemofilia pode favorecer informações adicionais para associação entre qualidade de vida e artropatia hemofílica (VARAKLIOTI *et al.*, 2018).

Quando associado a pontuação dos domínios do SF-36 com as variáveis estudadas foi visto que a qualidade de vida foi consideradas melhor nos pacientes com hemofilia A, não graves, menores de 18 anos, com maior nível de

escolaridade, que realizavam algum tipo de atividade física, que realizavam profilaxia primária, e que estavam há mais tempo em profilaxia. Mas foi verificado que o mesmo não ocorreu para os Pch casados, ou que estavam desempregados, ou que apresentavam alguma artropatia, ou possuíam uma maior taxa anual de sangramento articular.

A idade mostrou ser uma característica significativa, indicando uma associação direta com uma pior qualidade de vida nos domínios Vitalidade e Capacidade funcional, que fazem parte do CF. Talvez isto esteja relacionado ao fato de alguns pacientes que estão na faixa etária ≥ 18 anos não terem iniciado o tratamento profilático numa idade que pudesse prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica; em contrapartida, os que estão no outro grupo puderam ter acesso a profilaxia mais cedo. Da mesma forma, o dano articular mostra estar associado à menor qualidade de vida, com piores escores no CF, impactando negativamente nos Pch que não tiveram acesso a prevenção dos sangramentos, assim como encontrado em nossos achados (WALSH *et al*, 2008).

Um estudo feito avaliando a QV de adolescentes e adultos, através do SF-36, também mostrou que a melhor qualidade de vida foi no grupo de pacientes abaixo de 18 anos, no qual os valores médios e pontuações mais altas foram nos escores do CF. Embora tenha sido porque os entrevistados por serem mais jovens tendem a relatar escores mais altos, isso também pode ser devido ao fato dos Pch mais jovens ainda não terem desenvolvido complicações e ter um histórico de acesso ao tratamento diferente (CARROLL *et al.*, 2019).

Os Pch com menor escolaridade ou que se declararam desempregados, em nosso estudo, apresentaram menores níveis de qualidade de vida, assim como encontrado por Silva (2015). A frequência escolar e o desempenho acadêmico das pessoas com hemofilia são negativamente influenciados pela doença, o que pode favorecer a menores oportunidades ao emprego regular, levando a desigualdades sociais e, por conseguinte, baixo nível de QV (SILVA, 2015).

A maioria dos estudos encontrados comparou os níveis de qualidade de vida entre as modalidades de tratamento sob demanda e regime profilático, não sendo encontrado estudos que comparassem os tipos de profilaxia (CARROLL *et al.*, 2019; LINDVALL; VON MACKENSEN; BERNTORP, 2022). Mas, o fato da profilaxia primária ter sido preditor de melhor qualidade de vida pode estar relacionado ao perfil de idade deste grupo, já que a profilaxia primária é iniciada até

os 3 anos de idade, e foi iniciada no Brasil em 2011, sendo composta, assim, pelo grupo de faixa etária < 18 anos.

O tipo da hemofilia com melhor qualidade de vida neste estudo foi a A, assim como encontrado por Silva (2015). Porém, um estudo conduzido na Grécia (VARAKLIOTI *et al.*, 2014) mostrou diferenças significativas na QV, onde pacientes com hemofilia A tiveram melhores resultados. Isso pode estar relacionado ao fato da hemofilia B ocasionar menos sangramentos do que a hemofilia A, o que pode levar a uma falta geral de experiência e conhecimento sobre a doença e consequente falta de habilidade no autocuidado (REMOR *et al.*, 2011; GUASCH *et al.*, 2023).

A forma grave da hemofilia, em nossos achados, esteve associada a uma pior qualidade de vida, no domínio Aspectos Sociais, do CM. O perfil grave tem uma tendência maior a sangramentos, e estes podem prejudicar as atividades dos Pch com sua família e amigos, pois podem predispor a dor e até limitações físicas. Alguns estudos corroboram com este achado, e sugerem que a gravidade da doença afeta significativamente a qualidade de vida do Pch, e que a forma grave é responsável pelos menores valores para a qualidade de vida (WALSH *et al.*, 2008; FORSYTH *et al.*, 2015; CARROL *et al.*, 2019).

Forsthy e colaboradores (2015), em seu estudo multicêntrico, compararam vários grupos populacionais diferentes com o tempo de realização da profilaxia de cada um, e mostrou que a qualidade de vida foi maior naquele grupo com maior tempo em profilaxia, e apresentaram menores taxas anuais de sangramento e menos articulações-alvo. Assim também foi verificado, em um estudo realizado por Nascimento e colaboradores (2022), que quanto mais precoce o tratamento de profilaxia menor é o comprometimento articular. O mesmo resultado da associação com o tempo em profilaxia foi encontrado em um estudo semelhante realizado na Suécia, o qual ainda mostrou que também havia uma associação significativa entre o comprometimento ortopédico com o CF do SF-36, tendo piores valores de mediana (LINDVALL; VON MACKENSEN; BERNTORP, 2022). Assim, também, foi observado em nosso estudo, no qual a presença de artropatia estava associado a menores valores para a qualidade de vida quando comparado com o grupo que não apresentava artropatia, com valor significativo em dois dos domínios do CF: Estado Geral de Saúde e Capacidade Funcional. E o mesmo comportamento foi para a taxa anual de sangramento articular, onde quanto maior a taxa de

sangramento, menor era o valor do escore para qualidade de vida em um domínio do CF, Capacidade Funcional.

A prática de atividade física esteve presente em uma parte da população deste estudo, proporcionando maiores escores nos domínios do CF: Estado Geral de Saúde, Dor e Capacidade Funcional. Existem algumas evidências que sugerem que a prática de atividade ou exercício físicos podem reduzir a incidência de hemorragias e melhorar a integridade das articulações, com consequente ganho na qualidade de vida (GUASCH *et al.*, 2023).

Outro objetivo desta pesquisa, foi avaliar a adesão ao tratamento profilático pelos PcH, e associar a algumas variáveis importantes. Nossos achados mostraram que o nível de adesão pelo VERITAS-Pro foi bastante alto com 93,5% dessa população, o que foi semelhante aos resultados de outros estudos que utilizaram o mesmo instrumento para verificação da adesão com uma alta taxa de adesão, entre 82 e 94% (MOERLOOSE *et al.* 2008; DUNCAN *et al.*, 2012; LOCK *et al.*, 2014; MIESBACH *et al.*, 2016; SCHRIJVERS *et al.*, 2016a; HOEFNAGELS *et al.*, 2021; BAGO *et al.*, 2021). Mas, é importante ressaltar que há limitantes para a comparação entre os estudos, pois a metodologia e perfil ou tamanho da amostra utilizados nesses estudos não são os mesmos, tornando difícil essas comparações de resultados.

Com relação a pontuação total média da adesão encontrada pelo VERITAS-Pro foi de 40,9, ratificando uma boa adesão geral ao tratamento profilático, e aproximou-se de valores de outros trabalhos que utilizaram o VERITAS-Pro, incluindo o estudo de referência que desenvolveu e validou o questionário por Duncan *et al.* (2010), utilizando 67 pacientes com hemofilia, e obteve uma média de 41,2.

Esse resultado elevado para a adesão medida pelo VERITAS-Pro, para os PcH do Hemoce Fortaleza, pode refletir a assistência que é prestada pela equipe multiprofissional, a atuação da associação local em acompanhar principalmente a disponibilidade dos pró-coagulantes para os pacientes no hemocentro, como pela aproximação da gestão local do hemocentro com seus pacientes. Mas um outro ponto importante a destacar, é que o resultado encontrado pode estar superestimado, como consequência das entrevistas terem sido realizadas no mesmo ambiente de tratamento desses pacientes e pela farmacêutica responsável do serviço, o que pode ter contribuído para uma limitação deste estudo, com uma

tendência dos pacientes a superestimarem sua adesão na resposta dos questionários, por se sentirem observados no seu local de tratamento. Dessa forma, sugere-se que pesquisas futuras tenham suas entrevistas conduzidas, pelo menos, por pessoas sem relação com o tratamento destes pacientes, na tentativa de não haver algum tipo de interferência, como por exemplo o medo de ser julgado ou observado.

Outra influência possível para um resultado alto de Pch com adesão ao tratamento, é que os pacientes sem adesão podem estar sub-representados na amostra, pois frequentam menos o hemocentro.

Quando analisado a pontuação dos domínios, as menores pontuações isoladas foram para os domínios de Dose e Lembrança, indicando que os pacientes tem melhor adesão por realizarem a administração da dose correta e por lembrarem de fazer suas infusões. Mas quando analisamos pelo critério do ponto de corte para adesão por domínio, percebemos que os que tiveram maior proporção de pontuação indicativa de adesão, foram os domínios Omissão e Lembrança, indicando que a maior parte dos Pch tem adesão ao tratamento porque além de não esquecerem da profilaxia, realizam suas doses conforme recomendado, independente das circunstâncias.

Já as maiores pontuações, tanto individuais quando analisadas pelo ponto de corte para adesão, foram nos domínios Comunicação e Planejamento, indicando que os Pch possuem uma pior adesão por não se comunicarem com os profissionais de saúde ou com o centro tratador, e por não se planejarem para evitar a falta dos pró-coagulantes em suas casas. Mas existem alguns pontos que podem explicar o motivo da pontuação ser mais alta nesses domínios. Para o domínio Comunicação, a afirmação que mais contribuiu para esse resultado foi *“Eu telefono para o centro de tratamento quando eu tenho dúvidas sobre a hemofilia ou sobre o tratamento”*, na qual apenas 38% dos pacientes informaram sempre entrar em contato. Destaca-se que a maioria da população do estudo é adulta, e a hemofilia é uma condição que existe desde o nascimento, e essas duas características aliadas ao estímulo dado pelos profissionais de saúde para que o paciente tenha conhecimento de sua doença e seu tratamento, fazem com que eles se tornem mais independentes e conhecedores de tal, possuindo menos dúvidas e buscando menos o centro para isso. Ademais, ter conhecimento sobre a

condição da doença e a importância do tratamento pode estar relacionado a melhor adesão na Hemofilia (WITKOP *et al.*, 2016).

E para o Planejamento, a que mais tendenciou o resultado para pior adesão foi uma alta pontuação da maioria dos participantes para a afirmação “*Eu tenho um sistema para manter o controle da quantidade de fator e suprimentos em casa*”, com média de 4,44, sendo respondido como “Nunca” por 85% dos entrevistados. De fato, como observou-se anteriormente, um total de 91,5% informaram não utilizar o diário de infusão, que é recomendado como uma ferramenta de acompanhamento do tratamento, podendo ser usado como um sistema de controle das doses que o paciente tem em casa (SCHRIJVERS *et al.*, 2016a; SANTAGOSTINO *et al.*, 2020). Além disso, nenhum dos pacientes relatou durante entrevista uso de aplicativo para tal. É válido ressaltar que em 2021, Silva e colaboradores, desenvolveram um aplicativo gratuito, o HemoCheck, que funciona como um diário de infusão virtual para o paciente, que pode auxiliar no registro de todas as informações de uso dos medicamentos, mas ainda não funciona como um sistema que realize o controle das doses disponíveis na casa do paciente (SILVA, MOREIRA, I., MOREIRA B.; 2021). Já um outro estudo, conduzido por Estelrich e colaboradores (2018), avaliou o efeito da implementação de um aplicativo para o gerenciamento do tratamento domiciliar dos pacientes com HA e HB, baseado no uso de *smartphones*, mostrando que houve um aumento de 27,3% na taxa da adesão após o uso deste aplicativo.

Estes resultados podem contribuir para propor ao serviço onde foi realizado o estudo, assim como a outros serviços, que o diário de infusão tenha seu uso estimulado entre os PcH. Ressaltado sua importância e solicitado seu preenchimento regular para apresentação nas consultas pelos profissionais, assim como ocorreu no hemocentro de Brasília, que também identificou essa importância, e realizou a implementação em seu serviço, tendo seu uso regulamentado através de portarias pela secretaria de saúde do Distrito Federal (SANTOS, 2019).

