

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Adriana Aparecida Ferreira

**HEMOFILIA: validação da versão brasileira do VERITAS-Pro
para avaliação da adesão à profilaxia
e custo-análise do tratamento**

Juiz de Fora

2018

Adriana Aparecida Ferreira

**HEMOFILIA: validação da versão brasileira do VERITAS-Pro
para avaliação da adesão à profilaxia
e custo-análise do tratamento**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ferreira, Adriana Aparecida.

Hemofilia: validação da versão brasileira do VERITAS-Pro para avaliação da adesão à profilaxia e custo-análise do tratamento / Adriana Aparecida Ferreira. -- 2018.

164 f. : il.

Orientador: Isabel Cristina Gonçalves Leite

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2018.

1. Hemofilia A. 2. Hemofilia B. 3. Adesão à medicação. 4. Análise de custo. 5. Estudo de validação. I. Leite, Isabel Cristina Gonçalves, orient. II. Título.

ADRIANA APARECIDA FERREIRA

**“Hemofilia: validação da versão brasileira do VERITAS-Pro para
avaliação da adesão à profilaxia e custo-análise do
tratamento”.**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Aprovado em 18/09/2018



Isabel Cristina Gonçalves Leite – UFJF



Janice Simpson de Paula – UFMG



Isabela Maddalena Dias – Estácio de Sá/JF



Maximiliano Ribeiro Guerra – UFJF



Mariza Aparecida Mota – UFJF

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos...

...a Deus. A Ele toda a honra.

...a meus pais, Beatriz e Milton. Vocês são minha fortaleza. Obrigada por me apoiarem em todos os momentos. Amo vocês!

...a meu irmão Victor. Queria que soubesse o quanto admiro você. Tenho muito orgulho de ser sua irmã. E muita sorte também! Obrigada! Te amo muito!

...a minha querida orientadora Isabel. Obrigada por tudo: por sua amizade e dedicação, pela oportunidade de desenvolver esse trabalho e pela confiança. Você mora no meu coração.

...aos acadêmicos Igor e João Vítor. Muito obrigada pela grande ajuda de vocês nessa jornada.

...aos amigos que sustentaram as difíceis decisões que tomei.

...aos colegas de trabalho que me encorajaram nos momentos de hesitação.

...ao professor Dr. Alfredo Chaoubah pelo auxílio e à Dra. Tarsila Ribeiro pela colaboração e pelas impublicáveis palavras de incentivo.

...aos residentes de Hematologia e de Clínica Médica do HU-UFJF que, mesmo sem se darem conta, são um grande estímulo pela busca contínua de conhecimento.

...aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva pela contribuição para a minha formação acadêmica.

...e às pessoas com hemofilia que gentilmente cooperaram para a realização dessa pesquisa.

*“Consagre ao Senhor tudo o que fizer e seus planos
serão bem-sucedidos.”*

(Provérbios 16:3)

RESUMO

A profilaxia é o regime terapêutico de escolha para indivíduos com hemofilia grave. Entretanto sua efetividade pode ser limitada pela baixa adesão do paciente, comprometendo os resultados, a despeito dos altíssimos custos do tratamento. Os objetivos desse estudo foram: 1) validar a versão brasileira do questionário VERITAS-Pro para avaliação da adesão à profilaxia e 2) avaliar os custos diretos médicos do tratamento da hemofilia, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, destacando o incremento nos gastos públicos após a incorporação de modalidades terapêuticas como a profilaxia, a imunotolerância e uso de produtos recombinantes. O estudo foi realizado no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, entre 2015 e 2016. Para a validação, o VERITAS-Pro, de origem americana, foi traduzido e adaptado para o português brasileiro e aplicado a 32 responsáveis pela profilaxia de pacientes com hemofilia e a 5 observadores do tratamento realizado. Medidas para validação incluíram resultados obtidos de escalas visuais analógicas de adesão, dispensações de medicamentos pela farmácia do hemocentro e porcentagem de doses recomendadas administradas, obtidas dos diários de infusão dos pacientes. A consistência interna foi muito boa para o escore total do VERITAS-Pro, excelente para os domínios “lembrança”, “omissão” e “comunicação”, boa para o domínio “dosagem” e aceitável para “rotina” e “planejamento”. Doze participantes responderam ao questionário em mais de uma ocasião para avaliação da reprodutibilidade. O coeficiente de correlação intraclasse mostrou-se excelente. Quanto à validade convergente, os escores do VERITAS-Pro foram moderadamente correlacionados à escala visual e aos diários de infusão, mas apresentaram correlação fraca com os registros de dispensação pela farmácia. Dessa forma, a versão brasileira do VERITAS-Pro revelou-se um instrumento válido e confiável, capaz de possibilitar a compreensão de fatores específicos relacionados à adesão e de permitir intervenções mais direcionadas. Para o estudo de análise de custos, foram coletados, de forma retrospectiva, dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos dos prontuários de 98 pacientes com hemofilia atendidos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015. Aos atendimentos, exames, hospitalizações e medicamentos foram atribuídos custos, conforme o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais e o Lista de Preços de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Do total de pacientes, 43,3% apresentavam hemofilia

grave e 32,7%, moderada; 36 aderiram à profilaxia, sendo 29 na forma terciária; dois apresentaram pesquisa de inibidor positiva e um recebeu imunotolerância. O número de consultas e o consumo de hemoderivados foram mais altos no grupo com hemofilia grave. As hospitalizações foram raras. A artropatia não foi estadiada e não houve cirurgias ortopédicas. Os custos diretos aumentaram 286,8% no período avaliado. O custo anual médio por paciente foi de R\$ 57.416,43 (R\$ 2.962,10 na hemofilia leve – R\$ 89.467,77 na grave), sem diferença significativa entre hemofilia A e B. Os hemoderivados corresponderam a 99,46% do custo total. A implementação da profilaxia aumentou consideravelmente os custos diretos do tratamento da hemofilia. A inclusão de pacientes com artropatia não mensurada em regimes profiláticos impossibilita a avaliação da custo-efetividade dessa abordagem, dificultando a definição de prioridades diante da escassez de recursos financeiros.

Palavras-chave: Hemofilia A. Hemofilia B. Adesão à medicação. Análise de custo. Estudos de validação.

ABSTRACT

Prophylaxis is the therapeutic regimen of choice for individuals with severe hemophilia. However, its effectiveness may be limited by the patient's low adherence, compromising the results, despite the high costs of treatment. The objectives of this study were: 1) to validate the Brazilian version of the VERITAS-Pro questionnaire for assessing adherence to prophylaxis and 2) to assess the direct medical costs of hemophilia treatment from the perspective of the Unified Health System, underscoring the increase in public spending after the incorporation of therapeutic modalities such as prophylaxis, immunotolerance, and the use of recombinant products. The study was conducted at the Juiz de Fora Regional Blood Center between 2015 and 2016. For validation, the US version of the VERITAS-Pro was translated and adapted to Brazilian Portuguese and administered to 32 persons responsible for the prophylaxis of hemophilia patients, and to 5 observers of the treatment conducted. Measures for validation included results obtained from visual analogue scales of adherence, medications dispensed by the blood center pharmacy, and percentage of recommended doses administered, obtained from patient infusion diaries. The internal consistency was very good for VERITAS-Pro's overall score, excellent for the subscales "remember", "skip", and "communicate", good for the subscale "dose" and acceptable for "time" and "plan". Twelve participants answered the questionnaire on more than one occasion, to evaluate reproducibility. The intraclass correlation coefficient was excellent. Regarding convergent validity, the VERITAS-Pro scores were moderately correlated with the visual scale and with the infusion diaries, but showed poor correlation with pharmacy dispensing records. Thus, the Brazilian version of the VERITAS-Pro proved to be a valid and reliable instrument that can facilitate understanding of specific factors related to adherence and permit more targeted interventions. For the cost analysis study, sociodemographic, clinical, and therapeutic data were collected retrospectively from the medical records of 98 hemophilia patients treated between January 2011 and December 2015. Consultations, examinations, hospitalizations, and medications were assigned costs according to the Management System for the Table of Procedures, Medications, and Orthoses, Protheses, and Materials, and the Medications Price List of the Brazilian Health Regulatory Agency. From the total number of patients, 43.3% had severe hemophilia and 32.7% had moderate hemophilia; 36 adhered to the prophylaxis, with 29 in the tertiary form; two

presented positive inhibitor screening; and one received immunotolerance. The number of consultations and the consumption of blood products were higher in the group with severe hemophilia. Hospitalizations were rare. Arthropathy was not staged and there were no orthopedic surgeries. Direct costs increased 286.8% over the period evaluated. The mean annual cost per patient was 57,416.43 Brazilian Reais (2,962.10 BR in mild hemophilia - 89,467.77 BR in severe cases), with no significant difference between hemophilia A and B. Blood products corresponded to 99.46% of the total cost. The implementation of prophylaxis has considerably increased the direct costs of treating hemophilia. The inclusion of patients with unmeasured arthropathy in prophylactic regimens makes it impossible to assess the cost-effectiveness of this approach, making it difficult to define priorities given the scarcity of financial resources.

Keywords: Hemophilia A. Hemophilia B. Medication adherence. Cost analysis. Validation studies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação da gravidade da hemofilia e manifestações clínicas conforme níveis plasmáticos residuais de fator VIII ou IX da coagulação.....	21
Quadro 2 - Modalidades terapêuticas na hemofilia	23
Quadro 3 - Protocolos de profilaxia em hemofilia	25
Quadro 4 - Fatores biológicos e ambientais que influenciam o risco de sangramento articular na hemofilia	26
Quadro 5 - Versão original do VERITAS-Pro.....	53
Figura 1 – Seleção dos participantes para validação da versão brasileira do VERITAS-Pro, HRJF, 2015.....	77
Quadro 6 - Intercorrências clínicas e cirúrgicas em pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015	89
Gráfico 1 - Evolução dos custos relacionados a hemoderivados consumidos pelos pacientes com hemofilia A, segundo a gravidade da hemofilia, HRJF, 2011-2015...93	
Gráfico 2 - Evolução dos custos relacionados a hemoderivados consumidos pelos pacientes com hemofilia B, segundo a gravidade da hemofilia, HRJF, 2011-2015...93	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes com hemofilia em regime profilático domiciliar, HRJF, outubro de 2015 a novembro de 2016	79
Tabela 2 - Características clínicas e terapêuticas dos pacientes com hemofilia em regime profilático domiciliar, HRJF, outubro de 2015 a novembro de 2016	80
Tabela 3 - Dados sociodemográficos dos responsáveis pela profilaxia de pacientes com hemofilia, HRJF, outubro de 2015 a novembro de 2016	81
Tabela 4 - Escores do VERITAS-Pro dos responsáveis pela profilaxia e observadores do tratamento de pacientes com hemofilia, HRJF, 2015-2016.....	82
Tabela 5 - Análise de consistência interna da versão brasileira do VERITAS-Pro, HRJF, 2015-2016	83
Tabela 6 - Avaliação de reprodutibilidade da versão brasileira do VERITAS-Pro, HRJF, 2015-2016	83
Tabela 7 - Escores total e por domínio, consistência interna e confiabilidade teste-reteste da versão brasileira do VERITAS-Pro e do instrumento original	85
Tabela 8 - Aspectos demográficos e clínicos dos pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015	86
Tabela 9 - Atenção multidisciplinar aos pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015	87
Tabela 10 - Exames complementares realizados por pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015	88
Tabela 11 - Número de consultas, exames e procedimentos relacionados ao sistema osteoarticular de pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015	89
Tabela 12 - Consumo de concentrado de fator VIII de origem plasmática por portadores de hemofilia A, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015.....	90
Tabela 13 - Consumo de concentrado de fator VIII de origem recombinante, por portadores de hemofilia A, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015.....	90
Tabela 14 - Consumo de concentrado de fator IX de origem plasmática por portadores de hemofilia B, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015.....	91
Tabela 15 - Consumo de agentes bypass, fator VIII para imunotolerância e outros medicamentos hemostáticos, HRJF, 2011-2015.....	91
Tabela 16 - Estimativa em reais da média de custos diretos médicos do tratamento por paciente com hemofilia, HRJF, 2011-2015	92