Outra medida de intervenção que este estudo pode sugerir para melhorar a adesão relacionado ao planejamento das doses é através da criação de aplicativos para registro eletrônico como ferramenta para medir a adesão, e que possa conectar os dados dos pacientes com o hemocentro e equipe tratadora. Dessa forma as doses utilizadas poderiam ser vistas em tempo real. Mas assim como o uso do diário de infusão, a participação e adesão do paciente para uso do dispositivo é

fundamental. Atualmente existe uma metodologia chamada de método de Proporção de Dias Cobertos (PDC) usada para medir a adesão aos medicamentos através do registro eletrônico das doses e da variação do tempo para uso. E os pesquisadores sugerem que esse método PDC pode melhorar os estudos longitudinais de adesão ao tratamento na avaliação de desfechos clínicos e sua associação com a adesão, ou auxiliar nos estudos de intervenção que procurem descrever alterações na adesão ao longo do tempo. O método PDC propõe que num intervalo de tempo fixo, um paciente que recebe o medicamento de forma irregular pode ter a mesma estimativa de adesão que um que recebe o medicamento regularmente no mesmo intervalo de tempo, mas as diferenças reais no comportamento de uso é que poderão trazer resultados totalmente diferentes (BIJLSMA; JANSSEN; HAK, 2016). Um estudo realizado com pacientes hipertensos, mostrou que a participação deles em um programa de monitorização à distância utilizando dados de PDC aumentou a taxa de adesão ao tratamento, mas apontou que mais estudos devem ser feitos para avaliar a eficácia do método (DZUBUR; JAMES; SHAH, 2021). Prieto-Merino e colaboradores (2021) acreditam que o método PDC permite que pesquisadores e profissionais de saúde avaliem os níveis individuais de adesão em bases de dados do mundo real.

Outro ponto importante a destacar foi no Domínio Rotina, que se refere ao cumprimento do tratamento na frequência, dias e horários programados, no qual o item *“Eu faço as infusões da profilaxia pela manhã, como recomendado”* foi o que teve maior pontuação, sendo que apenas 26% responderam *“sempre”*, apontando que este pode ter influência para a má adesão. Porém, com o conceito de profilaxia individualizada, o horário de uso do pró-coagulante não deveria ser um padrão a todos os pacientes, e conseqüentemente não ser um critério de avaliação da adesão, pois o PcH deve realizar a infusão de acordo com suas rotinas. Temos pacientes que estudam a tarde ou trabalham a noite, sendo o ideal realizar a infusão antes da atividade para ter um tempo de cobertura maior do fator na corrente sanguínea (SUN *et al.*, 2017; DARGAND *et al.*, 2018).

Quando verificado a associação de algumas variáveis importantes dos PcH com os domínios do VERITAS-Pro e seu score geral, foi observado que a maior parte dos pacientes que tiveram um melhor score para adesão era composta por menores de 18 anos, tinham uma menor escolaridade, estavam desempregados, e não realizavam nenhum tipo de atividade física. Também os pacientes com

Hemofilia A tiveram maior adesão, e os que apresentaram menor grau de adesão possuíam mais artropatias e hemartroses associadas. Com relação ao tipo de profilaxia, os que realizavam a primária tiveram maior escore para adesão, assim como os que tinham mais tempo realizando profilaxia. O uso do diário de infusão também se mostrou ser um preditor positivo para adesão, e os que utilizavam tinham melhores taxas. Já os pacientes que não realizavam a autoinfusão, e os que tinham uma frequência da infusão maior que duas vezes por semana, tiveram mais adesão.

Assim como na qualidade de vida, a idade tem sido um preditor para adesão à profilaxia pelos PcH, onde alguns estudos mostraram que as crianças tendem a ter maiores taxas de adesão quando comparadas a adultos (HACKER.; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; DU TREIL; RICE; LEISSINGER, 2007; SCHRIJVERS; SCHUURMANS; FISCHER, 2016;). Isto pode ser explicado pelo fato de que na fase da infância, o paciente não é o responsável pelo próprio tratamento e contam com o suporte dos pais ou cuidadores para realizarem seus tratamentos; e na fase adulta, o paciente tem diversas responsabilidades, como trabalho, estudos, família, e que podem levar a uma redução do seu tempo com as atividades relacionadas ao tratamento (MOERLOOSE *et al.* 2008; LINDVALL; VON MACKENSEN; BERNTORP, 2012; SCHRIJVERS; SCHUURMANS; FISCHER, 2016, WITKOP *et al.*, 2016).

Alem disso, Lee Mortensen e colaboradores (2016) destacaram que a fase de transicao da infância para a adolescência tem impacto direto na adesao à profilaxia, ou seja, a adesao se mostrou superior na fase da infância quando comparado com a fase da adolescência e de jovem adulto, o que pode ser explicado pela transferência de gestão do tratamento. Nessa transição para a fase adulta, o paciente precisa assumir a responsabilidade pelo tratamento, porém é nesta fase que as atividades e responsabilidades serão ampliadas, fazendo com que o paciente tenha uma piora na adesão ao regime profilático, pois a profilaxia poderá deixar de ser prioridade, aumentando o risco de lesões e sangramentos (WITKOP *et al.*, 2016).

Outra associação importante é a escolaridade com a adesão à profilaxia. Um estudo mostrou que pacientes com menor escolaridade tendem a ter pior adesão, e pode estar relacionado ao fato do que um maior grau de instrução permita o paciente ter mais conhecimento sobre sua doença e seu tratamento (WITKOP *et al.*,

2016). Porém o que encontramos foi uma relação contrária, que pode ter tido influência da taxa de adesão encontrada no grupo menor de 18 anos, já que encontramos uma melhor adesão no grupo dos pacientes que ainda estavam no pré-escolar, e especificamente no domínios Lembrança e Comunicação, que podem ter tido influência da intervenção dos pais por lembrarem de fazer as infusões e de terem uma melhor comunicação com o hemocentro quando preciso. A mesma proposição pode ser feita para a taxa de adesão maior na profilaxia primária, pois esse grupo é composto de crianças e adolescents, que ainda dependem dos pais para a realização da profilaxia.

Danos articulares e sangramentos frequentes estão associados a problemas de adesão à profilaxia, e diversos estudos mostram que pacientes que não aderem ao tratamento, tendem a ter uma maior taxa de sangramento e piora da saúde articular (MANCO-JOHNSON *et al.*, 2007; KRISHNAN *et al.*, 2015; BAGO *et al.*, 2021; GUASCH *et al.*, 2023). Assim foi com nossos resultados, nos quais observamos que os pacientes que apresentaram hemartroses comparado aos que não apresentaram, tiveram uma adesão menor. Mas é importante destacar uma problemática associada a doentes crônicos a longo prazo: o controle dos sintomas pode permitir que o paciente esqueça mais de utilizar seus medicamentos (LEE MORTENSEN; STRAND; ALMEN, 2018). E isso foi percebido por Schrijvers e colaboradores (2016b) que observaram em seu estudo que pacientes com poucos sangramentos articulares aderiam menos à profialxia em virtude da menor necessidade de fazer a infusão do fator, enquanto pacientes com sangramentos são estimulados a aderir.

Interessante observar que nesse grupo, o domínio com significância para a pior adesão dos pacientes com hemartroses e artropatias, foi Comunicação, demonstrando que o paciente toma decisões por conta própria sem a busca de informação no hemocentro. Um estudo mostrou que os Pch podem ter a percepção de que eles são mais experientes e bem informados do que os profissionais dos centros de tratamento, o que pode prejudicar no seguimento das recomendações para seus tratamentos (GERAGHTY *et al.*, 2006).

A auto infusão melhorou significativamente a adesão e a autonomia em pacientes com hemofilia grave conforme sugerido Berntorp e colaboradores (2021), porém nossos achados mostraram que os pacientes que apresentavam maior nível de adesão, não realizavam a auto infusão. Um estudo mostrou que os Pch ainda

relatam dificuldades para a realização da auto infusão por apresentarem, principalmente, medo de se auto punçionarem, além disso os adultos podem apresentar limitações físicas que difilculte ainda mais essa prática (PACHECO, 2022).

Também tem sido observado que o uso do diário de infusão tem melhorado o acompanhamento dos Pch em relação ao uso de suas doses de profilaxia, à medida que realizam os registros e tendem a esquecer menos de aplicá-las. Consequentemente, essa prática tende a aumentar a adesão ao tratamento profilático. Nossos achados mostraram que a adesão foi melhor no grupo que utilizava o diário de infusão, especialmente no domínio Omissão, o qual avalia se o paciente perde doses e deixa de aplicá-las, corroborando com o que diz a literatura. (SCHRIJVERS *et al.*, 2016a; SANTOS, 2019; SANTAGOSTINO *et al.*, 2020).

Outros estudos sugerem que uma melhor adesão está associada com uma frequência reduzida de tratamento nas doenças crônicas em geral, embora isso não seja evidenciado na hemofilia, assim como encontramos em nossos resultados, nos quais os pacientes que utilizavam com maior frequência tiveram melhor adesão (RECKER; GALLAGHER; MACCOSBE, 2005 ; SAINI *et al.*, 2009).

Considerando o segundo método indireto para a mensuração da adesão à profilaxia, o Delphi de definição de não adesão com a escala utilizada por Schrijvers (2016b), foi obtido um resultado da taxa de adesão ótima em 44,3% dos Pch. Resultado muito semelhante foi visto em outros estudos que utilizaram esse mesmo método e obtiveram uma taxa de adesão com 31 e 43% de adesão ao tratamento profilático na hemofilia (SCHRIJVERS; SCHUURMANS; FISCHER; 2016; GUEDES, 2022). Porém nosso achado por este método foi bem discrepante ao encontrado pelo questionário VERITAS-Pro com 7,6% para não adesão.

Essa segunda metodologia foi escolhida como forma de melhorar a acurácia dos valores encontrados para a adesão à profilaxia, já que existe uma tendência a falhas em questionários, seja porque o paciente não compreendeu bem as perguntas ou por ele não relatou a verdade (CHEUNG *et al.*, 2022). É importante citar que existiram limitações na análise da DD/DP resultando no percentual das doses não dispensadas que foram julgadas como não utilizadas mas sem uma conferência de devolução de frascos usados ou checagem de uso de doses através de diários de infusão; também não foi considerado na auditoria dos dados se o paciente recebeu a profilaxia antes do período previsto e o porquê (se houve

uso dos frascos recebidos para o tratamento de sangramento ou se houve empréstimo entre familiares, pois isso não é incomum). Julgamos que essa dificuldade ocorreu pelo fato de a checagem dos registros ter sido de forma retrospectiva; isso pode revelar que, para ter mais confiança nos resultados, esse método de investigação deveria ser transversal e prospectivo. O uso do método PDC também tornaria os resultados mais confiáveis e reais.

Ainda é válido ressaltar que estudos mostram que outros métodos para medição da adesão na hemofilia são utilizados além do uso do questionário VERITAS-Pro, e têm avaliado a quantidade de fator pró-coagulante efetivamente utilizada em comparação com a dose prescrita ou avaliado os registros de infusão com a dose prescrita e a frequência de infusão (HACKER; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; SCHRIJVERS; SCHUURMANS; FISCHER; 2016).

E usando uma metodologia semelhante em um estudo feito por Estelrich e colaboradores (2018), calculando o consumo real dos fatores através do que foi dispensado ao paciente e dividido pelo consumo teórico dos fatores de acordo com o regime profilático prescrito, encontraram resultados com uma taxa de adesão à profilaxia de 72.7%, superior aos nossos achados. Mas o método feito para essa análise não detalhou como foi realizado e utilizou uma amostra muito pequena, de apenas 28 pacientes.

E de acordo com os resultados anteriores de estudos de intervenção e de associação (OLADAPO *et al.* 2015; TORRES-ORTUÑO *et al.*, 2018), uma melhor adesão ao tratamento foi significativamente associada a uma melhor qualidade de vida. Assim como um estudo conduzido por Bago e colaboradores (2021) na Croácia, com metodologia e amostra populacional semelhantes, foram encontradas algumas correlações significativas entre os domínios da QV medida pelo SF-36 nos PcH maiores de 14 anos; porém, nossos resultados mostraram uma relação inversa entre adesão e qualidade de vida, podendo ser interpretado como quanto maior a qualidade de vida, menor foi a adesão ao tratamento. O tamanho da amostra utilizada em nosso estudo pode ter tido alguma influência para esse resultado, pois foi constituída de apenas 78 pacientes, já que foi a população que respondeu os dois questionários. Talvez, seja necessário um tamanho amostral maior para conseguir avaliar melhor essa correlação.