Tabela 17 - Consumo anual médio de hemoderivados por pacientes com hemofilia leve, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015.....	94
Tabela 18 - Evolução anual da média de custos relacionados a hemoderivados para o tratamento de pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015.....	95
Tabela 19 - Comparação dos custos médios em reais dos hemoderivados utilizados por pacientes do HRJF de 2011 a 2015, por tipo de hemofilia e gravidade, em teste de amostras pareadas.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CAP	Coeficiente de adequação de preços
CCPA	Concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DDU	Dose domiciliar de urgência
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
HAL	<i>Haemophilia Activities List</i>
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICER	Razão custo-efetividade incremental
IHTC	<i>Indiana Hemophilia and Thrombosis Center</i>
IT	Imunotolerância
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNM	Ressonância nuclear magnética
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
UI	Unidades internacionais
USG	Ultrassonografia
VERITAS-Pro	<i>Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis</i>
WFH	Federação Mundial de Hemofilia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 HEMOFILIA: ASPECTOS CLÍNICOS E MODALIDADES TERAPÊUTICAS	20
2.2 A RELAÇÃO ENTRE A PROFILAXIA E A ARTROPATIA	25
2.2.1 Os Fundamentos da Profilaxia	26
2.2.2 A Influência das Variações Fenotípicas no Desenvolvimento da Artropatia e no Tratamento	27
2.2.3 As Expectativas sobre a Profilaxia	28
2.2.4 Avaliação de Resultados	29
2.2.4.1 Taxa anual de sangramentos	29
2.2.4.2 Exame clínico articular	30
2.2.4.3 Exames de imagem	31
2.2.4.4 Avaliação da independência funcional e da qualidade de vida	31
2.3 ANÁLISE ECONÔMICA DO TRATAMENTO DA HEMOFILIA	33
2.3.1 Análise do Custo da Doença	33
2.3.1.1 Identificação, mensuração e valoração de custos em hemofilia ...	34
2.3.1.1.1 Custos diretos da hemofilia	34
2.3.1.1.2 Custos indiretos da hemofilia	35
2.3.1.1.3 Custos intangíveis da hemofilia	36
2.3.2 Análise de Custo-efetividade da Profilaxia em Hemofilia	37
2.3.3 Análise de Custo-utilidade da Profilaxia em Hemofilia	39
2.4 A ADESÃO AO TRATAMENTO	42
2.4.1 Fatores Associados à Adesão	43
2.4.1.1 A adesão à profilaxia em hemofilia	44
2.4.2 Avaliação da Adesão à Terapia Medicamentosa	47
2.4.2.1 Métodos diretos para avaliação da adesão	47
2.4.2.2 Métodos indiretos para avaliação da adesão	48
2.4.2.2.1 Análise de base de dados administrativos	49
2.4.2.2.2 Contagem manual de comprimidos	50
2.4.2.2.3 Sistemas eletrônicos de monitoramento de medicação	50
2.4.2.2.4 Relatos de observadores	50
2.4.2.2.5 Adesão autorrelatada	51
2.5 O QUESTIONÁRIO VERITAS-Pro	52
2.5.1 A Utilização do VERITAS-Pro na Prática Clínica	54
3 OBJETIVOS	57
3.1 OBJETIVOS GERAIS	57
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
4 REFERENCIAL METODOLÓGICO	59
4.1 ADAPTAÇÃO CULTURAL DO INSTRUMENTO	59
4.1.1 Tradução	60
4.1.2 Tradução de volta ao idioma original ou ‘retrotradução’	60

4.1.3	Revisão por Peritos.....	61
4.1.4	Pré-Teste.....	61
4.1.5	Avaliação das Propriedades Psicométricas	61
4.1.5.1	Validade	61
4.1.5.2	Confiabilidade	62
4.2	AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE.....	63
5	MÉTODOS	68
5.1	TIPO DE ESTUDO	68
5.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	68
5.3	POPULAÇÃO	68
5.3.1	Crterios de Inclusão para Avaliação da Versão Brasileira do VERITAS-Pro	69
5.3.2	Crterios de Exclusão para Avaliação da Versão Brasileira do VERITAS-Pro	69
5.3.3	Crterios de Inclusão para Avaliação de Custos de Doença	69
5.3.4	Crterios de Exclusão para Avaliação de Custos de Doença	69
5.3.5	Recrutamento de Participantes para Validação da Versão Brasileira do VERITAS-Pro	69
5.4	COLETA DE DADOS	70
5.4.1	Instrumento de Coleta de Dados	70
5.4.2	Tradução e Adaptação do VERITAS-Pro	71
5.4.3	Cálculo de Outras Medidas de Adesão	72
5.4.3.1	Registros de dispensação de medicamentos pela farmácia do HRJF	72
5.4.3.2	Porcentagem de doses recomendadas administradas	72
5.4.4	Valoração de Custos	72
5.5	ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	74
5.6	ANÁLISE DE DADOS.....	74
5.6.1	Confiabilidade e Validade do VERITAS-Pro	75
6	RESULTADOS	77
6.1	VALIDAÇÃO DA VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-Pro.....	77
6.1.1	Análise de Confiabilidade	82
6.1.2	Análise de Validade	83
6.1.3	Comparação das Propriedades Psicométricas da Versão Brasileira do VERITAS-Pro com o Instrumento Original	85
6.2	ANÁLISE DE CUSTO DO TRATAMENTO DA HEMOFILIA.....	85
7	DISCUSSÃO	98
7.1	VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-Pro	98
7.2	ANÁLISE DE CUSTOS DA DOENÇA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA HEMOFILIA NO HRJF.....	102
8	CONCLUSÕES	111
	REFERÊNCIAS	112
	APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	134

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTE ADULTO)	141
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (RESPONSÁVEL POR PACIENTE MENOR)	143
APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTE CRIANÇA OU ADOLESCENTE).....	145
ANEXO A - DECLARAÇÃO DE TRADUTOR NATIVO.....	147
ANEXO B - DIÁRIO PESSOAL DE INFUSÃO.....	148
ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	150
ANEXO D - LICENÇA PARA UTILIZAÇÃO DO QUESTIONÁRIO VERITAS-Pro	157

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

(George Bernard Shaw)

1 INTRODUÇÃO

A profilaxia é considerada a terapia padrão-ouro para meninos com hemofilia grave (SRIVASTAVA et al., 2013). Infusões profiláticas do fator de coagulação deficiente são capazes de evitar as hemartroses, aumentando a efetividade do tratamento. Admite-se, potencialmente, que infusões programadas de concentrado de fator, iniciadas de maneira profilática ainda nos primeiros anos de vida, protelariam ou até mesmo impediriam o surgimento da artropatia hemofílica irreversível, tão característica da doença (ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994; OLDENBURG, 2015).

Embora utilizada desde os anos 1960 na Suécia (NILSSON et al., 1992) e com bons resultados demonstrados em vários estudos quanto à preservação da estrutura e função articulares (MANCO-JOHNSON et al., 2007; TAGLIAFERRI et al., 2008; COLLINS et al., 2010a; GRINGERI et al., 2011; FISCHER et al., 2013), a profilaxia só foi incorporada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil no final de 2011 (BRASIL, 2011a).

Atentando para o fato de que a hemofilia congênita figura entre as dez mais dispendiosas condições médicas comumente analisadas por empresas atuariais (FITCH; PYENSON, 2011), apreendem-se as reiteradas buscas estratégicas para otimizar a custo-efetividade da profilaxia (ROOSENDAAL; LAFEBER, 2007; LJUNG, 2009; MAKRIS, 2012; DALTON, 2015), diante das constantes tentativas de cortes de gastos por provedores de saúde (JOHNSON; ZHOU, 2011). O aumento nos custos diretos do tratamento de pacientes com hemofilia, após a implementação da profilaxia no Brasil, ainda é pouco conhecido. Da mesma forma, pouco se sabe sobre a adesão dos pacientes ao esquema profilático.

Fundamentando-se na premissa de que a redução dos sangramentos pelas infusões profiláticas de concentrado de fator evitaria deficiências e incapacidades, porém com custos extremamente elevados (DALIRI; HAGHPARAST; MAMIKHANI, 2009), a adesão do indivíduo ao regime terapêutico proposto assume uma relevância extraordinária (HACKER; GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; LINDVALL et al., 2006; THORNBURG; PIPE, 2006; DU TREIL; RICE; LEISSINGER, 2007; THORNBURG, 2008; BERNTORP, 2009; COPPOLA et al., 2012; SCHRIJVERS et al., 2013; SCHRIJVERS et al., 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) sustenta que nenhum método para avaliação da adesão à terapia medicamentosa é inequívoco. Por esse motivo sugere que um instrumento de autorrelato seja sempre combinado a outro, considerado mais objetivo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Contudo a interpretação de possíveis resultados discordantes permanece como um desafio (OBRELI-NETO et al., 2012).

A avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia requer um instrumento hábil não somente em mensurar a adesão em si, mas também em reconhecer os motivos que a dificultam. Para esse propósito os relatos de pacientes ou de observadores podem ter maior valia que outros métodos, sejam eles diretos ou indiretos (DUNCAN et al., 2010).

O instrumento VERITAS-Pro (do inglês: *Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale – Prophylaxis*) foi elaborado por pesquisadores americanos, visando avaliar a adesão global à profilaxia assim como os elementos envolvidos nessa conjuntura (LOCK et al., 2014). Devido à inexistência de instrumentos semelhantes, disponíveis em português brasileiro, optou-se pela tradução e adaptação do questionário, objetivando o desenvolvimento de uma versão válida e confiável para avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia no contexto cultural do Brasil.

*“O conhecimento é uma arma. Arme-se bem antes de
ir para a batalha. ”*

(Meistre Aemon em “Game of Thrones”, de George R R Martin)

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEMOFILIA: ASPECTOS CLÍNICOS E MODALIDADES TERAPÊUTICAS

A hemofilia congênita é uma desordem hemorrágica, cuja fisiopatologia está relacionada à deficiência ou anormalidade da atividade do fator VIII da coagulação (na hemofilia A) ou do fator IX (na hemofilia B). De caráter recessivo ligado ao X, a mutação é transmitida quase exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da alteração genética (MANUCCI; TUDDENHAM, 2001). No entanto em até 30% dos casos, a coagulopatia origina-se de uma mutação *de novo* na gametogênese da mãe ou nos primeiros estágios do desenvolvimento embrionário. Nessas situações não há, portanto, história familiar prévia de hemofilia. Mais de 1.000 mutações já foram associadas à hemofilia A. Embora as do tipo *null* e os do tipo *missense* pareçam afetar a gravidade da doença, pacientes com a mesma mutação podem apresentar diferentes padrões de manifestações hemorrágicas (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009; MELCHIORRE; MANETTI; MATUCCI-CERINIC, 2017; KONKLE et al., 2018).