Para algumas doenças crônicas, como a hipertensão e o diabetes, a ausência de sintomas pode implicar na crença do paciente de que pode ficar sem o

medicamento. Seguindo essa linha, o mesmo pode ser aplicado na hemofilia, onde na ausência de dor ou sangramento, pode fazer com que o paciente esqueça ou decida por não usar as doses da profilaxia. E qualidade de vida em hemofilia está diretamente influenciada pela ocorrência de sangramentos e dor, por exemplo.

Uma revisão de literatura feita por Bezerra e colaboradores (2022) mostrou que existem poucos estudos que relacionem adesão à qualidade de vida, e quando existentes, com amostras pequenas ou metodologias diferentes entre si, com pouquíssimas feitas utilizando o VERTIAS-Pro e o SF-36, sendo citados os trabalhos feitos por HOEFNAGELS *et al.*, 2021 e BAGO *et al.*, 2021. Seus resultados mostraram que há uma relação direta entre estas duas variáveis, na qual quanto maior os níveis de adesão, maior a qualidade de vida dos Pch.

E com a existência de outros instrumentos específicos na avaliação da QV em hemofilia, para estudos futuros, espera-se que estes sejam mais amplamente utilizados para verificar a correlação com o VERITAS-Pro. Neste estudo foi optado utilizado um questionário genérico e não um específico para hemofilia, o que pode ter sido um limitador para o estudo de correlação, somando-se ao pequeno tamanho da amostra populacional utilizada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu identificar o perfil de adesão ao tratamento profilático dos pacientes com hemofilia, por meio de duas metodologias, assim como avaliar a qualidade de vida destes pacientes. A adesão pelo VERITAS-Pro se mostrou ser muito alta, porém não tanto quanto avaliada pelo método de conferência das doses, dos pró-coagulantes, não utilizadas pelos pacientes.

Um ponto a destacar observado durante a condução do estudo, é que o questionário VERITAS-Pro foi desenvolvido em 2010 quando ainda o tratamento para hemofilia era apenas utilizando os fatores de coagulação, e dessa forma, ele tem apenas aplicabilidade para estudar a adesão nos pacientes em terapia com a reposição do fator deficiente. O questionário possui perguntas específicas que não são possíveis de serem aplicadas para as novas terapias atuais, como por exemplo, os anticorpos monoclonais. Dessa forma, novos instrumentos precisam ser construídos e validados na perspectiva de avaliar a adesão ao tratamento de todos os pacientes com hemofilia incluindo as novas tecnologias disponíveis para o tratamento da hemofilia.

Quando foi avaliado a qualidade de vida, percebemos que de uma forma geral a qualidade de vida desses pacientes é boa, com melhor avaliação para a saúde mental que a saúde física. Isso pode ter sido em decorrência da maioria ser adulto e possuírem alguma sequela por não terem tido tanto acesso a tratamento profilático na infância, diferentemente das crianças e adolescentes que já nasceram numa era com a profilaxia disponível no Brasil. Esses resultados reforçam a importância do tratamento adequado para limitar a carga física e os danos articulares a longo prazo associados à hemofilia; assim, é importante que mais ações voltadas ao cuidado da saúde articular sejam promovidas pela equipe de saúde e centro de tratamento envolvidos.

Além do mais, é importante destacar que existem diversos questionários específicos na medição da QV em hemofilia, com aplicabilidade a depender da idade, o que pode trazer dificuldades na comparação dos resultados em estudos que utilizem a população pediátrica e adulta.

Por fim, verifica-se que novas pesquisas devem ser estimuladas para avaliarem a adesão ao tratamento dos PcH, incluindo todas as terapias disponíveis. Assim como, deve-se buscar mais respostas sobre a relação da adesão com a qualidade de vida e os fatores que podem interferir para seus desfechos positivos ou negativos; não constituindo-se apenas de estudos observacionais e retrospectivos, mas incluindo, também, medidas de intervenção e desenho prospectivo; pois, assim, poderão trazer resultados mais reais para este cenário. Além disso, através deste estudo, espera-se que os resultados encontrados estimulem os centros tratadores de hemofilia a propor alternativas que possam trazer mudanças e inovação para a melhoria do tratamento e da qualidade de vida dos pacientes com hemofilia, como a implantação de consultas multidisciplinares, incluindo a consulta farmacêutica para a promoção da adesão ao tratamento, e o desenvolvimento de aplicativos que ajudem os pacientes a gerenciar melhor suas infusões.

7 REFERÊNCIAS

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, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00789.x> Acesso em 15 nov 2022.

BAE, Jason W. *et al.* Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *Aids*, v. 25, n. 3, p. 279-290, 2011. Disponível em: file:///C:/Users/thali/Downloads/Medication_persistence_in_the_treatment_of_HIV.1.pdf Acesso em 12 mar 2023.

BAGO, M. *et al.* Association between reported medication adherence and health-related quality of life in adult patients with haemophilia. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 43, n. 6, p. 1500-1507, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-021-01270-x>. Acesso em: 13 set. 2022.

BARCA, D. A. A. V. *et al.* Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. **Cad Saude Colet** [Internet], v. 18, n. 3, p. 434-435, 2010. Disponível em: http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2010_3/artigos/CSCv18n3_pag434-44.pdf Acesso em 10 jan 2023.

BATOROVA, A. *et al.* Challenges in the management of hemophilia B with inhibitor. In: **Seminars in thrombosis and hemostasis**. Thieme Medical Publishers, 2013. p. 767-771. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1356574>. Acesso em: 20 ago. 2022.

BERNTORP, E. *et al.* Optimising prophylaxis in haemophilia A: the ups and downs of treatment. **Blood reviews**, v. 50, p. 100852, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X21000588?via%3Dihub>. Acesso em 20 mar 2023.

BÉRUBÉ, S.; RONDEAU, E.; SULTAN, S. Measuring adherence in pediatric hemophilia patients: French-language adaptation of the VERITAS-Pro and VERITAS-PRN and psychometric properties. **Cogent Medicine**, v. 6, n. 1, p. 12, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2331205X.2019.1673659>. Acesso em: 14 set. 2022.

BEZERRA, J. R. P. *et al.* Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida na hemofilia: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. 10, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30318>. Acesso em: 26 abr. 2023.

BIJLSMA, M. J.; JANSSEN, F.; HAK, E. Estimating time - varying drug adherence using electronic records: extending the proportion of days covered (PDC) method. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 25, n. 3, p. 325-332, 2016. Disponível em: https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/78924994/Estimating_time_varying_drug_adherence_using_electronic_records_extending.pdf Acesso 25 abr 2023.

BLADEN, M. *et al.* Factors affecting the Haemophilia Joint Health Score in children with severe haemophilia. **Haemophilia**, v. 19, n. 4, p. 626-631, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12108> Acesso em: 20 mar 2023.

BOLTON-MAGGS, P. H. B.; PASI, K. J. Haemophilias a and b. **The lancet**, v. 361, n. 9371, p. 1801-1809, 2003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673603134058?casa_token=JA1uqiS85LcAAAAA:Ozei-UQc-WkmOz8gunqkrrz605CvGTPqMS6pbFYIwNJ2Ye67NtulVI-3L7qesemA7n4C0vOhPvQ-. Acesso em: 20 out 2023

BULLINGER, M. V. *et al.* Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. **Haemophilia**, v. 8, p. 47-54, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2001.114.doc.x> Acesso em: 10 abr 2023

BULLINGER, M; VON MACKENSEN, S. Psycho - social determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia—a cross - cultural approach. **Clinical psychology & psychotherapy**, v. 15, n. 3, p. 164-172, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpp.569> Acesso em 10 abr 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 23, de 24 de janeiro de 2002**. Aprova o Regulamento Técnico sobre a indicação de uso de crioprecipitação. Brasília: Ministério da Saúde, Seção 1. p. 25, 28 jan. 2002. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0023_24_01_2002.html#:~:text=%C2%A7%201%C2%BA%20Os%20servi%C3%A7os%20que,com%20a%20demanda%20do%20servi%C3%A7o.&text=destes%20ao%20%C3%B3rg%C3%A3o%20respons%C3%A1vel%20pela%20distribui%C3%A7%C3%A3o%20dos%20hemoderivados%20na%20localidade. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.353, de 13 de Junho de 2011**. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, p. 21, 2011a. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1353_13_06_2011.html. Acesso em: 24 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: **Manual de Reabilitação em Hemofilia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. Disponível

em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_reabilitacao_hemofilia.pdf. Acesso em 20 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Ofício Circular nº 080/2012, de 19 de dezembro de 2012**. Ampliação do tratamento profilático em hemofilia grave: Implementação da Profilaxia Secundária. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <https://abraphem.org.br/documentos/Implanta%C3%A7%C3%A3o-da-Profilaxia-Secundaria-de-longa-duracao-em-pacientes-com-hemofilia-grave-Oficio-circular-n%C2%BA-080-2012-CGSH-DAE-SAS-MS1.pdf>. Acesso em: 20 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Ofício-Circular nº 042/2013, de 20 de maio de 2013**. Incorporação do Fator VIII recombinante para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em: <https://abraphem.org.br/documentos/Incorpora%C3%A7%C3%A3o-do-FVIII-Recombinante-Oficio-n%C2%BA-042-20131.pdf> Acesso em 14 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Ofício-Circular nº 085/2013, de 09 de dezembro de 2013**. Ampliação da faixa etária para uso do Fator VIII recombinante para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. Disponível em: <https://abraphem.org.br/documentos/Ampliacao-da-faixa-etaria-de-uso-do-FVIII-R-Oficio-n%C2%BA-085-2013.pdf> Acesso em 14 fev 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão do Trabalho na Saúde. **Técnico em hemoterapia: livro texto**. 2013c. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_hemoterapia_livro_texto.pdf Acesso em 20 jan 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia** – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 80 p. ISBN 978-85-334-2282-7. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf. Acesso em: 23 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 140, 2016. ISBN 978-85-334-2427-2. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopati as_hereditarias_plaqueopatias.pdf. Acesso em: 16 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e monitoramento de Tecnologias. **Relatório de recomendação** - Alfaeftronacogue - Elprolix® para Hemofilia B. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_alfaeftronacogue_hemofiliab_cp74_2018.pdf. Acesso em 14 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.114, de 16 de novembro de 2021**. Redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor. Brasília, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-1-114-inducao-de-imunotolerancia.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 15, de 26 de agosto de 2021**. Aprova o protocolo de uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-1-114-inducao-de-imunotolerancia.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias. **Dados Coagulopatias Hereditária 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/4-dados-coagulopatias_2020.pdf. Acesso em 04 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 6, de 05 de abril de 2022**. Aprova o Protocolo de o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-6_2022_profilaxia-primaria_hemofilia-grave.pdf Acesso em: 10 dez 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Portaria SCTIE/MS nº 10, de 11 de fevereiro de 2022**. Torna pública a decisão de incorporar o alfarurioctocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2022c. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220214_portaria_10.pdf. Acesso em 12 set. 2022.

CAHILL, M. R.; COLVIN, B. T. Haemophilia. **Postgraduate medical journal**, v. 73, n. 858, p. 201-206, 1997. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/73/858/201.short>. Acesso em: 10 jan 2023.

CARCAO, M. *et al.* Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. **Haemophilia**, v. 24, n. 6, p. 845-848, 2018. Disponível em: https://www.haemosafety.com/wp-content/uploads/2019/09/Carcao_et_al-2018-Haemophilia.pdf. Acesso em: 12 nov. 2022.

CARCAO, M. *et al.* The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. **Haemophilia**, v. 25, n. 4, p. 676-684, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hae.13762> Acesso em 31 mai 2023.

CARROLL, Liz *et al.* Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. **Patient preference and adherence**, p. 941-957, 2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585419/pdf/ppa-13-941.pdf> Acesso em 25 abr 2023.

CHAVES, D. G.; RODRIGUES, C. V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 384-390, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/v9dGhyw9bYVrV3K776k4bzx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 jul. 2022.

CHEUNG, Y. T. *et al.* Technology acceptance among patients with hemophilia in hong kong and their expectations of a mobile health app to promote self-management: Survey study. **JMIR Formative Research**, v. 5, n. 9, p. 8, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8461536/pdf/formative_v5i9e27985.pdf Acesso em 30 mar. 2023.

CHOWDARY, P. *et al.* Therapeutic and routine prophylactic properties of rFactor VIII Fc (efraloctocog alfa, Eloctate®) in hemophilia A. **Journal of blood medicine**, p. 187-198, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028163/pdf/jbm-7-187.pdf> Acesso em: 24 out. 2022.

CICONELLI, R. M. *et al.* Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev bras reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143-150, 1999. Disponível em: https://www.ufjf.br/renato_nunes/files/2014/03/Valida%25C3%25A7%25C3%25A3o-do-Question%25C3%25A1rio-de-qualidade-de-Vida-SF-36.pdf. Acesso em: 14 out. 2022.

CRAMER, J. A. *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. **Value in health**, v. 11, n. 1, p. 44-47, 2008. Disponível em: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60495-](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60495-)

0/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510604950%3Fshowall%3Dtrue Acesso em 12 mar 2023.

CUESTA-BARRIUSO, R. *et al.* Validation of the VERITAS-Pro treatment adherence scale in a Spanish sample population with hemophilia. **Patient preference and adherence**, p. 653-660, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/PPA.S126828>. Acesso em: 21 nov. 2022.

DARGAUD, Y. *et al.* Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. **Haemophilia**, v. 24, p. 3-17, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13397>. Acesso em 20 mar 2023.

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**, v. 13, n. 5, p. 493-501, 2007. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2007.01526.x?casa_token=J-zf9hZmi5kAAAAA:fSs_Xklc-sIXcxF7xcMQWzrwFGKZ9HprRRhnX1qQMhKMuVSAHnqvm1wqApToPMwd3sJ8mpn5DpKLMcxvaA. Acesso em: 27 jul. 2022.

DUNCAN, N. *et al.* VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. **Haemophilia**, v. 16, n. 2, p. 247-255, 2010. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2009.02129.x?casa_token=iNvSvZotjBEAAAAA:s8102e5u45OniS8M_kC2qy1_kbToIPTmZGVtZzTQFGTrdsXrQ60kYFY0tg5n--OKNR9I7xl7ulMx6VKazA. Acesso em: 01 ago. 2022.

DUNCAN, N. *et al.* Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. **Haemophilia**, v. 18, n. 5, p. 760-765, 2012. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2012.02813.x?casa_token=yRFtAPNtKNoAAAAA:mca8FD0CcuszAwUyS8gmH43TYUwcaGW72dmOy3QGSciEMa4MJhh_Q7MVtbr0zxQOpp_Q9qMtZ_Lvr8TUyg. Acesso em: 01 ago. 2022.

DZUBUR, E.; JAMES, R.; SHAH, B. The effects of a remote hypertension management program on proportion of days covered (PDC). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 18_Supplement_1, p. 3267-3267, 2021. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/S0735-1097%2821%2904621-0> Acesso 25 abr 2023.

ELANDER, J. *et al.* An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. **PAIN®**, v. 145, n. 1-2, p. 169-175, 2009. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/77059774.pdf> Acesso em 25 abr 2023.

ESCOBAR, M. A.; LEISSINGER, C.; YOUNG, G. Hemophilia A: Strategies for Improving Long-Term Holistic Management, Adherence, and Quality of

Life. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 13, Suppl. 3, p. 7-20, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9236157/>. Acesso em: 30 out. 2022.

ESTELRICH, M. M. S. *et al.* Impact of mhealth and ehealth applications on hemophilia treatment management. 2018. **Blood**, v.132, Suppl.1, p.5038 Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119139>. Acesso em: 25 ago. 2022.

ESTOQUE, R. C. *et al.* A review of quality of life (QOL) assessments and indicators: Towards a “QOL-Climate” assessment framework. **Ambio**, v. 48, p. 619-638, 2019.

FASSEL, H.; MCGUINN, C. Haemophilia: factoring in new therapies. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 5, p. 835-850, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17580> Acesso em 31 mai 2023

FANTACINI, D. M. C. **Produção do Fator VIII recombinante em linhagem celular humana: caracterização do perfil de N-glicosilação e encapsulação em lipossomas.** 2019. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/003119075>. Acesso em: 26 abr. 2023.

FERREIRA, A. A. *et al.* Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-Qol) at a Brazilian blood center. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, p. 314-318, 2013.

FERREIRA, A. A.; LEITE, I. C. G.; DUNCAN, N. A. Validation of the Brazilian version of the VERITAS-Pro scale to assess adherence to prophylactic regimens in hemophilia. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, p. 18-24, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/htct/a/zFwP9KhmYkXfWZnr7gyJy3F/?lang=en&format=html>. Acesso em: 23 jul. 2022.

FERREIRA, C. N. *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 416-421, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLP3JcrWkbWpQWrCLBpyNL/?lang=pt>. Acesso em: 30 ago. 2022.

FISCHER, K. *et al.* Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. **Haemophilia**, v. 20, n. 4, p. e280-e286, 2014. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12448?casa_token=6LFds_PizzgAAAAA:zZCecEfNv6U35QZuHNvqYi6IMY6w9ZvOvVgDvj_dlvVBxBM_OjPihEsSnkIBi4vQgcJs45QoW7kivmjWg8g. Acesso em: 05 nov. 2022.

FORSYTH, A. L. *et al.* Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. **Patient preference and adherence**, p. 1549-1560, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/PPA.S87659?needAccess=true&role=button> Acesso em 25 abr 2023.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/download/3998/4689>. Acesso em: 22 jul. 2022.

FRASÃO, G. Brasil tem a quarta maior população de pacientes com hemofilia do mundo. **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/janeiro/brasil-tem-a-quarta-maior-populacao-de-pacientes-com-hemofilia-do-mundo>. Acesso em 10 dez 2022.

CASTAÑO, A. F.; RESTREPO, M. J.; DURÁN, F. S. Quality of life in a population with haemophilia: A cross-sectional study from a single haemophilia treatment center. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 24, n. 1, p. 18-24, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2444440517300286?via%3Dihub>. Acesso em: 24 out. 2022.

GEORGE, L. A. *et al.* Efficacy and safety in 15 hemophilia B patients treated with the AAV gene therapy vector fidanacogene elaparvovec and followed for at least 1 year. **Blood**, v. 134, p. 3347, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124091> Acesso em 31 mai 2023

GERAGHTY, S. *et al.* Practice patterns in haemophilia A therapy—global progress towards optimal care. **Haemophilia**, v. 12, n. 1, p. 75-81, 2006. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1365-2516.2006.01189.x> Acesso em 20 mar 2023.

GHOSH, K. *et al.* Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. **Haemophilia**, v. 11, n. 5, p. 459-462, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01134.x> Acesso em 15 dez 2022.

GROEN, W. G. *et al.* Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (PedHAL). **Haemophilia**, v. 16, n. 2, p. 281-289, 2010. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1365-2516.2009.02136.x> Acesso em 10 abr 2023.

GROSSE, S. D.; CHAUGULE, S. S.; HAY, J. W. Estimates of utility weights in hemophilia: implications for cost-utility analysis of clotting factor prophylaxis. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 15, n. 2, p. 267-283, 2015. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513931/pdf/nihms709091.pdf>. Acesso em: 25 set. 2022.

GROVER, S. P.; MACKMAN, N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis: Insights from animal models. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 39, n. 3, p. 331-338, 2019. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.118.312130> Acesso em 31 mai 2023.

GUASCH, S. *et al.* Cross - sectional study evaluating the association of haemophilia - related distress and clinically relevant outcomes. **Haemophilia**, 2023. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/hae.14741> Acesso em 25 abr 2023.

GUEDES, V. G. **Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: estudo transversal no interior do Estado de São Paulo (Brasil)**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/144323>. Acesso em: 10 jan 2022.

GUSMÃO, J. L.; MION JR, D. Adesão ao tratamento—conceitos. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 23-5, 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Decio_Mion2/publication/257426044_Adesao_ao_Tratamento_-_o_grande_desafio_da_hipertensao/links/57d1ef0808ae601b39a20daa/Adesao-ao-Tratamento-o-grande-desafio-da-hipertensao.pdf Acesso em 12 mar 2023.

HACKER, M. R.; GERAGHTY, S.; MANCO-JOHNSON, M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. **Haemophilia**, v. 7, n. 4, p. 392-396, 2001. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2001.00534.x?casa_token=Ov_c_BpOs3YAAAAA:z5a317PtfeUW6u3rQPfNpyg_WnpckSX4MbazriGV8iPBgmawD_hOPKbNAO61JYVoqR1IHQWCfsqo2oBKHQ. Acesso em: 23 set. 2022.

HASSAN, S. *et al.* Health and treatment outcomes of patients with hemophilia in the Netherlands, 1972–2019. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 19, n. 10, p. 2394-2406, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8518083/pdf/JTH-19-2394.pdf> Acesso em 16 fev. 2023.

HAY, C. R. M.; NISSEN, F.; PIPE, S. W. Mortality in congenital hemophilia A—a systematic literature review. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 19, p. 6-20, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15189> Acesso em 20 jan. 2023.

HERINGER, T. A. *et al.* Hemofilia A: aspectos clínicos e laboratoriais. **Mostra de iniciação científica ciências biológicas e da saúde**. Disponível em: <https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais->

2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/Ciencias%20Biologicas%20e%20da%20Saude/Mostra%20de%20Iniciacao%20Cientifica%20-%20TRABALHO%20COMPLETO/HEMOFILIA%20A%20ASPECTOS%20CL%C3%84NICOS%20E%20LABORATORIAIS.pdf. Acesso em: 27 out. 2022.

HILLIARD, P. *et al.* Hemophilia joint health score reliability study. **Haemophilia**, v. 12, n. 5, p. 518-525, 2006. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x> Acesso em: 10 abr 2023.

HOEFNAGELS, J. W. *et al.* A tailored intervention for illness acceptance improves adherence and quality of life in adults with haemophilia using prophylaxis. **Haemophilia**, v. 27, n. 4, p. e434-e440, 2021. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/hae.14320>. Acesso em: 23 set. 2022.

HOFFMAN, M; MONROE III, DOUGALD M. A cell-based model of hemostasis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 85, n. 06, p. 958-965, 2001. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1615947>. Acesso em: 28 out. 2022.

HOFFMAN, M. Remodeling the blood coagulation cascade. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 16, p. 17-20, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28>. Acesso em: 25 ago. 2022.

IORIO, A. *et al.* Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 6, p. 1256-1265, 2010. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153878362211408X>. Acesso em: 12 dez 2022.

KEMPTON, C. L. *et al.* Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: Patient - reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P - FiQ) study. **Haemophilia**, v. 24, n. 2, p. 261-270, 2018. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/hae.13377> Acesso em: 30 mar 2023

KIM, E. J.; KANG, K. H.; JU, J. H. CRISPR-Cas9: a promising tool for gene editing on induced pluripotent stem cells. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 42, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214730/pdf/kjim-2016-198.pdf> Acesso em 31 mai 2023

KONKLE, B. A. *et al.* Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. **Blood**, v. 134, p.

2060, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122143>
Acesso em 31 mai 2023

KRISHNAN, S. *et al.* Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. **Haemophilia**, v. 21, n. 1, p. 64-70, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1111/hae.12533> Acesso em 30 mar 2023

LEE MORTENSEN G.; STRAND A .M.; ALMEN L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: A qualitative review. **Haemophilia**, v. 24 n.6, p.862–72, 2018. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/hae.13621> Acesso em 15 abr 2023.

LINDVALL, K.; VON MACKENSEN, S.; BERNTORP, E. Quality of life in adult patients with haemophilia—a single centre experience from Sweden. **Haemophilia**, v. 18, n. 4, p. 527-531, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2012.02765.x>. Acesso em: 28 out. 2022.

LJUNG, R. *et al.* Inhibitors in Haemophilia A and B: Management of Bleeds, Inhibitor Eradication and Strategies for Difficult-to-Treat Patients. **European Journal of Haematology**, vol. 102, no. 2, 2019, pp. 111–122. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1111/ejh.13193> Acesso em: 20 fev. 2023.

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 and Health**, v. 18, n. 2, p. 185-200, 2003. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0887044031000098198?casa_token=hROmb0_NusEAAAAA:XmgtCjLU5GKVu2HKtUhO7GtdsZ0_tIVBYPUYAxbtlaenge7GC75oeFlbZkJpXjPg9U2tCx_AgDQ9Q63ZjA. Acesso em: 15 set. 2022.

LOCK, Janske *et al.* Adherence to treatment in a Western European paediatric population with haemophilia: reliability and validity of the VERITAS-Pro scale. **Haemophilia**, v. 20, n. 5, p. 616-623, 2014. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12463?casa_token=JjWJQNTwnIMAAAAA:Sm_Q6VyKiQyQY_ETONB79yliz-iSo_FfyVuRGgOFUQFiOaQFGs7HCZhFcxBBmdpMYiioJywts18L2M0PWA. Acesso em: 23 nov. 2022.