A incidência é estimada em 1/10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A e 1/30.000 a 1/40.000 para a hemofilia B (SRIVASTAVA et al., 2013), sendo ambas consideradas doenças raras segundo os critérios da OMS (DE VRUEH; BAEKERLANDT; DE HANN, 2013) e clinicamente indistinguíveis entre si (MANUCCI; TUDDENHAM, 2001).

Em 2010 a Federação Mundial de Hemofilia (WFH) estimou em 400.000 o número de pessoas com hemofilia em todo o mundo (STONEBRAKER et al., 2010). No Brasil, em julho de 2014, havia registro de 9.616 indivíduos com hemofilia A e 1.881 com hemofilia B, com significativas diferenças de prevalência entre as unidades federativas. Enquanto no Distrito Federal a prevalência de hemofilia A era de 1,8/10.000 indivíduos do sexo masculino, em Roraima esse coeficiente era de 0,47/10.000. O Ministério da Saúde (MS) considera que a porcentagem de casos não diagnosticados e/ou não registrados alcance os 33,5%, embora no âmbito nacional a prevalência de ponto em 2014 (1/10.000 na hemofilia A e 0,8/40.000 na hemofilia B) tenha sido muito semelhante àquela descrita por organizações internacionais de saúde (BRASIL, 2015a).

A característica clínica da hemofilia é a tendência hemorrágica e o diagnóstico e a classificação da gravidade dependem da demonstração da deficiência dos fatores VIII ou IX da coagulação. A gravidade dos sangramentos é relacionada ao nível plasmático residual do fator deficiente (Quadro 1). Enquanto na hemofilia leve, pode não haver sangramentos até que ocorram procedimentos invasivos ou traumatismos, nas formas graves, as hemorragias costumam ser espontâneas, acometendo qualquer órgão ou tecido, mas sobretudo as articulações. São consideradas potencialmente fatais as hemorragias intracranianas e as digestivas, assim como os hematomas em região cervical ou faringe, pois têm a capacidade de provocar obstrução das vias aéreas (WHITE et al., 2001; SRIVASTAVA et al., 2013; BLANCHETTE et al., 2014a).

Quadro 1 - Classificação da gravidade da hemofilia e manifestações clínicas conforme níveis plasmáticos residuais de fator VIII ou IX da coagulação

GRAVIDADE	NÍVEIS DE FATOR VIII OU IX	EVENTOS HEMORRÁGICOS
GRAVE	< 1 UI/dL ou < 1% do normal	Hemartroses e hematomas musculares espontâneos e frequentes; sangramento prolongado após cirurgias ou traumas, ainda que pequenos.
MODERADA	1 - 5 UI/dL ou 1 - 5% do normal	Sangramentos espontâneos eventuais; sangramento prolongado após cirurgias ou traumas, ainda que pequenos.
LEVE	5 - 40% UI/dL ou 5 - 40% do normal	Sangramento espontâneo é raro; sangramentos prolongados após traumas maiores ou cirurgias.

Nota: UI: unidades internacionais

Fonte: WHITE et al., 2001; SRIVASTAVA et al., 2013; BLANCHETTE et al., 2014a.

Mais de 70% dos eventos hemorrágicos ocorrem nas articulações, principalmente naquelas do tipo gínglimo ou dobradiça, como joelhos, cotovelos e tornozelos, nessa ordem de frequência. As articulações multiaxiais como ombros, punhos e quadris, todavia, também são acometidas (BRASIL, 2011b).

Sangramentos recorrentes resultam em um ciclo vicioso que culmina com sinovite crônica e degeneração progressiva e irreversível das cartilagens, caracterizando a artropatia hemofílica, que é a complicação mais frequente

(ABSHIRE, 2011; KNOBE; BERNTORP, 2011; ACHARYA, 2012). A dor crônica, a limitação de movimentos, a atrofia muscular e as contraturas fixas podem ser incapacitantes, surgindo ainda na segunda década de vida (GURCAY et al., 2006; VALENTINO, 2010; RILEY et al., 2011; BRASIL, 2015b).

O objetivo principal do tratamento da hemofilia é prevenir ou tratar os eventos hemorrágicos através da reposição do fator deficiente por infusão venosa (SRIVASTAVA et al., 2013). Os sangramentos agudos devem ser tratados o mais rapidamente possível. Com essa meta, em 1999, foi implementado no Brasil o Programa de Dose Domiciliar de Urgência (DDU) que consiste em fornecer doses de concentrado de fator para tratamento em domicílio. Dessa forma, a infusão pode ser realizada prontamente, a fim de interromper o sangramento, diminuir os riscos de complicações e aliviar a dor, humanizando a assistência (INGRAM et al., 1979; BRASIL, 2015b).

A infusão de concentrado de fator é bastante eficaz no tratamento dos eventos hemorrágicos, a menos que o paciente desenvolva inibidores, que são aloanticorpos do tipo IgG, dirigidos contra o fator da coagulação exógeno. Atualmente, o surgimento de inibidores é a complicação mais temida associada ao tratamento da hemofilia, sendo muito mais comum em pacientes com hemofilia A grave. O inibidor interage com o fator infundido, tornando-o inefetivo. Os pacientes passam a apresentar difícil controle dos sangramentos, necessitando de alternativas terapêuticas como doses mais altas do concentrado de fator habitual ou de outros agentes hemostáticos, chamados agentes *bypass* (WITMER; YOUNG, 2013; PUETZ et al., 2014, BRASIL, 2015b)

As modalidades de tratamento da hemofilia podem ser classificadas segundo a periodicidade em que as infusões de concentrado de fator são realizadas. Se a reposição é feita após o evento hemorrágico ter ocorrido, o tratamento é chamado de “episódico” ou “sob demanda”. Já a modalidade profilática consiste na infusão regular de concentrados de fator com a finalidade de prevenir os sangramentos (Quadro 2). Existe ainda o regime de imunotolerância (IT) para os pacientes que desenvolvem inibidores. A IT consiste na infusão diária ou em dias alternados de altas doses do fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente. Esse tratamento pode durar de semanas a anos e é capaz de erradicar os inibidores em 60-80% dos casos tratados (BRASIL, 2015c).

Quadro 2 - Modalidades terapêuticas na hemofilia

Tratamento sob demanda	Infusão de concentrado de fator após evidência clínica de sangramento.
Profilaxia intermitente	Infusões realizadas por períodos menores que 45 semanas/ano com o intuito de prevenir sangramentos.
Profilaxia contínua	Reposição com intenção de tratar por 52 semanas/ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas/ano (85% da intenção de tratar).
Primária	Infusões regulares iniciadas na ausência de lesão articular detectável no exame clínico e/ou em exames de imagem, antes da segunda hemartrose clinicamente evidente em grandes articulações e antes dos três anos de idade.
Secundária	Infusões regulares iniciadas após a segunda hemartrose clinicamente evidente, mas antes da detecção de artropatia pelo exame clínico ou de imagem.
Terciária	Infusões regulares iniciadas depois que a lesão articular já se tornou evidente no exame clínico ou em radiografias.

Fonte: SRIVASTAVA et al., 2013; BLANCHETTE et al., 2014a; BRASIL, 2015b.

A concepção do modelo profilático foi baseada na observação que pacientes com níveis circulantes de fator VIII ou IX da coagulação > 1 UI/dL apresentavam menos eventos hemorrágicos espontâneos e melhor preservação da estrutura e função articulares que aqueles com a forma grave de hemofilia (ARONSTAM et al., 1976; NILSSON et al., 1992; LÖFQVIST et al., 1997; FISCHER et al., 2001a; PETRINI, 2001; FELDMAN et al., 2006; MANCO-JOHNSON et al., 2007).

Embora os protocolos de Malmö e o de Utrecht sejam consagrados pelo uso na prática clínica, muitos outros esquemas profiláticos são utilizados e um regime otimizado ainda permanece a ser definido (SMITH et al., 1996; BOHN et al., 1998; LJUNG, 1998; MINERS et al., 1998; ASTERMARK et al., 1999; VAN DEN BERG et

al., 2001). A intensidade da profilaxia na hemofilia A pode ser classificada como profilaxia com dose plena (25 - 40 UI/Kg de fator VIII, três vezes por semana), dose intermediária (15 - 25 UI/Kg de fator VIII, três vezes por semana) ou baixa dose (10 - 15 UI/kg de fator VIII, uma a duas vezes por semana). A taxa de sangramento articular anual é sabidamente menor em quem recebe dose plena (MANCO-JOHNSON et al., 2007; FISCHER et al., 2013). Já os esquemas que utilizam doses mais baixas têm sido utilizados em países em desenvolvimento (CARCAO; SRIVASTAVA, 2016; GOUIDER et al., 2017) e dados recentes revelam que são capazes de reduzir de 80 a 90% dos sangramentos quando comparados ao regime de demanda (DALIRI, 2009; WU et al., 2011; TANG et al., 2013; VERMA et al., 2016; ESHGHI et al., 2017).

No Brasil, a profilaxia primária foi incorporada pelo SUS em novembro de 2011 (BRASIL, 2011a), baseada no protocolo canadense (Quadro 3), que prevê o escalonamento da dose se o paciente apresentar uma das seguintes situações:

- a) até duas hemartroses detectadas clinicamente na mesma articulação, em um período de até três meses consecutivos;
- b) três sangramentos detectados clinicamente, em partes moles ou articulares, ainda que em articulações diferentes, em um período de três meses consecutivos;
- c) três ou mais hemartroses detectadas clinicamente, enquanto estiver recebendo a mesma dosagem do concentrado de fator deficiente, em qualquer período de tempo (BRASIL, 2014a).

A crítica feita a esse protocolo é a tolerância de muitos eventos hemorrágicos antes que a dose seja escalonada, alcançando estados articulares abaixo dos ideais (KRAFT et al., 2012).

As modalidades secundária e terciária foram incorporadas meses mais tarde, entretanto, ambas foram descritas naquele momento como “profilaxia secundária de curta duração” pelo MS e utilizam doses de 20 - 30 UI/Kg de concentrado de fator VIII, 3 vezes por semana na hemofilia A ou 30 - 40 UI/Kg de concentrado de fator IX, 2 vezes por semana na hemofilia B (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2015b).

Quadro 3 - Protocolos de profilaxia em hemofilia

PROTOCOLO	FREQUÊNCIA DE INFUSÃO E DOSES DE FATOR VIII	FREQUÊNCIA DE INFUSÃO E DOSES DE FATOR IX
Malmö	25 - 40 UI/Kg, 3 vezes por semana	25 - 40 UI/Kg, 2 vezes por semana
Utrecht	15 - 30 UI/Kg, 3 vezes por semana	15 - 30 UI/Kg, 2 vezes por semana
Protocolo americano	25 UI/Kg em dias alternados	
Protocolo canadense de dose escalonada em profilaxia primária	Fase 1: 50 UI/Kg, 1 vez por semana Fase 2: 30 UI/Kg, 2 vezes por semana Fase 3: 25 UI/Kg em dias alternados (aumentar 5 UI/kg se os sangramentos persistirem).	

Fonte: NILSSON et al., 1992; FELDMAN et al., 2006; MANCO-JOHNSON et al., 2007; SRIVASTAVA et al., 2013.