MALDANER, C. R. *et al.* Fatores que influenciam a adesão ao tratamento na doença crônica: o doente em terapia hemodialítica. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 29, n. 4, p. 647-647, 2008. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br//rgenf/article/view/7638> Acesso em 31 mai 2023.

MANCO-JOHNSON, M. J. *et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 6, p. 535-544, 2007. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067659> Acesso em 10 mar 2023.

MANNULLY, S.; RAMYA, L.; PULICHERLA, K. Perspectives on progressive strategies and recent trends in the production of recombinant human factor VIII. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 119, p. 496-504, 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813018318798?casa_token=2fJASLE8GAAAAAAA:9EEBziFPYixy8bQcRnjdT2_cc5VBckctGZjYVBekiQJbQBvbRkbaZZ2OH46cXTB9AmzZnLNmeqRj. Acesso em: 28 out. 2022.

MCLAUGHLIN, J. M. *et al.* Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 15, p. 1-9, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12955-017-0643-7>. Acesso em: 15 ago. 2022.

MEEKS, S. L.; BATSULI, G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. **Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book**, v. 2016, n. 1, p. 657-662, 2016. Disponível em: <https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/657/20988/Hemophilia-and-inhibitors-current-treatment>. Acesso em: 20 set. 2022.

MIESBACH, W.; KALNINS, W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. **Haemophilia**, v. 22, n. 5, p. e367-e374, 2016. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.13003?casa_token=76eZEfTqnhYAAAAA:xobgAwba6XnrkkeLWgWRzZ3iLW3dCIFVNHKjJPSVgwLDHIKt-sB1TyPywA_aL8QR8fyZCgp0duD9U7jJQ. Acesso em: 11 nov. 2022.

MIESBACH, W. *et al.* Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 131, n. 9, p. 1022-1031, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804419> Acesso em 31 mai 2023

MINAYO, M.C.S.; HARTZ, Z.M.A.; BUSS, P.M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.5, n.1, p.7-18, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000100002> Acesso em: 20 mar 2023.

MOERLOOSE, P. *et al.* A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. **Haemophilia**, v. 14, n. 5, p. 931-938, 2008. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2008.01843.x?casa_token=360EwHUoszUAAAAA:D7BbFdz0-

r011N1gsv_gref0tlbpl08-
XVpdvonfGI4MY9ZVmAdUK8njLG9jW3shx73itueoPoiLgtHdig. Acesso em: 25
set. 2022.

MONTORO-RONSANO, J. B. *et al.* Hospital pharmacy initiatives for improving the management of patients with congenital coagulopathies. **Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial de Expresion Cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria**, v. 46, n. 3, p. 109-115, 2022. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/36183203>. Acesso em: 13 nov. 2022.

MORENO, M. M.; CUESTA-BARRIUSO, R. A history of prophylaxis in haemophilia. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 30, n. 2, p. 55-57, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000783> Acesso em 31 mai 2023.

NASCIMENTO, E. S. *et al.* Avaliação do perfil clínico-terapêutico e da resposta à profilaxia dos portadores de hemofilia A e B em um centro de referência no Ceará. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-6, 2022. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/4607> Acesso em 31 mai 2023.

NATHWANI, A. C. *et al.* GO-8: preliminary results of a phase I/II dose escalation trial of gene therapy for haemophilia a using a novel human factor VIII variant. **Blood**, v. 132, p. 489, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-118256> Acesso em 31 mai 2023

NATHWANI, A. C. *et al.* Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 25, p. 2357-2365, 2011. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1108046> Acesso em 31 mai 2023

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, 1992. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00546.x>. Acesso em: 29 jul. 2022.

OHMORI, T. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives. **International Journal of Hematology**, v. 111, n. 1, p. 31-41, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00546.x>. Acesso em: 27 jul. 2022.

OIGMAN, W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 30-4, 2006. Disponível em: departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/08-metodos-de-avaliacao.pdf Acesso em 31 mai 2023.

OLADAPO, A. O. *et al.* Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. **Haemophilia**, v. 21, n. 5, p. e344-e358, 2015. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12759?casa_token=X9PB T9MJ7ygAAAAA:vFOQ0WIYbX5HXwRVIX4J6WofpsLTlauukl3tRYrbjscX2iux Sblygs5yGLliJlG5aTk_01bUKGu0h0zMw. Acesso em: 23 set. 2022.

OLDENBURG, J.; DOLAN, G.; LEMM, G. Haemophilia care then, now and in the future. **Haemophilia**, v. 15, p. 2-7, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01946.x>. Acesso em: 20 fev 2023.

OOMEN, I. *et al.* Determinants of successful immune tolerance induction in hemophilia A: systematic review and meta-analysis. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, p. 20, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986104/pdf/main.pdf> Acesso em: 30 mar 2023.

OSTERBERG, Lars; BLASCHKE, Terrence. Adherence to medication. **New England journal of medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra050100> Acesso em 31 ma 2023.

PACHECO, C. R. da S. *et al.* Infusão endovenosa domiciliar: tecnologias educativas para o cuidado à pessoa com hemofilia. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 35, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/DVJZqLDHXDR8NMvqmrWcrRz/> Acesso em 10 abr 2023.

PASCA, S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. **Journal of Blood Medicine**, p. 191-199, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JBM.S242219>. Acesso em: 13 dez. 2022.

PASI, K. J. *et al.* Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 1, p. 29-40, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908490> Acesso em 31 mai 2023

PEYVANDI, F.; GARAGIOLA, I.; ABBATTISTA, M. Fitusiran in haemophilia: a breakthrough drug with many unknowns. **The Lancet**, 2023. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00514-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00514-7/fulltext). Acesso em: 17 abr. 2023.

PEYVANDI, F.; GARAGIOLA, I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia. **Haemophilia**, v. 25, n. 5, p. 738-746, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hae.13816> Acesso em 31 mai 2023.

PEYVANDI, F.; GARAGIOLA, I.; YOUNG, G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. **The Lancet**, v. 388,

n. 10040, p. 187-197, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01123-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01123-X/fulltext). Acesso em: 10 fev. 2023.

PEREIRA, E. F.; TEIXEIRA, C. S.; SANTOS, A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. **Revista brasileira de educação física e esporte**, v. 26, p. 241-250, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1807-55092012000200007>. Acesso em 10 abr 2023.

PEZESHKPOOR, B.; OLDENBURG, J.; PAVLOVA, A. Insights into the Molecular Genetic of Hemophilia A and Hemophilia B: The Relevance of Genetic Testing in Routine Clinical Practice. **Hämostaseologie**, v. 42, n. 06, p. 390-399, 2022. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1945-9429>. Acesso em: 23 nov. 2022.

PRIETO-MERINO, D. *et al.* Estimating proportion of days covered (PDC) using real-world online medicine suppliers' datasets. **Journal of pharmaceutical policy and practice**, v. 14, p. 1-14, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40545-021-00385-w> Acesso em 25 abr 2023.

POONNOOSE, P. M. *et al.* Psychometric analysis of the functional independence score in haemophilia (FISH). **Haemophilia**, v. 13, n. 5, p. 620-626, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01508.x> Acesso em 10 abr 2023.

PROTTY, M B. *et al.* The role of procoagulant phospholipids on the surface of circulating blood cells in thrombosis and haemostasis. **Open Biology**, v. 12, n. 4, p. 13, 2022. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsob.210318>. Acesso em: 21 nov. 2022.

RAMBOD, M. *et al.* Health-related quality of life and psychological aspects of adults with hemophilia in Iran. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 7, p. 1073-1081, 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029618758954> Acesso em 10 abr 2023.

RATTO, N. *et al.* Patient-specific modelling of blood coagulation. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 83, p. 1-31, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7998098/> Acesso em 31 mai 2023.

RECKER, R. R.; GALLAGHER, R.; MACCOSBE, P. E. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. **Mayo Clinic Proceedings**. vol. 80, no. 7, p. 856–861, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.4065/80.7.856> Acesso em 20 mar 2023.

REMOR, E. *et al.* Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia - QoL'. **Haemophilia**, v. 11, n.

6, p. 603-610, 2005. Disponível em: <https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1365-2516.2005.01144.x> Acesso em 30 mar 2023.

RODRIGUES, E. S. *et al.* Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvr.2012.101.218233> Acesso em 20 mar 2023.

RODRÍGUEZ-MERCHÁN, E. C.; DE PABLO-MORENO, J. A.; LIRAS, A. Gene therapy in hemophilia: recent advances. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7647, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7647>. Acesso em: 22 ago. 2022.

ROTA, M. *et al.* Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 28, n. 8, p. 627-637, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/fulltext/2017/12000/Meta_analysis_on_incidence_of_inhibitors_in.7.aspx?casa_token=bcKtAlFlehcAAAAA:6_ur60rPf9pOVtH4WWmOvnnfSa1kgeWYkpFef4BjzjEW9QzwQ-2Kp4THc4M1YbiFuMalzA9czNjBfUvF-lpDZ2bIPTQ6. Acesso em: 17 set. 2022.

SAGNIER, S. *et al.* Intracranial hemorrhage in three haemophilic adults: A severe complication of hemophilia. **Revue neurologique**, v. 171, n. 4, p. 367-372, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.10.017> Acesso em 15 dez 2022.

SAINI, S. D. *et al.* Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. **The American Journal of Managed Care**, vol. 15, no. 6, p. E22–E33, 2009. Disponível em: https://www.ajmc.com/view/ajmc_09junsaini_xclusiv_e22to33 Acesso em 20 mar 2023.

ŠALEK, S. Z. *et al.* Beyond stopping the bleed: short-term episodic prophylaxis with recombinant activated factor FVII in haemophilia patients with inhibitors. **Blood Transfusion**, v. 15, n. 1, p. 77, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5269432/pdf/blt-15-077.pdf>. Acesso em: 14 set. 2022.

SANTAGOSTINO, E. *et al.* Chapter 2: Comprehensive Care of Hemophilia. **Haemophilia**. Montreal, p. 19-34. jan. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14046>. Acesso em: 20 mar 2023.

SANTOS, B. M. P. **Controle do uso de fatores pró-coagulantes em pacientes com hemofilia seguidos no ambulatório da Fundação Hemocentro de Brasília**. 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17155/tde-12112019-095514/en.php>. Acesso em: 18 nov. 2022.

SAXENA, K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. **Journal of blood medicine**, p. 49-56, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/JBM.S43734> Acesso em 31 mai 2023.

SCHRIJVERS, L. H. *et al.* Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. **Haemophilia**. v. 19, n. 3, p. 355–361, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hae.12079> Acesso em 20 jan 2023.

SCHRIJVERS, L. H. **Exploring self-management and adherence in haemophilia**. 2015. Tese de Doutorado. Utrecht University. Disponível em: <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/319405>. Acesso em: 04 set. 2022.

SCHRIJVERS, L. H. *et al.* Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. **British Journal of Haematology**, v. 174, n. 3, p. 454-460, 2016a. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14072>. Acesso em: 17 out. 2022.

SCHRIJVERS, L. H. *et al.* Defining adherence to prophylaxis in haemophilia. **Haemophilia**, v. 22, n. 4, p. e311-e314, 2016b. Disponível em: <https://doi.org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1111/hae.12935> Acesso em 25 abr 2023.

SHARIPO A.; MITCHELL I.; NASR S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. v. 16, n. 12, p. 2362-2374, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1111/jth.14296>. Acesso em: 19 nov. 2022.

SHAPIRO, A. D. *et al.* First-in-human phase 1/2 clinical trial of SIG-001, an innovative shielded cell therapy platform, for hemophilia A. , v. 136, p. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141381> Acesso em 31 mai 2023

SHIBATA, M. *et al.* Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. **Haemophilia**, v. 9, n. 3, p. 269-271, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2516.2003.00772.x>. Acesso em: 20 fev. 2023.

SHIMA, M. *et al.* Factor VIII–mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 21, p. 2044-2053, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511769>. Acesso em: 24 out. 2022.

SILVA, L. G. C. S.; MOREIRA, I. A. V.; MOREIRA, B. HemoCheck: um aplicativo para pacientes com Hemofilia. **Research, Society and**

Development, v. 10, n. 3, p. 12, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13633/12186>. Acesso em: 30 mar 2023.

SILVA, T. P. S. **Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na fundação HEMOMINAS– Minas Gerais, Brasil**. 2015. Tese de Doutorado. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/12287/Dissertacao_%20EPI_TassilaPatriciaSalomonSilva.pdf;jsessionid=DF686FDC616A30B2028E0ECBC6378996?sequence=2 Acesso em 20 mar 2023.