2.2 A RELAÇÃO ENTRE A PROFILAXIA E A ARTROPATIA

Para que a profilaxia seja eficiente, devem-se levar em conta os recursos terapêuticos disponíveis, os fatores que possam influenciar a ocorrência de sangramento articular, como a prática de atividade física, a existência de sinovite crônica ou artropatia já estabelecida (Quadro 4) e o mais importante: o número de hemartroses considerado aceitável, que permanece indefinido. Em um contexto ideal, esse número deveria ser minimizado, visando prevenir a artropatia (OLDENBURG, 2015).

Quadro 4 - Fatores biológicos e ambientais que influenciam o risco de sangramento articular na hemofilia

ALTO RISCO DE SANGRAMENTO	BAIXO RISCO DE SANGRAMENTO
Fenótipo de doença grave	Fenótipo de doença leve
Farmacocinética desfavorável	Farmacocinética favorável
Lesão articular preexistente	Articulações saudáveis
Estilo de vida com alto risco de lesões	Sedentarismo
Atividades esportivas	Boa adesão ao tratamento
Baixa adesão ao tratamento	Tratamento adequado
Subtratamento	

Fonte: VALENTINO, 2014.

2.2.1 Os Fundamentos da Profilaxia

Diante da observação de que portadores de hemofilia com níveis plasmáticos de fator VIII ou IX > 1% raramente desenvolviam artropatia (RAMGREN, 1962), a hipótese de converter a hemofilia grave em uma forma mais leve através de infusões profiláticas do fator deficiente foi aventada ainda na década de 1950, na Suécia. O potencial benefício da profilaxia foi demonstrado, embora o regime utilizado fosse muito menos intensivo que os esquemas atuais (BERNTORP, 2013). Estudos pioneiros sobre profilaxia também foram realizados na Holanda (VAN CREVELD, 1971) e reconhecidos por acadêmicos de outros países da Europa e da América do Norte durante as décadas de 1960 e 1970 (ROBINSON; TITTLE; SMILEY, 1967; HIRSCHMAN; ITSCOITZ; SHULMAN, 1970; KASPER; DIETRICH; RAPAPORT, 1970; RAMSAY; PARKER, 1973; ARONSTAM et al., 1976).

O primeiro grande relato sobre profilaxia por longos prazos foi divulgado em 1992. Sessenta e seis portadores de hemofilia grave, de diversas faixas etárias foram acompanhados por até 25 anos, concluindo-se que a profilaxia, se iniciada precocemente, e sendo efetiva em manter os níveis de fator acima de 1%, poderia praticamente abolir o risco de desenvolvimento de artropatia (NILSSON et al., 1992). Dois anos mais tarde, Aledort e colaboradores (1994) publicaram outro estudo em que os pacientes tratados com esquemas profiláticos apresentaram melhores condições ortopédicas que aqueles tratados em regime de demanda após seis anos de seguimento.

2.2.2 A Influência das Variações Fenotípicas no Desenvolvimento da Artropatia e no Tratamento

A patogênese da artropatia continua sendo explorada, havendo evidências de que a presença de sangue livre nas articulações seja o fator desencadeador da resposta inflamatória. O ferro poderia promover a apoptose dos condrócitos e atuar também na membrana sinovial, favorecendo sua proliferação por induzir proto-oncogenes e estimular citocinas inflamatórias (ROOSENDAAL et al., 1998; LAFEBER; MIOSSEC; VALENTINO, 2008).

Pacientes em tratamento de demanda podem apresentar entre 20 e 50 hemartroses por ano, desenvolvendo dano articular permanente ainda em fases precoces da vida. A gravidade da artropatia traduz, na maioria das vezes, o número de hemartroses apresentadas. Porém uma vez que a lesão articular tenha início, ela será progressiva, mesmo que não haja mais hemorragias na articulação comprometida (ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994).

No entanto, a resposta inflamatória à presença de sangue em uma articulação varia de forma individual, dependendo da diversidade dos genes envolvidos na regulação das respostas inflamatória e imune (VALENTINO, 2010; SEN et al., 2013). Isso pode explicar o fato de que alguns meninos com múltiplas hemartroses permanecem sem injúria articular, enquanto outros apresentam sinais de artropatia detectadas através de exames de ressonância nuclear magnética (RNM), sem que tenham existido hemartroses clinicamente evidentes (MANCO-JOHNSON et al., 2007; VALENTINO et al., 2012a).

Sabe-se que entre 10 e 15% dos indivíduos com hemofilia A grave exibem um fenótipo atenuado da doença, com frequência reduzida de sangramentos espontâneos e baixo consumo de concentrado de fator de coagulação. Essa característica clínica pode determinar que as primeiras hemartroses ocorram mais tardiamente e que apenas artropatia mínima se desenvolva no decorrer da vida (JAYANDHARAN; SRIVASTAVA, 2008). Já naqueles com resposta inflamatória mais exacerbada, doses maiores de concentrado de fator e infusões mais frequentes podem ser necessárias para evitar o início da lesão articular (OLDENBURG, 2015; PETRINI et al., 2015).

Pelas similaridades com o componente inflamatório da artrite reumatoide e com o componente degenerativo da osteoartrose, Blobel e colaboradores (2015) sugerem

que a artropatia hemofílica seja vista como uma entidade clínica distinta e tratada conforme o estado articular de cada paciente. Essa conduta poderia otimizar a utilização de concentrado de fator, sobretudo em países em desenvolvimento.

Há que se considerar ainda as características farmacocinéticas que variam não apenas de forma dependente da idade. Sabe-se que a meia-vida do fator infundido é menor em crianças pequenas que em adultos. Mas, por razões ainda pouco esclarecidas, pode haver uma diferença de até 100% no tempo gasto para que os níveis de fator circulante decaiam até 1% após a aplicação de uma dose padronizada no mesmo grupo etário (COLLINS et al., 2010b).

2.2.3 As Expectativas sobre a Profilaxia

Se a profilaxia primária tem benefícios inegáveis, (PETRINI et al., 1991; OLDENBURG, 2015), a profilaxia terciária oferece ganhos questionáveis, uma vez que o tratamento não é capaz de reverter a artropatia. Contudo, as infusões profiláticas parecem retardar a progressão da lesão articular, reduzir a dor, a inflamação e o número de sangramentos, manter a mobilidade, reduzir o absenteísmo do paciente na escola ou no trabalho e melhorar sua qualidade de vida (FISCHER et al., 2001b; HAY, 2007; TAGLIAFERRI et al., 2008; COLLINS et al., 2010a; MANCO-JOHNSON et al., 2013; OLDENBURG, 2015).

Valentino (2014) defende que os fatores que contribuem para o desenvolvimento da artropatia (adesão ao tratamento, início precoce da profilaxia, idade à primeira hemartrose, presença de articulações-alvo, prática de atividades físicas e características farmacocinéticas), além de variarem entre pacientes, possam se alterar no mesmo indivíduo, em diferentes momentos, devendo ser revistos periodicamente e utilizados para planejamento de uma profilaxia individualizada.

Embora a profilaxia seja fortemente indicada para crianças e adolescentes com hemofilia grave (OLDENBURG, 2015) e defendida por alguns como terapia de escolha também para adultos (MAKRIS, 2012), acredita-se que, possivelmente, todos os indivíduos com hemofilia grave, tratados com os atuais esquemas de profilaxia, mais cedo ou mais tarde, desenvolverão algum grau de artropatia (BRACKMANN et al., 1992; NILSSON et al., 1992; ALEDORT; HASCHMEYER; PETTERSSON, 1994; MANCO-JOHNSON et al., 2007; GRINGERI et al., 2011; KHAWAJI; ASTERMARK;

BERNTOP, 2012; FISCHER et al., 2013; REININGER, CHEHADEH, 2013). Por esse motivo, são imprescindíveis os métodos de avaliação de resultados em hemofilia.

2.2.4 Avaliação de Resultados

Existe uma série de ferramentas que se propõem a avaliar resultados no tratamento da hemofilia, tendo cada uma delas suas indicações e limitações. Podem ser utilizados com essa finalidade a taxa de sangramento anual, o exame clínico periódico das articulações e exames de imagem como radiografias simples, RNM e ultrassonografia (USG), complementados por estimativas de qualidade de vida e de independência funcional na realização de atividades cotidianas (BLANCHETTE et al., 2014b; POONNOOSE; VAN DER NET, 2015).

2.2.4.1 Taxa anual de sangramentos

A taxa anual de sangramentos tem se tornado um marcador de resultados no meio clínico e pode auxiliar na tomada de decisões quanto a ajustes no tratamento. Para que se possam obter informações relevantes, um registro detalhado dos eventos hemorrágicos é necessário (POONNOOSE; VAN DER NET, 2015), mas o reconhecimento de uma hemartrose nem sempre é simples. A dor crônica, relacionada à artropatia, pode ser confundida com a dor provocada por um sangramento agudo. De maneira teórica, define-se hemartrose como uma sensação não usual na articulação, acompanhada de aumento do edema ou da temperatura da pele sobre a articulação, aumento da dor, perda progressiva da amplitude de movimento ou dificuldade maior que a habitual em movimentar a extremidade acometida. Um novo evento deve ser considerado se os sintomas ressurgem após 72 horas do término do tratamento para a articulação afetada (BLANCHETTE et al., 2014b).

Alguns autores se referem à taxa anual de sangramentos de maneira intercambiável com a taxa anual de sangramentos articulares, muitas vezes tornando confusa a interpretação de seus relatos. Para protocolos intensivos de profilaxia, a média de taxa anual de sangramento varia de dois a cinco, enquanto a média anual de sangramentos articulares é próxima de 0,5 (MANCO-JOHNSON et al., 2007; MANCO-JOHNSON et al., 2013). Porém observações muito prolongadas são necessárias a fim de detectar, após várias décadas de tratamento, qual taxa anual de

sangramentos pode ser considerada aceitável e qual resultará em disfunção musculoesquelética (JAYANDHARAN et al., 2009; FISCHER, 2012; OLDENBURG, 2015).

2.2.4.2 Exame clínico articular

Em 1981, o Comitê de Consultoria em Ortopedia da WFH propôs o uso de um conjunto de ferramentas para avaliação da saúde musculoesquelética, que incluía um escore de sangramento, o exame físico dirigido, uma escala de dor e uma classificação radiológica apresentada por Pettersson¹ no ano anterior (PETTERSSON; AHLBERG; NILSSON, 1980; PETTERSSON; GILBERT, 1985).

O exame físico, segundo a escala da WFH, deve considerar a amplitude de movimentos, a presença de contraturas em flexão, edema, crepitações, atrofia muscular, instabilidade articular e desvios axiais das seis principais articulações: tornozelos, joelhos e cotovelos. O escore varia de zero a 68, em que o zero representa a ausência de alterações articulares. Há que se ressaltar que essa escala foi desenvolvida em uma época em que o consumo de concentrado de fator nos países ocidentais era muito menor que o atual. Com a introdução da profilaxia primária e a consequente diminuição das taxas anuais de sangramento, não é incomum que as articulações permaneçam normais (pontuação zero) em exames seriados (FISCHER et al., 2013).

Além de apresentar baixa sensibilidade, a escala da WFH não considera as alterações fisiológicas da infância (MANCO-JOHNSON; FUNK, 2003). Com o propósito de corrigir essas limitações outros instrumentos como o *Colorado Physical Evaluation Score*, o *Ped-Net Stockholm* e o *Hemophilia Joint Health Score* foram criados, buscando identificar alterações articulares mais precoces e também levar em conta as características ortopédicas inerentes a cada etapa do crescimento e do desenvolvimento motor da criança (HILL; LJUNG; EUROPEAN PAEDIATRIC NETWORK FOR HAEMOPHILIA MANAGEMENT, 2003; MANCO-JOHNSON; FUNK, 2003; HILLIARD et al., 2006).

¹ A escala radiológica de Pettersson avalia em radiografias simples a presença de osteoporose, alargamento de epífises, irregularidades da superfície subcondral, diminuição do espaço articular, formação de cistos subcondrais, erosão da margem articular, incongruência das superfícies articulares, anquilose e deformidades (angulação ou deslocamento).

2.2.4.3 Exames de imagem

As radiografias simples, embora amplamente disponíveis, não detectam alterações precoces da artropatia, mas, apesar disso, o escore de Pettersson, publicado há mais de 35 anos, continua sendo utilizado para a análise radiográfica na hemofilia (PETTERSSON; AHLBERG; NILSSON, 1980; BRACKMANN et al., 1992). A RNM se mostra bem mais sensível aos sinais precoces de dano articular, mas o alto custo torna desencorajadora sua realização periódica (OLDENBURG, 2015).

Recentemente têm sido propostos protocolos para a utilização de USG para a detecção das alterações de partes moles que precedem a artropatia. Suas principais vantagens são a alta disponibilidade e o baixo custo do exame (ZUKOTYNSKI et al., 2007; KESHAVA et al., 2009; MELCHIORRE et al., 2011; MARTINOLI et al., 2013).

Oldenburg sugere um protocolo para crianças em profilaxia primária em que o exame clínico e USG sejam realizados anualmente. Entre seis e oito anos de idade, os tornozelos devem ser explorados através de RNM, uma vez que se tornaram as primeiras articulações a serem lesionadas na era da profilaxia. Já no regime de demanda, os joelhos permanecem sendo acometidos em primeiro lugar e de maneira mais grave (ARNOLD; HILGARTNER, 1970; MANCO-JOHNSON et al., 2007; OLDENBURG, 2015).

2.2.4.4 Avaliação da independência funcional e da qualidade de vida

Sabe-se que as alterações estruturais das articulações nem sempre correspondem a déficits na habilidade funcional (POONNOOSE; VAN DER NET, 2015). Reconhecendo a importância de uma abordagem holística da saúde articular, pesquisadores inicialmente utilizaram instrumentos genéricos, desenvolvidos para casos de artrose ou artrite reumatoide juvenil, como o HAQ (do inglês: *Health and Activity Questionnaire*) e o CHAQ (do inglês: *Child Health Assessment Questionnaire*) para mensurar o efeito de diferentes esquemas de tratamento nos níveis de atividade e independência funcional na hemofilia (SCHOENMAKERS et al., 2001; SOLOVIEVA, 2001). Na ausência de instrumentos específicos, o SF-36 (*Short Form of Medical Outcomes Study*) também foi utilizado para estimar o impacto da hemofilia sobre a saúde de maneira geral (FISCHER et al., 2005).

Em 2004, van Genderen e colaboradores criaram o HAL (*Haemophilia Activities List*), um questionário específico, autoaplicável, a respeito das habilidades funcionais na hemofilia. Com 42 atividades inclusas e escore variando de zero a 100, em que 100 representa o melhor estado funcional possível, o HAL precisou de adaptações para a população pediátrica, gerando então o Ped-HAL, que é uma medida subjetiva das limitações percebidas por terceiros (VAN GENDEREN et al., 2006; GROEN et al., 2010). Entretanto quando aplicado a meninos holandeses em profilaxia, o escore mediano do Ped-HAL foi 100 em todos os domínios (GROEN et al., 2010).

O FISH (*Functional Independence Score in Hemophilia*) foi desenvolvido na Índia, paralelamente ao HAL. Composto para medir objetivamente a habilidade funcional, mostrou-se útil para discriminar a gravidade das limitações entre pacientes com hemofilia, assim como para diferenciá-los de controles sadios. À semelhança do Ped-HAL, sua utilidade também pode ser limitada na profilaxia, devido ao efeito teto (POONNOOSE et al., 2007).

Mais recentemente, o *Hemophilia and Exercise Project Test Questionnaire* (HEP-Test-Q) foi criado para determinar o desempenho físico de maneira subjetiva em domínios de mobilidade, força e coordenação, resistência e percepção corporal. Todavia medidas objetivas complementares são necessárias para a obtenção dos resultados musculoesqueléticos conforme o esquema terapêutico instituído (CZEPA; VON MACKENSEN; HILBERG, 2012).

Como os instrumentos apresentados usam domínios predeterminados sobre as atividades, eles podem não representar as prioridades funcionais do paciente. O *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM) permite priorizar interesses entre os domínios de autocuidado, produtividade e lazer. O COPM tem se mostrado bastante útil em aferir a efetividade de intervenções no manejo da hemofilia (PADANKATTI et al., 2011).

Também com o intuito de compreender o sucesso advindo das novas estratégias terapêuticas em hemofilia, uma série de questionários sobre qualidade de vida vem suportando os benefícios da profilaxia. Infusões profiláticas se mostram capazes de manter a percepção de saúde próxima do normal, ainda que os custos diretos e indiretos do tratamento sejam extraordinários (BLANCHETTE et al., 2014b; CHEN, 2016).

2.3 ANÁLISE ECONÔMICA DO TRATAMENTO DA HEMOFILIA

2.3.1 Análise do Custo da Doença

A avaliação econômica em saúde tem sido cada vez mais utilizada como auxílio na tomada de decisões políticas quanto à alocação de recursos limitados. O alto custo associado ao tratamento faz da hemofilia um alvo potencial constante para tentativas de cortes de gastos pelos provedores de saúde (JOHNSON; ZHOU, 2011). A hemofilia requer tratamento por toda a vida e, embora seja uma condição rara, os custos agregados impõem uma grande carga financeira não somente ao indivíduo, mas a todo o sistema de saúde e à sociedade (GLOBE; CURTIS; KOERPER, 2004; TENCER et al., 2007; CHEN, 2016). Os avanços terapêuticos foram alcançados com altíssimos investimentos, fazendo com que a hemofilia permaneça como uma das mais caras e desafiadoras doenças no que diz respeito ao manejo adequado (SCHRAMM; BERGER, 2003; ULLMAN; HOOTS, 2006).

Alguns estudos conduzidos na Europa mostraram que, embora a estimativa de gastos com cuidados em saúde em hemofilia fosse de aproximadamente duas a três vezes os recursos disponíveis para a média da população geral, em países desenvolvidos, a utilização desses recursos poderia chegar efetivamente a 20 - 30 vezes (BLOOM et al., 2001). Na Alemanha, em 2007, o custo médio anual para o tratamento de um indivíduo com hemofilia variou entre 40.000 e 120.000 euros, enquanto as despesas médias com a população geral foram de 2.500 euros por pessoa em um ano (FELDMAN et al., 2007).

A preocupação econômica tem sido uma constante desde que o tratamento da hemofilia se tornou disponível. Já em 1973, Lazerson demonstrou que os gastos com crioprecipitado eram responsáveis por quase 90% dos custos do tratamento, aumentando três vezes se doses profiláticas fossem utilizadas. Ainda hoje, estima-se que 50 a 90% das despesas se devam ao tratamento farmacológico, variando com a modalidade terapêutica adotada e a intensidade dos sintomas (BOHN et al., 1998; SCHRAMM; BERGER, 2003; GLOBE; CURTIS; KOERPER, 2004; ULLMAN; HOOTS, 2006; TENCER et al., 2007; GUH et al., 2012a; GUH et al., 2012b; ZHOU et al., 2015).

São reconhecidos como fatores relacionados ao maior custo do tratamento a gravidade da hemofilia, o uso de produtos recombinantes, a modalidade terapêutica profilática, a presença de artropatia, inibidores ou comorbidades e a necessidade de

IT, de agentes *bypass* (concentrado de complexo protrombínico, concentrado de fator VII recombinante) ou da implantação de cateter para infusões de concentrado de fator (GLOBE; CURTIS; KOERPER, 2004; TENCER et al., 2007; VALENTINO et al., 2012b; EANDI; PRADELLI; POVERO, 2013; ROCHA et al., 2015). Para Nerich e colaboradores (2008), segundo seu estudo realizado na França, crianças consomem maiores quantidades de concentrado de fator que os adultos (3.204 *versus* 1.106 UI/Kg de peso por ano), porém essa constatação não foi confirmada em Portugal (ROCHA et al., 2015). A distância percorrida até o centro de tratamento em busca de atendimento também aumenta os custos, além de se postar como barreira ao recebimento de cuidado para complicações agudas (PRICE et al., 2015).

2.3.1.1 Identificação, mensuração e valoração de custos em hemofilia

Em Economia da Saúde os custos são classificados em diretos, indiretos e intangíveis. Na hemofilia os custos diretos estão fortemente vinculados ao tratamento medicamentoso, os indiretos, à diminuição da capacidade produtiva e os intangíveis, à pior qualidade de vida e ao impacto físico e emocional provocados nos pacientes e em seus cuidadores (CHEN, 2016).

2.3.1.1.1 Custos diretos da hemofilia

Os custos diretos de uma doença se referem às despesas diretamente relacionadas aos serviços de saúde empregados no tratamento da doença em si e das possíveis complicações. Podem ser divididos em custos médicos ou não médicos. Em hemofilia, os custos diretos médicos incluem os gastos com medicações anti-hemorrágicas, a utilização de serviços de saúde em consultas multidisciplinares, médicas ou fisioterápicas, atendimentos no Serviço Social e Psicologia, hospitalizações, visitas a serviços de urgência e emergência, procedimentos ambulatoriais, exames laboratoriais e outras medicações relacionadas à hemofilia como a terapia antirretroviral. Já os custos diretos não médicos abrangem pagamentos de cuidadores remunerados, transporte do paciente para consultas, adaptações no domicílio, entre outros (ESCOBAR, 2010; JOHNSON; ZHOU, 2011; DALTON, 2015).

Um trabalho americano, com perspectivas atuariais, calculou em 140.000 dólares por ano o custo médio do tratamento de um paciente com hemofilia, sendo cerca de 90% do montante gastos com aquisição de concentrado de fator. Entretanto esse valor aumenta substancialmente na presença de complicações como artropatia incapacitante, hepatite C ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (GUH et al., 2012a; GUH et al., 2012b; ZHOU et al., 2015). Em 2000, um estudo multicêntrico francês calculou em 65.000 euros por ano o gasto com medicamentos para o tratamento da hemofilia, o que correspondeu a 98% de todos os custos médicos (MOLHO et al., 2000).

Enquanto o tratamento domiciliar pode diminuir as despesas ao reduzir o número de consultas, atendimentos de urgência e complicações hemorrágicas (LAZERSON, 1973; ROCHA et al., 2015), as hospitalizações, por sua vez, causam um impacto financeiro significativamente negativo ao provedor. Os custos médios de uma hospitalização na presença de hemofilia são quase nove vezes maiores que a mesma hospitalização na ausência de coagulopatia (FREDERICKS; PYENSON; IWASAKI, 2013).