SRIVASTAVA, A. *et al.* WFH guidelines for the management of hemophilia. **Haemophilia**, v. 26, p. 1-158, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14046>. Acesso em: 18 jan. 2023.

SUN, H. *et al.* Patient powered prophylaxis: a 12-month study of individualized prophylaxis in adults with severe haemophilia A. **Haemophilia**, v. 23, n. 6, p. 877-883, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13319>. Acesso em: 20 mar 2023.

TEITEL, J.; SHOLZBERG, M.; IORIO, A. Extended half-life factor VIII concentrates in adults with hemophilia A: comparative pharmacokinetics of two products. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 2, p. 349-355, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7938611/pdf/RTH2-5-349.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2022.

TEMTEM, A. M. A. **Fatores de longa duração na hemofilia**. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/35216/1/AnaMATemtem.pdf> Acesso em 20 mar 2023.

TORRES-ORTUÑO, A. *et al.* The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. **Vox Sanguinis**, v. 113, n. 6, p. 577-583, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.12669> Acesso em 10 abr 2023

TORRES-ORTUÑO, A. Adherence to prophylactic treatment. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v. 30, n. **Haemophilia and Other Congenital Coagulopathies**, p. S19-S21, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Fulltext/2019/09001/Adherence_to_prophylactic_treatment.6.aspx Acesso em 31 ma 2023.

TORRES-ORTUÑO, A. *et al.* Haemo-adhaesione: a new measure of adherence for adolescent and adult patients with haemophilia. **Patient preference and adherence**, p. 455-465, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/PPA.S233601>. Acesso em: 14 jan. 2023.

VALENTINO, L. A. *et al.* US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. **Haemophilia**, v. 21, n. 5, p. 559-567, 2015. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12730?casa_token=inCs36vNpYIAAAAA:Kmp5HRVrRmTIGroZukqibjACw_8fsEBeNGJ3O-y7y0c3vip8NzAw1BYcFdUfz-5exNifHL_CynqKmXX6jQ. Acesso em: 20 fev. 2023.

VAN GENDEREN, F. R. *et al.* Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. **Haemophilia**, v. 10, n. 5, p. 565-571, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.01016.x> Acesso em 10 abr 2023.

VON MACKENSEN, S.; BULLINGER, M.; HAEMO-QOL GROUP. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). **Haemophilia**, v. 10, p. 17-25, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1355-0691.2004.00875.x> Acesso em 10 abr 2023.

WAHEED, Y. *et al.* Hepatitis C virus in Pakistan: a systematic review of prevalence, genotypes and risk factors. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 45, p. 5647-5653, 2009. ISSN 1007-9327. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789216/> Acesso em: 15 fev 2023.

WALSH, M. C. *et al.* Effect of mild hemophilia a on quality of life using the SF-36. **Blood**, v. 108, n. 11, p. 2, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118469765?via%3Dihub>. Acesso em: 08 out. 2022.

VARAKLIOTI, A. *et al.* Health-related quality of life and association with arthropathy in Greek patients with hemophilia. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 5, p. 815-821, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6714871/pdf/10.1177_1076029617733041.pdf Acesso em 25 abr 2023.

WARE JR, J. E.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. **Medical care**, p. 473-483, 1992. Disponível em: http://www.espalibrary.eu/media/filer_public/f5/31/f531ce0b-0584-476b-b46a-abe3df14d0ec/ware-mc1992.pdf Acesso em: 13 ago. 2022.

WFH. **Report on the Annual Global Survey 2021**. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia, 2022. Disponível em: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>. Acesso em: 13 out. 2022.

WHO. WHOQOL: measuring quality of life. **World Health Organization Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse**, 1997.

WITKOP M. L. *et al.* Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. **Haemophilia** 2016; 22(4): 245–250. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12951> Acesso em 20 abr 2023.

WONG, T.; RECHT, M. Current options and new developments in the treatment of haemophilia. **Drugs**, v. 71, p. 305-320, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/11585340-000000000-00000>. Acesso em: 20 fev. 2023.

YOUNG, N. L. *et al.* Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes–Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). **Haemophilia**, v. 10, p. 34-43, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1355-0691.2004.00877.x> Acesso em 20 mar 2023.

ZAPOTOCKA, E. *et al.* First experience of a hemophilia monitoring platform: florio HAEMO. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, n. 2, p. e12685, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rth2.12685>. Acesso em: 30 mar 2023.

ZDZIARSKA, J. *et al.* Adherence to prophylactic treatment in adult patients with severe hemophilia in Poland. **Polish Archives of Internal Medicine**, p. 16280-16280, 2022. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/35925049>. Acesso em: 15 nov. 2022.

**APÊNDICE 1 - INSTRUMENTO PARA COLETA DOS DADOS
SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICO E DE TRATAMENTO DOS PACIENTES
QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO: _____ DATA DA COLETA: _____

PARTICIPANTE: () responsável pelo paciente () paciente

**DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES E, SE MENOR DE IDADE, DOS
RESPONSÁVEIS:**

PACIENTE:

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____ SEXO: () M () F

NOME DO RESPONSÁVEL (se menor de idade) _____

TELEFONE: _____ MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA: _____

COR AUTODECLARADA: () branca () negra () parda () indígena () outra

SITUAÇÃO CONJUGAL: () solteiro () casado () separado/divorciado () viúvo () união
estável () outro: _____ () Não se Aplica

ESCOLARIDADE*:

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| () pós-graduação | () superior completo | () superior incompleto |
| () ensino médio completo | () ensino médio incompleto | () fundamental completo |
| () fundamental incompleto | () nenhuma | |

***SE PACIENTE MENOR DE IDADE, FREQUENTA:**

() creche () pré-escola: ano escolar _____ () nenhuma opção

OCUPAÇÕES:

- | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| () Estudante | () Contratado por CLT | () Funcionário Público |
| () Trabalhador autônomo | () aposentado por tempo de serviço | () outra: _____ |
| () aposentado por invalidez | () Desempregado | |

RESPONSÁVEL PELO TRATAMENTO:

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____ SEXO: () M () F

TELEFONE: _____ MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA: _____

COR AUTODECLARADA: () branca () negra () parda () indígena () outra

SITUAÇÃO CONJUGAL: () solteiro () casado () separado/divorciado () viúvo () união
estável () outro: _____

ESCOLARIDADE*:

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| () pós-graduação | () superior completo | () superior incompleto |
| () ensino médio completo | () ensino médio incompleto | () fundamental completo |
| () fundamental incompleto | () nenhuma | |

OCUPAÇÕES:

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| () Estudante | () Contratado por CLT | () Funcionário Público |
| () Trabalhador autônomo | () aposentado por tempo de serviço | () outra: _____ |

aposentado por invalidez Desempregado

PARENTESCO COM O PACIENTE:

pai/mãe avô/avó irmão/irmã
 esposa outro: _____ sem parentesco

VOCÊ É O RESPONSÁVEL PELA INFUSÃO DO FATOR: Sim Não

SE SIM, RECEBEU TREINAMENTO DE INFUSÃO NO HEMOCENTRO? Sim Não

DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTE

PESO ATUAL: _____ DIAGNÓSTICO: Hemofilia A Hemofilia B

GRAVIDADE DA HEMOFILIA: grave moderada

O PACIENTE APRESENTA ARTICULAÇÕES-ALVO: sim não (*vide prontuário*)

SE APRESENTA ARTICULAÇÕES COMPROMETIDAS, QUAIS SÃO?

cotovelo direito cotovelo esquerdo ombro direito ombro esquerdo
 quadril direito quadril esquerdo joelho direito joelho esquerdo
 tornozelo direito tornozelo esquerdo

EXISTE ARTROPATIA DECLARADA EM PRONTUÁRIO? sim não

SOROLOGIA POSITIVA PARA HIV? sim não

SOROLOGIA POSITIVA PARA HCV? sim não

SOROLOGIA POSITIVA PARA HBV? sim não

O PACIENTE APRESENTA COMORBIDADES? Não Sim:

Diabetes tipo 1 Hipercolesterolemia Cardiopatias
 Diabetes tipo 2 Artrite Reumatóide Doença renal crônica
 Hipertensão arterial Lupus Bronquite/Asma/ DPOC
 Obesidade Hipotireoidismo Hipertireoidismo

O PACIENTE PRATICA ALGUMA ATIVIDADE FÍSICA ? Não Sim:

QUAL ATIVIDADE: Musculação Caminhada Natação _____

QUAL FREQUENCIA: _____

HÁ QUANTO TEMPO: _____

NOS ÚLTIMOS 12 MESES, HOUE:

1). HEMARTROSES? não sim. Quantas? _____

Quais articulações envolvidas:

2). INTERCORRÊNCIA CLÍNICA GRAVE? sim não.

EM CASO AFIRMATIVO, QUAL TIPO:

Hemorragia do SNC Traumatismo (craniano, torácico, abdominal ou politrauma)
 Cirurgia Procedimento ortopédico (artrocentese ou sinoviortese)
 Hemorragia digestiva Outra.Qual? _____

DATA DO ÚLTIMO INIBIDOR COLETADO: _____

PRESENÇA DE INIBIDOR (ATUAL): () SIM () NÃO

SE SIM, QUAL VALOR: _____UB. () ALTO TÍTULO () BAIXO TÍTULO

EXISTEM OUTRAS PESSOAS NA FAMÍLIA COM HEMOFILIA?

() Sim () Não () Não sabe. SE SIM: QUANTAS? _____ PESSOAS.

QUEM? () tio () primo () sobrinho () avô () _____

SE EXISTEM FAMILIARES COM HEMOFILIA, ALGUM REALIZA PROFILAXIA?

() sim () não () não sabe

DADOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO

O PACIENTE É O RESPONSÁVEL PELAS INFUSÕES DE FATOR? () sim () não

SE NÃO, QUAL MOTIVO:

() Desinteresse em aprender () medo () por ter alguém que faça
() por realizar no hemocentro () outro: _____

SE NÃO É O PACIENTE, QUEM FAZ AS INFUSÕES?

() parente _____ () posto de saúde () hospital
() próprio hemocentro () outro: _____ () vizinho

INÍCIO DA PROFILAXIA (ANO): _____

DOSE DE FATOR PRESCRITA NA PROFILAXIA ATUAL: _____

FREQUENCIA DAS DOSES POR SEMANA: () 1 () 2 () 3 () _____

HOUVE MUDANÇA NO ESQUEMA DA PROFILAXIA NOS ÚLTIMOS 12 MESES?

() Não () Sim: _____

O PACIENTE POSSUI DIÁRIO DE INFUSÕES DA PROFILAXIA? () sim () não

TIPO DA PROFILAXIA INSTITUÍDA:

() PRIMÁRIA () SECUNDÁRIA () LONGA () CURTA () TERCIÁRIA

TIPO DE MEDICAMENTO PRO-COAGULANTE UTILIZADO:

() FVIII PLASMÁTICO () FIX () FVIII RECOMBINANTE () CCPA () FVII

JÁ REALIZOU IMUNOTOLERÂNCIA? () Não () Sim

SE SIM, HOUVE: () SUCESSO TOTAL () SUCESSO PARCIAL () FALHA

PARA AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO EM 2021

DISPENSAÇÕES DA PROFILAXIA PELA FARMÁCIA DO HEMOCE EM 2021:

Mês avaliado	Data da Prescrição	Dose total prescrita (em UI)	Data da dispensação	Dose total dispensada (em UI)
JANEIRO				
FEVEREIRO				
MARÇO				
ABRIL				
MAIO				
JUNHO				
JULHO				
AGOSTO				
SETEMBRO				
OUTUBRO				
NOVEMBRO				
DEZEMBRO				

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE - PARA PACIENTES COM 18 ANOS OU MAIS

Você está sendo convidado como voluntário para participar da pesquisa **HEMOFILIAS: AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, LABORATORIAL E DO TRATAMENTO**". Neste trabalho, pretendemos avaliar o perfil clínico, laboratorial e da resposta ao tratamento dos pacientes com hemofilia atendidos no hemocentro de Fortaleza – Ceará, no período de 2016 a 2021. O objetivo do estudo é de se traçar um perfil dos hemofílicos da referida unidade, assim como determinar a taxa de adesão ao tratamento bem como avaliar a qualidade de vida dos hemofílicos. Essas informações vão contribuir para implementações de medidas que possam favorecer ainda mais a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: em uma de suas visitas de rotina ao hemocentro, uma das pesquisadoras fará os devidos esclarecimentos em relação ao questionário e, em seguida, você será deixado à vontade em uma das salas do hemocentro para responder ao questionário sobre profilaxia e qualidade de vida; se você permitir, seus dados clínicos e as informações em relação ao consumo de fator de coagulação nos últimos meses serão obtidos do seu prontuário.