O desenvolvimento de inibidores torna o cenário ainda mais desafiador ao provedor de saúde, uma vez que as opções terapêuticas como concentrados de fator em altas doses, indução de IT ou utilização de agentes *bypass* são todas muito dispendiosas, chegando a cinco vezes o custo do tratamento convencional. Além disso, há que se considerar que a presença de inibidor aumenta em duas vezes a probabilidade de hospitalização por eventos hemorrágicos (GUH et al., 2012a; GUH et al., 2012b; GOMEZ et al., 2014; BERNTORP et al., 2015). Em 2004, na Alemanha, a indução de IT em crianças custava de 70.290 a 3.812.400 euros, conforme a duração do esquema, que poderia variar entre dois e 24 meses. Para adultos, um esquema de IT com 36 meses de duração alcançava a quantia de 17.253.000 euros (AUERSWALD et al., 2004).

2.3.1.1.2 Custos indiretos da hemofilia

Os custos indiretos incluem a perda da produtividade devido à morbidade e à mortalidade, situação em que nenhuma transação monetária está envolvida. Referem-se ao tempo de trabalho perdido pelo doente, ao tempo de trabalho perdido por familiares ou amigos devido ao cuidado dispensado ao paciente ou aos cuidados não

remunerados providos por familiares e amigos do portador de hemofilia (JOHNSON; ZHOU, 2011). A redução na produtividade e o aumento do absenteísmo resultam de eventos agudos da hemofilia, do tratamento, das deficiências advindas da doença ou do óbito (ESCOBAR, 2010).

Uma pesquisa realizada com 90 cuidadores e pacientes com hemofilia avaliou a relação entre a qualidade de vida e a produtividade, mensurada pelo absenteísmo, revelando que entre os que estavam empregados, os déficits físicos contribuíam para substancial perda ou comprometimento do tempo de trabalho (BROWN et al., 2009).

A iniciativa HERO (*The Hemophilia Experiences, Results and Opportunities*) foi projetada para buscar maior compreensão sobre as questões psicossociais que as pessoas com hemofilia enfrentam. Desenvolvida em 12 países, incluindo o Brasil, com mais de 1.200 participantes, HERO mostrou que 80% dos pacientes relataram algum impacto da coagulopatia em suas ocupações. Quarenta por cento escolheram suas atividades, considerando desde o início as necessidades estabelecidas pela doença e 22% acreditavam que já haviam perdido empregos anteriormente por causa da hemofilia. Além do mais, 63% dos pais de meninos com hemofilia relataram que sentiam que a condição do filho tinha um impacto negativo em seus trabalhos e 17% tinham deixado voluntariamente suas ocupações para prestar maior assistência à criança (FORSYTH et al. 2014).

Nos Estados Unidos, de 474 pacientes, 45% estavam empregados em tempo integral. Do restante, 25% dos trabalhadores em tempo parcial e 30% dos desempregados atribuíam suas situações trabalhistas à hemofilia. Doze por cento dos pais de meninos com hemofilia estavam subempregados, evidenciando a importante carga financeira imposta também à sociedade (NIU et al., 2013).

2.3.1.1.3 Custos intangíveis da hemofilia

Os custos intangíveis se referem ao impacto na qualidade de vida do paciente e de seu cuidador, assim como os efeitos psicológicos e emocionais, a dor e o sofrimento, todos de difícil mensuração (ESCOBAR, 2010). Indivíduos com hemofilia apresentam baixos níveis de qualidade de vida nos domínios de mobilidade, dor e desconforto, autocuidado, ansiedade e depressão e realização de atividades usuais (FORSYTH et al., 2014). Em um estudo brasileiro realizado em 2013, a qualidade de vida relacionada à saúde em homens com hemofilia foi significativamente afetada pela

presença de articulações-alvo e infecção pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou pelo vírus da hepatite C (HCV), sendo as dimensões que abordaram saúde física, esportes e lazer, as mais prejudicadas (FERREIRA et al., 2013).

Os aspectos psicossociais também podem impedir que as pessoas com hemofilia vivam conforme seus desejos. Transtornos psiquiátricos são as comorbidades mais comumente encontradas, ainda que nem todos os acometidos os associem à presença da coagulopatia. Pais de portadores de hemofilia acreditam que a doença influencie o relacionamento entre eles e seus filhos e também entre as crianças e os colegas de escola (FORSYTH et al., 2014).

2.3.2 Análise de Custo-efetividade da Profilaxia em Hemofilia

A análise de custo-efetividade é um método sistemático de comparação de dois ou mais programas alternativos pela medição dos custos e consequências de cada um. O numerador se refere aos custos em unidades monetárias, enquanto o denominador diz respeito aos resultados, que são unidades naturais, não monetárias, relacionadas ao objetivo clínico da intervenção. À razão obtida entre a diferença de custos pela diferença de resultados chama-se razão custo-efetividade incremental ou ICER (do inglês: *incremental cost-effectiveness ratio*) (TAN-TORRES, et al., 2003; BRASIL, 2009a). No caso específico da hemofilia, pode-se comparar o tratamento profilático com o de demanda, o regime de IT com o uso de agentes *bypass*, a utilização de concentrados de fator plasmático ou recombinante, o tratamento domiciliar com o realizado em centros de tratamento de hemofilia, entre muitas outras possibilidades. Como exemplos de resultados podem ser citados o número de sangramentos evitados, o tempo para desenvolvimento de uma articulação-alvo ou de um estado articular radiológico específico (CARCAO; UNGAR; FELDMAN, 2004).

Dados de grandes estudos que demonstraram a maior efetividade da profilaxia sobre o tratamento de demanda em reduzir o número de sangramentos, desviaram o debate do campo clínico para o econômico (ROOSENDAAL; LAFEBER, 2007; LJUNG, 2009; MAKRIS, 2012). Já foi demonstrado que a reposição profilática de concentrado de fator é uma das terapias mais efetivas utilizadas na Medicina, uma vez que o número necessário para tratar é igual a um, ou seja, cada paciente com hemofilia grave, recebendo profilaxia, terá benefício. Ademais, o tratamento é essencialmente não tóxico (FELDMAN et al., 2012). Dessa maneira o que se busca

atualmente são estratégias para otimizar a custo-efetividade da profilaxia, melhorando desfechos clínicos e reduzindo custos totais em longo prazo, quando comparada ao tratamento de demanda (ROOSENDAAAL; LAFEBER, 2007; LJUNG, 2009; MAKRIS, 2012; DALTON, 2015).

Muito se discute a custo-efetividade do tratamento da hemofilia em países com os mais diversos estágios de desenvolvimento econômico. No Reino Unido, em 1998, as modalidades de demanda e profilaxia foram comparadas, tendo como alvo o número de sangramentos. Adultos inicialmente tratados com regime demanda apresentaram uma mediana de 37 sangramentos (11 a 132) no ano anterior ao início da profilaxia. No ano subsequente à mudança de regime terapêutico, esse número caiu para 13 (0 a 92), o que representou uma redução de 65%. A quantidade mediana de concentrado de fator utilizado aumentou de 560 UI/Kg (196 a 3.120 UI/Kg) para 1.935 UI/Kg (592 a 3.376 UI/Kg), representando um aumento de 350%. Entre as crianças o número mediano de sangramentos caiu de 21 (3 - 64) para 11 (0 - 49) após a profilaxia. Uma grande dificuldade desse tipo de cálculo é o fato de que a dose de concentrado de fator necessária varia com o peso corporal, independente da modalidade terapêutica adotada. O ICER para profilaxia, quando comparada ao tratamento de demanda, foi de 547 libras por sangramento evitado nesse estudo (MINERS et al., 1998).

No México, um modelo teórico foi utilizado para analisar os custos e efeitos ao longo da vida de pessoas com hemofilia tratados em uma das seguintes modalidades: crioprecipitado no centro de saúde; concentrado de fator de coagulação no centro de saúde; concentrado de fator de coagulação domiciliar. Os custos do tratamento usando crioprecipitado foram mais altos quando incluídos os tratamentos da hepatite C e da AIDS. O concentrado de fator VIII representou de 65 - 96% dos custos totais para quem não utilizava crioprecipitado. Uma grande limitação foi a dificuldade de se compararem estratégias terapêuticas em que uma modalidade está associada a menor expectativa de vida e o óbito representa custo zero. Ainda assim, a utilização de concentrado de fator domiciliar melhorou substancialmente os desfechos clínicos, com níveis reduzidos de custo anual (MARTÍNEZ-MURILLO et al., 2004).

Na Itália, crianças de um a sete anos, com hemofilia grave, sem inibidores ou artropatia, foram randomizadas a receberem tratamento profilático ou de demanda como parte do estudo ESPRIT (do inglês: *Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial*). O ICER para prevenir uma hemartrose com profilaxia foi de

7.537 euros e para prevenir lesões ortopédicas detectáveis à radiografia chegou a 200.000 euros nos primeiros sete anos de seguimento (GRINGERI et al., 2011).

2.3.3 Análise de Custo-utilidade da Profilaxia em Hemofilia

Agregando qualidade aos resultados, a relação de custo-utilidade é um método de análise econômica em que os benefícios de uma intervenção em saúde são expressos como uma medida geral de utilidade ou preferência, geralmente em forma de QALY (do inglês: *quality-adjusted life years*), traduzido para o português brasileiro como anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Um AVAQ é definido como um ano de perfeita saúde. O conceito de AVAQ leva em consideração tanto a qualidade de vida relacionada à saúde quanto a expectativa de vida dessa população (CARCAO; UNGAR; FELDMAN, 2004; JOHNSON; ZHOU, 2011).

Nos Estados Unidos, um modelo com duas coortes hipotéticas foi desenvolvido. Em uma coorte os sujeitos recebiam infusões profiláticas e, em outra, infusões conforme a demanda. As infusões de concentrado de fator VIII tinham início aos 12 meses de vida e continuavam inalteradas durante toda a vida. Um modelo de Markov² recursivo foi usado para estimar os custos esperados e AVAQs associados a cada coorte. A análise foi completada da perspectiva da sociedade, usando uma taxa de desconto de 3% ao ano com base em dólares americanos no ano de 2.000 e horizonte temporal de 50 anos. De acordo com esse modelo, a profilaxia geraria maior custo pelo tempo de vida (3.542.357 dólares) e mais AVAQs (18,9) que o regime sob demanda (2.455.268 dólares e 15,3 AVAQs). O ICER foi calculado em 298.531 dólares por AVAQ (CHARLES; HAY, 2001).

Na Itália, um modelo de Markov foi desenvolvido para simular o uso da profilaxia primária ou secundária e o tratamento por demanda em uma coorte hipotética de 100 indivíduos com hemofilia A grave, na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde. O ICER foi de 40.229 euros por AVAQ ganho com a profilaxia primária, em relação ao tratamento de demanda e de 40.236 euros por AVAQ ganho com a profilaxia secundária (COLOMBO et al. 2011).

² Modelo de Markov é um tipo de modelo de decisão analítica que caracteriza coortes de indivíduos baseado em um número finito de estados mutuamente exclusivos, tempo em que os indivíduos permanecem em cada estado e probabilidades de transição entre um estado e outro.

No Canadá, uma coorte hipotética de meninos de um a seis anos, com hemofilia A, analisou, do ponto de vista da sociedade, a relação de custo-utilidade da profilaxia primária padrão, da profilaxia com dose escalonada e do tratamento de demanda. Os estados de saúde foram baseados no número de articulações-alvo. O custo adicional por hemartrose evitada foi de 3.192 dólares canadenses quando se comparou profilaxia com dose escalonada com o tratamento de demanda, e de 9.046 dólares canadenses quando se comparou profilaxia padrão com a de dose escalonada. Comparando o tratamento de demanda e a profilaxia com dose escalonada, o ICER foi de 542.938 dólares canadenses por AVAQ ganho e maior que 1.000.000 dólares canadenses por AVAQ ganho na comparação entre dose escalonada e profilaxia padrão (RISEBROUGH et al., 2008).

Na Tailândia, através de modelo teórico, comparou-se tratamento domiciliar com não domiciliar. Os estados de saúde incluídos foram: saudável, evento ameaçador da vida, cirurgia de emergência e óbito. Em todos os grupos, o custo por AVAQ ganho com o tratamento domiciliar se mostrou menor que uma vez o PIB *per capita* do país (PATTANAPRATEEP; CHUANSUMRIT; KONGSAKON, 2014).

A profilaxia foi estratégia dominante sobre o tratamento de demanda no Reino Unido (MINERS et al., 2002). Nos Estados Unidos, o ICER de 68.000 dólares, gerado na comparação entre a profilaxia e o tratamento por demanda, permaneceu dentro da faixa de tratamentos reembolsados pelos planos de saúde. Na Suécia, o custo de 1,1 milhão de coroas suecas por AVAQ também foi considerado valor reembolsável (FARRUGIA et al., 2013). Já na Colômbia, o ICER por AVAQ ganho com a profilaxia primária foi de 105.081.022 pesos colombianos, correspondentes a 55.204 dólares americanos. A profilaxia não foi aceita como uma abordagem custo-efetiva por ultrapassar o valor de três vezes o produto interno bruto *per capita* do país (MARSEILLE et al., 2015; CASTRO-JARAMILLO; MORENO-VISCAYA; MEJÍA, 2016).

Para inibidores de alta resposta, a Associação Europeia de Hemofilia propôs um modelo de árvore de decisão em que os pacientes tratados com IT na infância ganhariam mais AVAQs e apresentariam menos sangramentos que os que recebessem agentes *bypass* sob demanda ou profilaticamente. Porém não foi possível validar o modelo de decisão analítica para adultos (BERNTORP et al., 2015).

O Estudo Econômico Europeu, envolvendo dados de 506 pacientes com hemofilia, mostrou que a qualidade de vida foi maior em adultos recebendo profilaxia, comparado ao tratamento de demanda, mas que, talvez pelo tempo de seguimento

ter sido limitado, o ICER para adquirir um AVAQ foi de mais de 1,5 milhão de euros (LIPPERT et al., 2005). A profilaxia em adultos é onerosa e não elimina completamente o risco de sangramentos. Além do mais, o limite de sucesso potencial precisa ser definido e balanceado contra os custos requeridos para obter uma diminuição específica na taxa de sangramento (BERNTORP et al., 2015).

Com efeito, a profilaxia tem sido adotada pelos países desenvolvidos, com diferentes sistemas de saúde. A valorização dessa modalidade terapêutica pela sociedade, a despeito do alto custo do tratamento, pode ser devida a cinco fatores basicamente:

- a) o tratamento é dirigido a uma condição hereditária, pela qual o comportamento e o estilo de vida do paciente não podem ser responsabilizados;
- b) o tratamento é dirigido principalmente a crianças, que são protegidas de forma diferenciada na maioria das sociedades contemporâneas;
- c) por se tratar de uma doença rara, o custo total do tratamento se torna relativamente pequeno quando comparado ao de doenças de alta prevalência;
- d) a estratégia é preventiva, sendo vista como preferível ao tratamento de danos já estabelecidos;
- e) o alto custo do tratamento advém da obtenção de produtos seguros, uma vez que por muito tempo os portadores de hemofilia têm sido vistos como canários na mina de carvão³ do sistema de coleta, processamento e distribuição de sangue (FELDMAN et al., 2012).

Contudo os modelos econômicos teóricos precisam considerar os custos locais e consumo de concentrado de fator, a gravidade clínica, as complicações e as comorbidades para tentar retratar a realidade de cada país no que se refere ao tratamento da hemofilia (SALINAS-ESCUADERO et al., 2013; UNIM et al., 2015).

Ainda que todas as análises econômicas concorram para otimizar o manejo da hemofilia e compreender a utilização dos recursos de saúde no seu tratamento, persiste uma necessidade crítica de informação sobre a crucial importância da adesão à profilaxia para a manutenção da saúde articular (CHEN, 2016).

³ No Reino Unido, era costume até a década de 1980, que os mineiros levassem canários para as minas de carvão como sentinelas. Em caso de liberação de gases tóxicos, os pássaros morreriam antes dos mineiros, alertando-os sobre a necessidade de deixarem imediatamente o local.

2.4 A ADESÃO AO TRATAMENTO

Uma enorme quantidade de pesquisas busca persistentemente o desenvolvimento de medicamentos com eficácia comprovada e perfil favorável da relação entre o risco e o benefício de sua utilização. Já a percepção dos efeitos dos tratamentos medicamentosos relatada pelos usuários vem se tornando o foco de forma bem mais recente (DESHPANDE et al., 2011; NELSON et al., 2015). Brown e Bussell (2011) destacam que não se pode esquecer de que entre o desenvolvimento de um medicamento eficaz e o alcance dos resultados esperados, figura, de forma imperativa, a adesão ao tratamento.

A OMS define adesão como a extensão na qual o comportamento de uma pessoa corresponde às informações acordadas com o profissional de saúde, no que diz respeito não apenas ao uso dos medicamentos prescritos, mas ao seguimento de uma dieta e/ou à execução de mudanças no estilo de vida (SACKETT; HAYNES, 1976; HAYNES, 1979). A adesão seria então o envolvimento ativo, voluntário e colaborativo do paciente em um curso aceitável de atitudes para produzir uma ação terapêutica (DELAMATER, 2006; HO; BRYSON; RUMSFELD, 2009).

Na literatura científica os termos “*adherence*” e “*compliance*” são muitas vezes usados como sinônimos, sendo a separação meramente acadêmica na prática clínica (BROWN; BUSSEL, 2011; OBRELI-NETO et al., 2012). Entretanto para alguns autores, “*adherence*” implica em um envolvimento colaborativo no desenvolvimento e ajuste do plano terapêutico, com livre escolha sobre seguir ou não este plano. Já o termo “*compliance*” pressupõe um papel mais passivo, de obediência às ordens do profissional de saúde (BRAWLEY; CULOS-REED, 2000; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; DE LAS CUEVAS, 2011).

Embora sem consenso, entende-se a adesão como a utilização dos medicamentos prescritos em pelo menos 80% de seu total, respeitando-se dosagem, horários e duração do tratamento (LEITE; VASCONCELLOS, 2003; THORNBURG; PIPE, 2006; DU TREIL; RICE; LEISSINGER, 2007; THORNBURG, 2008; LAM; FRESCO, 2015).

A não adesão à farmacoterapia é considerada um grande problema de saúde pública. As taxas de adesão são tipicamente mais altas nas enfermidades agudas. Dessa maneira, estima-se que 50% dos portadores de doenças crônicas em países desenvolvidos não sejam aderentes a terapias medicamentosas, sendo esse número

ainda maior nos países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; BROWN; BUSSEL, 2011). A persistência do paciente tende a diminuir com o passar do tempo, caindo de forma mais evidente após o sexto mês de tratamento (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

2.4.1 Fatores Associados à Adesão

A adesão à terapia medicamentosa é especialmente complexa e requer estratégias multidirecionais para sua melhora (BROWN; BUSSEL, 2011). Apesar de evidências contrárias, existe uma tendência em se concentrar em fatores relacionados ao paciente como as causas da não adesão, mesmo quando os problemas relativos ao provedor de assistência e ao sistema de saúde são os principais determinantes dessa situação. O cumprimento ideal de um plano terapêutico é frequentemente afetado por mais de um obstáculo, geralmente relacionado a diferentes aspectos da doença e do tratamento (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; ODEGARD; GRAY, 2008; OBRELI-NETO et al., 2010).

Allenet e colaboradores (2013) descrevem que a adesão está sempre sujeita a múltiplas influências e restrições, sendo que esses determinantes interagem entre si e podem ser didaticamente agrupados em cinco domínios:

a) fatores demográficos e socioeconômicos: características demográficas; estabilidade familiar; recursos materiais; custos associados ao cuidado; aspectos étnicos e culturais.

b) paciente e/ou meio: conhecimento teórico; conhecimento prático, *know-how*, competência de autocuidado; experiências anteriores (eficácia, tolerância); representações relacionadas à enfermidade e aos medicamentos; emoções; recursos externos e internos.

c) doença (impacto direto): presença de distúrbios cognitivos, distúrbios visuais ou transtornos de personalidade; ausência de sintomas; presença de adicções ou de estado depressivo.

d) tratamento medicamentoso (restrições que o tratamento impõe): tempo despendido para a medicação; complexidade do tratamento; modalidade de administração do medicamento; duração do tratamento.

e) sistema de saúde/ provedor de cuidados: qualidade da relação terapêutica entre paciente e cuidador; organização da assistência.

Deste modo, medidas que visem melhorar a adesão devem ser adaptadas às demandas relacionadas à doença em suas particularidades e nesse intuito, os sistemas de saúde e os provedores de cuidados precisam desenvolver meios de determinar com precisão não só a adesão, mas também os fatores que a influenciam (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; MARTIN et al., 2005).

2.4.1.1 A adesão à profilaxia em hemofilia

A profilaxia em hemofilia tem aumentado a efetividade do tratamento e, conseqüentemente, melhorado a qualidade de vida dos pacientes e familiares, afirmando suas autonomias (PETRINI et al., 2015; MANCO-JOHNSON et al., 2017). Contudo essa modalidade terapêutica intensiva é complexa, requerendo dedicação por toda a vida, preparação cuidadosa do medicamento para infusão e repetidas punções venosas, sendo a adesão em longo prazo crucial para o sucesso da prevenção de sangramentos e manutenção da saúde articular (THORNBURG; PIPE, 2006; BERNTORP, 2009; COPPOLA et al., 2012; SCHRIJVERS et al., 2013; SCHRIJVERS et al., 2016).

Sabe-se que a incidência de não adesão é mais alta em terapias profiláticas. A baixa adesão contribui de forma significativa para o aumento dos custos em saúde e curiosamente tem sido associada a piores resultados clínicos mesmo quando se utiliza placebo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Em hemofilia, infusões aleatórias de concentrado de fator, desrespeitando o esquema profilático proposto, podem levar a um desperdício de recursos e conseqüências desapontadoras quanto à saúde articular (BOHN et al., 1998). A má adesão à profilaxia em hemofilia está associada a um maior número de episódios hemorrágicos e articulações-alvo entre adultos e a maior absenteísmo na escola e escores mais baixos de saúde física entre as crianças (KRISHNAN et al., 2015).

Embora não haja uma formalidade sobre a relação entre a idade e a adesão em hemofilia, é conhecido o fato de que, nas doenças crônicas, crianças e pais relatam adesão mais alta quando comparados a grupos de adolescentes e adultos. Esse fenômeno é explicado pela responsabilidade pelo tratamento (KYNGÄS, 2000; GARCÍA-DASÍ et al., 2015). Crianças que recebem as infusões de fator realizadas por um membro da família mostram uma adesão mais alta que adultos que fazem suas

próprias infusões (KRISHNAN, 2015), enquanto uma tendência a pior adesão é vista em adolescentes e adultos jovens (DI MATTEO, 2004).