Os métodos usados nessa pesquisa apresentam risco mínimo para o participante, ou seja, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como ler, conversar etc. Entretanto o preenchimento desse questionário poderá causar cansaço, desconforto pelo tempo gasto ou pela lembrança de alguma situação desgastante já vivida. Para diminuir esses riscos, será garantido a você um local tranquilo, onde poderá responder às perguntas, assim também como interromper o preenchimento, se achar necessário, e recomeçar quando quiser. Não é previsto que você tenha nenhuma despesa ao participar dessa pesquisa, como transporte ou alimentação, pois aproveitaremos suas vindas ao hemocentro para a realização do trabalho e, no total, é estimado que a entrevista e o preenchimento do questionário durem apenas de 15 a 20 minutos.

Para participar desta pesquisa, você deverá assinar esse termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelas pesquisadoras que irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação.

Este estudo trará mais informações sobre o perfil clínico, laboratorial e do tratamento dos pacientes hemofílicos A e B em tratamento profilático com fator de coagulação atendidos no Hemocentro de Fortaleza, contribuindo com a verificação da taxa de adesão, identificação de inibidores e realização do protocolo de imunotolerância, prevalência de reações adversas aos medicamentos pró-coagulantes, *status* social e a qualidade de vida. Em suma o estudo se torna relevante pois evidenciará o perfil dos hemofílicos

contribuindo com a implementação de medidas que possam auxiliar com a qualidade de vida e com a adesão à terapia.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pela pesquisadora responsável, e a outra será entregue a você.

Eu, _____,
portador do documento de identidade _____, fui informado dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e poderei modificar a decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar dessa pesquisa, que recebi o termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa - HEMOCE
Av. José Bastos, 3390 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE – CEP: 60.431-086
Telefone: (85) 3101.2293 / E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

Pesquisadora responsável: Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes
Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE
Telefone: (85) 3366-8264/ E-mail: romeliagoncalves@gmail.com

APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE - PARA OS RESPONSÁVEIS DOS PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS

Você e o menor _____
sob sua responsabilidade estão sendo convidados como voluntários a participarem da pesquisa **“HEMOFILIA: AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E DO TRATAMENTO”**. Neste trabalho, pretendemos avaliar o perfil clínico, laboratorial e da resposta ao tratamento dos pacientes com hemofilia atendidos no hemocentro de Fortaleza – Ceará, no período de 2016 a 2021. O objetivo do estudo é de se traçar um perfil dos hemofílicos da referida unidade, assim como determinar a taxa de adesão ao tratamento bem como avaliar a qualidade de vida dos hemofílicos. Essas informações vão contribuir para implementações de medidas que possam favorecer ainda mais a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: em uma de suas visitas de rotina ao hemocentro, uma das pesquisadoras fará os devidos esclarecimentos em relação ao questionário e, em seguida, você será deixado à vontade em uma das salas do hemocentro para responder ao questionário sobre adesão à profilaxia e qualidade de vida do paciente a qual você é responsável; se você permitir, os dados clínicos e o consumo de fator de coagulação nos últimos meses serão obtidos do prontuário do paciente.

Os métodos usados nessa pesquisa apresentam risco mínimo para o participante, ou seja, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como ler, conversar etc. Entretanto o preenchimento desse questionário poderá causar cansaço, desconforto pelo tempo gasto ou pela lembrança de alguma situação desgastante já vivida. Para diminuir esses riscos, será garantido a você um local tranquilo, onde poderá responder às perguntas, assim também como interromper o preenchimento, se achar necessário, e recomeçar quando quiser. Não é previsto que você tenha nenhuma despesa ao participar dessa pesquisa, como transporte ou alimentação, pois aproveitaremos suas vindas ao hemocentro para a realização do trabalho e, no total, é estimado que a entrevista e o preenchimento do questionário durem apenas de 15 a 20 minutos.

Para participar desta pesquisa, você deverá assinar esse termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelas pesquisadoras que irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação.

Este estudo trará mais informações sobre o perfil clínico, laboratorial e do tratamento dos pacientes hemofílicos A e B em tratamento profilático com fator de coagulação atendidos no Hemocentro de Fortaleza, contribuindo com a verificação da taxa de adesão, identificação de inibidores e realização do protocolo de imunotolerância, prevalência de reações adversas aos medicamentos pró-coagulantes, *status* social e a qualidade de vida. Em suma o estudo se torna relevante pois evidenciará o perfil dos hemofílicos

contribuindo com a implementação de medidas que possam auxiliar com a qualidade de vida e com a adesão à terapia.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pela pesquisadora responsável, e a outra será entregue a você.

Eu, _____,
portador(a) _____ do _____ documento _____ de
identidade _____, responsável pelo menor
_____, fui
informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão do menor sob minha responsabilidade de participar, se assim o desejar. Declaro que concordo em participar dessa pesquisa, que recebi o termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza _____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa - HEMOCE
Av. José Bastos, 3390 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE – CEP: 60.431-086
Telefone: (85) 3101.2293 / E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

Pesquisadora responsável: Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes
Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE
Telefone: (85) 3366-8264/ E-mail: romeliagoncalves@gmail.com

APÊNDICE 4 – TABELAS COM DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES POR DOMÍNIO DO VERITAS-PRO

Tabela 11. Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para os itens do Domínio Rotina do Questionário VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Min – Máx
Eu faço as infusões da profilaxia nos dias programados.	1,6 (0,8)	1 (1)	1 – 4
Eu faço as infusões de fator o número de vezes recomendado por semana.	1,4 (0,7)	1 (1)	1 – 3
Eu faço as infusões da profilaxia pela manhã, como recomendado.	2,3 (1,3)	3 (3)	1 – 5
Eu faço as infusões de acordo com a programação fornecida pelo centro de tratamento.	1,5 (0,9)	1 (1)	1 – 5
Domínio Rotina	7,3 (2,6)	7 (3)	4 – 15

Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para todas as afirmativas, possui a menor pontuação, um ponto; e a resposta “nunca”, possui a maior pontuação, cinco pontos. DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo

Tabela 12. Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para os itens do Domínio Dosagem do Questionário VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Min – Máx
Eu uso nas infusões a dose recomendada pelo médico.	1,1 (0,4)	1 (0)	1 – 3
Eu aplico uma dose menor do que a prescrita.	1,1 (0,5)	1 (0)	1 – 4
Eu aumento ou diminuo a dose sem telefonar para o centro de tratamento.	1,5 (0,9)	1 (0)	1 – 4
Eu uso o número correto de frascos de fator para a dose total recomendada para mim.	1,1 (0,2)	1 (1)	1 – 2
Domínio Dosagem	4,8 (1,5)	4 (1)	4 – 11

Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para as afirmativas 1 e 4 possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, para as afirmativas 2 e 3, é a que possui a menor pontuação. DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo

Tabela 13. Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para os itens do Domínio Planejamento do Questionário VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Min – Máx
Eu planejo com antecedência. Então, eu tenho fator suficiente em casa.	1,5 (0,8)	1 (1)	1 – 4
Eu acompanho de perto o quanto de fator e suprimentos (seringas, agulhas e curativos)	1,2 (0,6)	1 (0)	1 – 5
Eu fico sem fator e sem suprimentos antes de pedir mais.	1,5 (0,7)	1 (1)	1 – 5
Eu tenho um sistema para manter o controle da quantidade de fator e suprimentos em casa.	4,4 (1,4)	5 (0)	1 – 5
Domínio Planejamento	8,6 (2,3)	8 (2)	4 – 16

Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para as afirmativas 1, 3 e 4, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, para a afirmativa 2, é a que possui a menor pontuação. DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo

Tabela 14. Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para os itens do Domínio Lembrança do Questionário VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Min – Máx
Eu me esqueço de fazer as infusões da profilaxia.	1,7 (0,9)	1 (0,75)	1 – 4
Lembrar de fazer a profilaxia é difícil.	1,3 (0,7)	1 (0)	1 – 4
Eu me lembro de fazer a infusão conforme o esquema prescrito pelo centro de tratamento.	1,2 (0,5)	1 (0)	1 – 4
Eu perco infusões recomendadas porque me esqueço delas.	1,3 (0,6)	1 (0)	1 – 3
Domínio Lembrança	5,5 (2,1)	4 (2)	4 – 13

Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para a afirmativa 2, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, para as afirmativas 1, 3 e 4, é a que possui a menor pontuação. DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo.

Tabela 15. Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para os itens do Domínio Omissão do Questionário VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Min – Máx
Eu deixo de aplicar doses da profilaxia.	1,4 (0,8)	1 (1)	1 – 5
Eu escolho fazer as infusões com menos frequência que o prescrito.	1,3 (0,8)	1 (0)	1 – 5
Se for inconveniente, eu deixo de fazer a infusão naquele dia.	2,0 (1,1)	2 (2)	1 – 5
Eu perco doses recomendadas porque eu deixo de aplicá-las.	1,1 (0,3)	1 (0)	1 – 4
Domínio Omissão	5,8 (2,3)	5 (3)	4 – 16

Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “nunca”, para todas as afirmativas, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “sempre”, é a que possui a maior pontuação. DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo.

Tabela 16. Distribuição dos valores de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, valores máximo e mínimo para os itens do Domínio Comunicação do Questionário VERITAS-Pro

Indicadores	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Min – Máx
Eu telefono para o centro de tratamento quando eu tenho dúvidas sobre a hemofilia ou sobre o tratamento.	3,0 (1,7)	3 (4)	1 – 5
Eu telefono para o centro de tratamento quando tenho problemas de saúde relacionados à hemofilia ou quando ocorrem alterações.	2,5 (1,6)	1,5 (3)	1 – 5
Eu mesmo tomo as decisões sobre o tratamento em vez de telefonar para o centro de tratamento.	1,7 (1,2)	1 (1)	1 – 5
Eu telefono para o centro de tratamento antes de intervenções médicas como extrações dentárias, colonoscopias, consultas de emergência ou internações hospitalares.	1,8 (1,4)	1 (1)	1 – 5
Domínio Comunicação	8,9 (4,6)	8 (8)	4 – 20

Fonte: Autoria própria. Legenda: Quanto menor a pontuação, mais adesão ao tratamento tem o paciente. Nesse domínio, a resposta “sempre”, para as afirmativas 1, 3 e 4, possui a menor pontuação, um ponto; já a resposta “nunca”, é a que possui a menor pontuação na afirmativa 2. DP = Desvio Padrão; IIQ = Intervalo Interquartil; Min = Mínimo; Máx = Máximo

APÊNDICE 5 – TABELAS COM DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES POR DOMÍNIO DO SF-36

Tabela 19. Distribuição dos valores para o Domínio 1: Estado Geral de Saúde do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Em geral você diria que sua saúde é	3,8	0,9	3,4	1	2	5
Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	2,1	1,0	2	1	1	5
Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	3,4	1,4	4	2,8	1	5
Eu acho que a minha saúde vai piorar	3,5	1,4	3	2,8	1	5
Minha saúde é excelente	3,7	1,3	4	2	1	5

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 20. Distribuição dos valores para o Domínio 2: Aspectos Sociais do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?	4,0	1,1	4	2	1	5
Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?	3,8	1,1	4	2	1	5

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 21. Distribuição dos valores para o Domínio 3: Saúde Mental do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	4,3	1,4	5	2	1	6
Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	5,2	1,2	6	1	1	6
Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	4,3	1,3	5	1,8	1	6
Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	5,0	1,1	5	1,8	1	6

Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz? 4,5 1,1 5 1 1 6

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 22. Distribuição dos valores para o Domínio 4: Vitalidade do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	4,6	1,2	5	1	2	6
Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	4,5	1,1	5	1	2	6
Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	4,7	1,3	5	2	1	6
Quanto tempo você tem se sentido cansado?	4,3	1,3	5	1	1	6

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 23. Distribuição dos valores para o Domínio 5: Dor do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?	4,1	1,5	4,2	2,9	1	6
Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?	3,8	1,3	4	2	1	6

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 24. Distribuição dos valores para o Domínio 6: Capacidade Funcional do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1,8	0,8	2	1,8	1	3
Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	2,5	0,7	3	1	1	3
Levantar ou carregar mantimentos	2,6	0,6	3	1	1	3
Subir vários lances de escada	2,1	0,9	2	2	1	3

Subir um lance de escada	2,5	0,7	3	1	1	3
Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	2,1	0,9	2	2	1	3
Andar mais de 1 quilômetro	2,2	0,9	3	2	1	3
Andar vários quarteirões	2,2	0,9	3	2	1	3
Andar um quarteirão	2,6	0,6	3	1	1	3
Tomar banho ou vestir-se	2,8	0,5	3	0	1	3

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 25. Distribuição dos valores para o Domínio 7: Aspectos Físicos do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1,7	0,4	2	0,8	1	2
Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1,6	0,5	2	1	1	2
Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1,6	0,5	2	1	1	2
Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1,6	0,5	2	1	1	2

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

Tabela 26. Distribuição dos valores para o Domínio 8: Aspectos Emocionais do *Short Form-36*

Indicadores	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil	Mínimo	Máximo
Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1,7	0,5	2	1	1	2
Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1,7	0,5	2	1	1	2
Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1,7	0,4	2	1	1	2

Fonte: Autoria Própria. Legenda: Quanto maior a pontuação obtida, melhor o nível de qualidade de vida. Os valores foram demonstrados em média e mediana, com variação de pontuação mínima e máxima para cada questão do domínio.

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO A PROFILAXIA NA HEMOFILIA - VERITAS-PRO

O manejo da Hemofilia é uma tarefa desafiadora. As perguntas abaixo são sobre como você lida com a hemofilia e a profilaxia. Nós gostaríamos de ter uma ideia de quantas vezes você faz cada uma dessas coisas nos últimos três meses. Não existem respostas certas ou erradas. O mais importante é que você responda a cada pergunta da forma mais sincera possível. Por favor, responda cada questão utilizando a seguinte escala:

SEMPRE: toda hora; 100% das vezes.

FREQUENTEMENTE: na maioria das vezes; pelo menos 75% das vezes

ÀS VEZES: de vez em quando; pelo menos metade das vezes

RARAMENTE: quase nunca; 25% das vezes

NUNCA: de modo nenhum

ROTINA

- 1 - Eu faço as infusões da profilaxia nos dias programados.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 2 - Eu faço as infusões de fator o número de vezes recomendado por semana.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 3 - Eu faço as infusões da profilaxia pela manhã, como recomendado.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 4 - Eu faço as infusões de acordo com a programação fornecida pelo centro de tratamento.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

DOSAGEM

- 5 - Eu uso nas infusões a dose recomendada pelo médico.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 6 - Eu aplico uma dose menor do que a prescrita.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 7 - Eu aumento ou diminuo a dose sem telefonar para o centro de tratamento.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 8 - Eu uso o número correto de frascos de fator para a dose total recomendada para mim.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

PLANEJAMENTO

- 9 - Eu planejo com antecedência. Então, eu tenho fator suficiente em casa.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca
- 10 - Eu acompanho de perto o quanto de fator e suprimentos (seringas, agulhas e curativos) eu tenho em casa.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

11 – Eu fico sem fator e sem suprimentos antes de pedir mais.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

12 – Eu tenho um sistema para manter o controle da quantidade de fator e suprimentos em casa.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

LEMBRANÇA

13 – Eu me esqueço de fazer as infusões da profilaxia.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

14 – Lembrar de fazer a profilaxia é difícil.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

15 – Eu me lembro de fazer a infusão conforme o esquema prescrito pelo centro de tratamento.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

16 – Eu perco infusões recomendadas porque me esqueço delas.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

OMISSÃO

17 – Eu deixo de aplicar doses da profilaxia.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

18 – Eu escolho fazer as infusões com menos frequência que o prescrito.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

19 – Se for inconveniente, eu deixo de fazer a infusão naquele dia.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

20 – Eu perco doses recomendadas porque eu deixo de aplicá-las.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

COMUNICAÇÃO

21 – Eu telefono para o centro de tratamento quando eu tenho dúvidas sobre a hemofilia ou sobre o tratamento.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

22 – Eu telefono para o centro de tratamento quando tenho problemas de saúde relacionados à hemofilia ou quando ocorrem alterações.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

23 – Eu mesmo tomo as decisões sobre o tratamento em vez de telefonar para o centro de tratamento.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

24 – Eu telefono para o centro de tratamento antes de intervenções médicas como extrações dentárias, colonoscopias, consultas de emergência ou internações hospitalares.
 Sempre Frequentemente Às vezes Raramente Nunca

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

1 -Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2 -Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3 -Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrarse	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4 -Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5 -Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6 -Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7 -Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8 -Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9 -Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10 -Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11 -O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 3 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HEMOCE

CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HEMOFILIAS: AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, LABORATORIAL E DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

Pesquisador: ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56638022.6.0000.8152

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE DO ESTADO DO CEARA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.375.029

Apresentação do Projeto:

As hemofilias hereditárias são coagulopatias caracterizadas pela deficiência de fator VIII(hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Os hemofílicos apresentam baixas concentrações ou ausência dos respectivos fatores de coagulação no plasma e apresentam quadros hemorrágicos leves, moderados e graves, dependendo da atividade do fator circulante. Estes pacientes necessitam de constante reposição proteica e, aproximadamente 30% dos hemofílicos A, desenvolvem aloanticorpos contra a proteína exógena, chamados comumente de inibidor contra o fator VIII. O mecanismo não está completamente elucidado, e o desenvolvimento desta resposta imune contra o FVIII constitui o maior problema decorrente do tratamento de indivíduos portadores de hemofilia A. Os riscos para o desenvolvimento desses anticorpos são multifatoriais e podem envolver fatores genéticos e ambientais. Destaca-se ainda as dificuldades na obtenção de uma boa adesão ao tratamento profilático, no qual o hemofílico realiza a autoinfusão com fator de coagulação.

Nesse contexto, o projeto tem como objetivo determinar o perfil dos pacientes hemofílicos atendidos no ambulatório de um Hemocentro do Estado do Ceará. Participarão do estudo hemofílicos A e B, em acompanhamento no ambulatório de hemofilia do Hemocentro de Fortaleza acompanhados no período de 2016 a 2021. Trata-se de um estudo observacional, descritivo, exploratório, retrospectivo e transversal, realizado no período de março de 2022 a março de 2024. Serão obtidas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, assim como as informações acerca do tratamento profilático de auto-infusão com fator de coagulação, reações adversas,

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILLO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE**



Continuação do Parecer: 5.375.029

presença de aloanticorpos, através da busca em prontuários médicos e do preenchimento de questionários validados. A qualidade devida será avaliada através do questionário padronizado (SF-36) e a adesão ao tratamento será avaliada por meio versão brasileira do formulário VERITAS- Pro. Os dados de tratamento serão obtidos através do sistema Web Coagulopatia, um sistema do Ministério da Saúde utilizado pelo Hemoce para o controle dos medicamentos de alto custo também na Hemorrede.

Os dados serão analisados no programa SPSS v.22. As variáveis contínuas serão apresentadas como média e erro padrão da média e as categóricas em frequência e porcentagem. Serão aplicados o teste t-Student de amostras independentes, análise de variância (ANOVA) e o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar as médias entre os grupos de acordo com os pressupostos estabelecidos. Para os dados categóricos serão aplicados o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Em todas as análises as diferenças serão consideradas significantes quando $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Avaliar o perfil clínico, laboratorial e do tratamento dos pacientes com hemofilia atendidos no hemocentro de Fortaleza no Ceará.

Objetivo Específicos:

- Identificar o perfil sociodemográfico e clínico dos hemofílicos A e B;
- Avaliar a adesão dos pacientes com hemofilia A e B ao tratamento profilático de autoinfusão com fatores de coagulação, através do formulário VERITAS-Pro;
- Averiguar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com Hemofilias A e B, através do formulário SF-36.
- Avaliar a prevalência dos hemofílicos A e B que desenvolveram aloanticorpos contra a proteína exógena e correlacionar com o tempo e frequência de infusão do respectivo fator utilizado no tratamento;
- Avaliar a relação entre o desenvolvimento de aloanticorpos contra os fatores pró-coagulantes utilizados, com as comorbidades e estilo de vida dos pacientes;
- Avaliar a resposta dos hemofílicos ao protocolo de imunotolerância, classificando em relação a taxa de sucesso e falha;
- Avaliar a resposta ao tratamento dos pacientes em uso de Emicizumabe;
- Identificar a ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento profilático de autoinfusão com fator de coagulação.

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILLO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE**



Continuação do Parecer: 5.375.029

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os métodos usados nessa pesquisa apresentam risco mínimo para o participante, o mesmo existente em atividades rotineiras como ler, conversar etc. Entretanto o preenchimento desse questionário poderá causar cansaço, desconforto pelo tempo gasto ou pela lembrança de alguma situação desgastante já vivida. Para diminuir esses riscos, será garantido a você um local tranquilo, onde poderá responder às perguntas, assim também como interromper o preenchimento, se achar necessário, e recomeçar quando quiser.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho consistirá em um estudo observacional, descritivo, exploratório, retrospectivo e transversal realizado no período de março de 2022 a março de 2024, será realizado in loco no Hemocentro localizado em Fortaleza no estado, Ceará. Serão avaliados os pacientes com diagnóstico de Hemofilia A e B, incluindo crianças e adultos, que estão em acompanhamento e em tratamento profilático com medicamento pró-coagulante, no período de 2016 a 2021 no Hemocentro de Fortaleza, assim como os pacientes que realizaram o protocolo de imunotolerância, desde a aprovação do protocolo pelo Ministério da Saúde. A busca da informação pelos pacientes hemofílicos durante o período de 2016 a 2021 será feita através do sistema Web Coagulopatia, um sistema do Ministério da Saúde utilizado pelo Hemoce para cadastro de dados dos pacientes e controle de estoque dos medicamentos. A partir de então serão selecionados os pacientes que se encaixarem no período do estudo e será feita a busca por seus prontuários e aplicação dos questionários SF-36 e VERITAS-Pro aos pacientes ou seus responsáveis, no caso dos pacientes menores de idade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906489.pdf	04/03/2022 10:56:51		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	04/03/2022	ROMÉLIA PINHEIRO	Aceito

Endereço: Av. José Bastos, 3390 ç Rodolfo Teófilo ç Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILLO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE**



Continuação do Parecer: 5.375.029

Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10:33:21	GONÇALVES	Aceito
Outros	FIELDPOSITARIO.pdf	03/03/2022 17:27:30	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/03/2022 17:26:17	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	03/03/2022 17:25:42	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	SOLICITACAOPESQUISADOR.pdf	03/03/2022 17:25:12	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Declaração de concordância	AUTORIZACAO.pdf	03/03/2022 17:19:35	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PESQUISADORES.pdf	03/03/2022 17:19:10	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	03/03/2022 17:16:07	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	03/03/2022 17:15:11	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/03/2022 17:14:14	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 28 de Abril de 2022

Assinado por:

Luiz Ivando Pires Ferreira Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILLO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

ANEXO 4 - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO DO HEMOCE

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará HEMOCE
Fortaleza - Ceará - Quixadá - Iguaçu - Juazeiro do Norte - Sobral
Av. José Batista, 3390 - Rodolfo Teófilo - Cep: 60.440-261 - Fortaleza/CE
Fone: (85) 3101-2196 / 3101-2193
hemoce@hemoce.ce.gov.br



**TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO/
TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO**

Eu, **Luciana Maria de Barros Carlos**, fiel depositário da base de dados documentais do HEMOCE, situado na cidade de Fortaleza, estado do Ceará, declaro que o(a) pesquisador(a) **ELIZIANE SOUZA NASCIMENTO**, tendo como orientador(a) **ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES**, está autorizado(a) a realizar nesta instituição, o projeto de pesquisa intitulado: **"HEMOFILIAS: AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, LABORATORIAL E DA RESPOSTA AO TRATAMENTO."**

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, de:

1. Garantia de confidencialidade do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
2. Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
3. Retorno dos benefícios obtidos por meio deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo-lhe ainda, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Fortaleza - CE, 01 de março de 2022.

Luciana Maria de Barros Carlos
Diretora do HEMOCE
(85) 3101-2293
luciana.carlos@hemoce.ce.gov.br

Documento assinado eletronicamente por **LUCIANA MARIA DE BARROS CARLOS**, em 02/03/2022, às 08:58:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015. Para conferir, acesse o site <https://sistemas.hemoce.ce.gov.br/validador/> e informe o código **1d5ca634848-69**



página 1 de 1