Schrijvers e colaboradores (2013) identificaram como fatores motivadores para adesão à profilaxia em hemofilia a experiência prévia de sintomas, a crença positiva na necessidade de tratamento e uma boa relação com o provedor de cuidados de saúde. Assim, alguém em profilaxia primária pode, teoricamente, nunca ter apresentado sintomas e, portanto, não perceber os benefícios da profilaxia (THORNBURG; PIPE, 2006). A importância do relacionamento com o centro de tratamento da hemofilia também foi demonstrada. Uma boa relação com o hematologista foi fortemente associada com a adesão ao esquema profilático prescrito, seguida por uma boa relação com a enfermagem e com o menor tempo gasto em busca de atendimento (DE MOERLOOSE et al., 2008).

A crença no tratamento influencia a adesão de forma um pouco superior à experiência de sintomas (HORNE et al., 2013; SCHRIJVERS et al., 2013). O modelo das crenças em saúde tem sido usado para compreender a adesão à terapia medicamentosa há muitos anos e pode ser adaptado para a hemofilia. Os componentes desse modelo incluem a percepção individual sobre: (1) a susceptibilidade pessoal a uma condição particular; (2) a gravidade das consequências orgânicas e/ou sociais que podem resultar dessa condição; (3) os potenciais benefícios de ações de saúde ou eficácia em prevenir ou reduzir a susceptibilidade e/ou a gravidade; (4) as barreiras físicas, psicológicas e financeiras e os custos relacionados ao início ou à manutenção do comportamento preconizado (BECKER et al., 1979; JONES; SMITH; LLEWELLYN, 2014). Adaptado para a hemofilia, o modelo de crenças deveria incluir a percepção da susceptibilidade às hemartroses; a percepção da gravidade das hemartroses; a percepção dos riscos da hemofilia quanto à possibilidade de outros sangramentos; e a compreensão dos potenciais benefícios da profilaxia (THORNBURG; PIPE, 2006).

Diversas tentativas já foram realizadas com o propósito de identificar os fatores que dificultam a adesão à terapia profilática em hemofilia. A inconveniência das infusões, o tempo gasto no preparo do medicamento, o esquecimento, a falta de comprometimento, o estresse familiar ou social, a criança não cooperativa, os custos do tratamento, a transição para a idade adulta, a dificuldade de acesso venoso e a falta de supervisão são alguns dos fatores descritos (GERAGHTY; MANCO-JOHNSON, 2001; THORNBURG; PIPE, 2006; PETRINI, 2007; DE MOERLOOSE et

al., 2008; FISCHER et al., 2008; HACKER; PENICA; WILLIAMS, 2008; PETRINI; SEUSER, 2009; WALSH; VALENTINO, 2009; PETRINI et al., 2015).

Na perspectiva dos pacientes, algumas estratégias poderiam melhorar a adesão à profilaxia, sendo fundamentadas principalmente na educação sobre os benefícios do tratamento. Entre essas estratégias foram sugeridas uma melhor comunicação com o provedor de cuidados, visitas mais frequentes ao centro de tratamento, supervisão e rastreamento das infusões através de ligações telefônicas, *websites* ou outros meios eletrônicos e melhorias nos concentrados de fator (DE MOERLOOSE et al., 2008; FURLAN; KRISHNAN; VIETRI, 2015).

Do ponto de vista dos profissionais de saúde, a conscientização dos pacientes sobre os potenciais benefícios também se destaca como importante ferramenta para melhorar a adesão à profilaxia (LINDVALL et al., 2006). Outras abordagens sugeridas foram promover a profilaxia como forma de reduzir o desenvolvimento de inibidores e de possibilitar a participação em atividades esportivas (PETRINI, 2007); intervenções psicológicas como condicionamento e reforço positivo para diminuir a ansiedade quanto às punções venosas; e o treinamento para a autoinfusão para estimular a independência. Uma terapia individualizada, com número inicial reduzido de infusões, ou infusões programadas para antes da realização de atividades físicas, também poderia contribuir para melhor adesão à profilaxia (PETRINI, 2007; FISCHER et al., 2008; PENICA; WILLIAMS, 2008; PETRINI et al., 2015).

Acredita-se que os progressos alcançados pela indústria farmacêutica na produção de concentrados de fator de coagulação, permitindo diminuição no volume a ser infundido, técnicas mais simples de administração, produtos de bioengenharia com meia-vida mais longa também poderão facilitar a adesão às infusões regulares (PETRINI et al., 2015). De fato, pesquisas sugerem melhor adesão com redução da frequência de doses em doenças crônicas (SAINI et al., 2009), embora essa associação ainda não tenha sido demonstrada na hemofilia (KRISHNAN et al., 2015).

Com efeito, o reconhecimento dos obstáculos à adesão ao tratamento em hemofilia e o desenvolvimento de estratégias para contorná-los são os primeiros passos para se alcançar os benefícios clínicos e de qualidade de vida relacionada à saúde que a profilaxia pode proporcionar (KRISHNAN et al., 2015).

2.4.2 Avaliação da Adesão à Terapia Medicamentosa

A má adesão às terapias de longo prazo compromete gravemente a efetividade do tratamento, além de aumentar seu custo, o que se reflete como um problema crítico que afeta a qualidade de vida dos pacientes e a economia em saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; HO; BRYSON; RUMSFELD, 2009).

Embora as análises sejam muitas vezes apresentadas como variáveis dicotômicas (adesão *versus* não adesão), a adesão é um espectro contínuo, que varia de zero a mais de 100%, uma vez que podem ser utilizadas quantidades de medicamento maiores que as prescritas (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Admite-se que não exista um método que possa ser considerado inequívoco para mensurar a adesão à farmacoterapia (BRAWLEY; CULOS-REED, 2000; MONNETTE et al., 2017). Os métodos existentes podem ser divididos em diretos e indiretos. Os diretos são técnicas laboratoriais de análise que examinam se o medicamento foi utilizado na dose e frequência necessárias, enquanto os métodos indiretos são fundamentados em informações produzidas pelo paciente ou em outras estimativas (MÁRQUEZ-CONTRERAS, 2008).

2.4.2.1 Métodos diretos para avaliação da adesão

Os métodos diretos são baseados em análises laboratoriais para quantificar o fármaco, metabólitos ou outros marcadores em fluidos biológicos, e correlacionar a quantidade encontrada com o uso recente do medicamento (JOHNSON et al., 2016).

A principal vantagem de um método direto é a capacidade de eliminar as interferências do relato do paciente. Entretanto sua aplicabilidade pode ser limitada pelo elevado custo financeiro, que dificulta sua aplicação em larga escala na prática clínica. Além disso, os métodos diretos costumam ser invasivos e sensíveis apenas ao uso recente do medicamento, não permitindo determinar a adesão entre os intervalos de coleta de seus fluidos biológicos para análise. Outra desvantagem é a necessidade de conhecimento dos parâmetros farmacocinéticos (velocidade de absorção, taxa de ligação a proteínas plasmáticas, vias de metabolização e meia-vida de eliminação) para a correta interpretação dos valores obtidos por meio da detecção do fármaco ou metabólito em fluidos corporais. Os testes também podem ser

influenciados por fatores fisiológicos e interações medicamentosas (OBRELI-NETO et al., 2012).

Em hemofilia a medida mais objetiva de adesão à profilaxia seriam dosagens plasmáticas aleatórias do fator VIII ou IX para confirmar as infusões do concentrado de fator. Contudo essa estratégia não é logisticamente factível e a detecção de níveis baixos de fator circulante poderia ser atribuída às propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas e não à adesão propriamente dita (COLLINS et al., 2010b; THORNBURG, 2010).

Ainda entre os métodos diretos, descreve-se a observação direta por um profissional de saúde, que verifica a utilização do medicamento no horário e na quantidade estabelecida pelo regime terapêutico prescrito. É aplicável principalmente em âmbito hospitalar (LAM; FRESCO, 2015; JOHNSON et al., 2016). No contexto ambulatorial, a aplicabilidade deste método torna-se limitada pela necessidade de se disponibilizar um profissional de saúde para realizar as observações em cada dose. Mas existem circunstâncias específicas, como no tratamento da tuberculose, em que a observação direta ainda é uma ferramenta utilizada na prática clínica (BRASIL, 2011c).

Ainda que os métodos diretos sejam considerados robustos, eles são limitados a umas poucas drogas e têm alto custo, justificando assim a utilização dos métodos indiretos (ALLENET et al., 2013).

2.4.2.2 Métodos indiretos para avaliação da adesão

Os métodos indiretos têm menor custo e são de fácil aplicação, porém o produto pode ser influenciado pelo paciente. São métodos que determinam a adesão através de informações fornecidas pelo próprio paciente e/ou outras estimativas indiretas do uso do medicamento (JOHNSON et al., 2016). Podem ser classificados em: análise de base de dados administrativos, contagem manual de comprimidos, utilização de sistemas eletrônicos de monitoramento de medicação (MEMS, do inglês: *medication event monitoring system*), observação de cuidadores e questionários, diários ou entrevistas (ALLENET et al., 2013).

2.4.2.2.1 Análise de base de dados administrativos

A análise de uma base de dados administrativos pode fornecer uma estimativa do procedimento geral do paciente, ao calcular intervalos entre prescrições, intervalos entre a aquisição de medicamentos ou retirada nas farmácias, taxa de posse de medicamentos, entre outras muitas mensurações consideradas equivalentes (HESS et al., 2006). Para isso verifica-se o grau de concordância entre o intervalo real (número de dias entre retirada anterior e a retirada atual de medicamentos) e o intervalo ideal (número de dias estimado entre a retirada anterior e a retirada atual de medicamentos, segundo o regime terapêutico prescrito), sendo dita boa adesão quando a razão entre o intervalo real e o ideal se encontra entre 80 e 115%. Apesar de ser barato e de fácil aplicação, esse método não provê garantias de que, tendo adquirido o medicamento com a periodicidade ideal, ele tenha sido utilizado conforme a prescrição (LAM; FRESCO, 2015).

Em hemofilia, os registros de dispensação de concentrado de fator pela farmácia do centro de tratamento podem superestimar a adesão à profilaxia. Esse fato ocorre quando a dispensação realizada no intervalo ideal de tempo não se traduz em infusões das doses prescritas ou em infusões nos dias ou horários programados (THORNBURG, 2010).

Uma grande limitação dos registros de dispensação de medicamentos é a impossibilidade de se identificar aquisições em farmácias que não compartilham a mesma base de dados (OBRELI-NETO et al., 2012). O sistema informatizado “Hemovida Web – Coagulopatias”, criado pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do MS, tem como uma de suas intenções monitorar o quantitativo de concentrado de fator de coagulação dispensado a cada paciente, em uma tentativa de melhorar o planejamento de ações e a organização da atenção aos portadores de hemofilia (BRASIL, 2009b).

Existe ainda a possibilidade de armazenamento de medicamentos, sobretudo quando esses são fornecidos de forma gratuita por um serviço de saúde (ALLENET et al., 2013). A exigência da devolução de todos os frascos vazios para nova retirada de concentrado de fator na farmácia do centro de tratamento foi uma forma encontrada pelo MS de impedir ou pelo menos dificultar essa atitude (BRASIL, 2014a).

2.4.2.2.2 Contagem manual de comprimidos

A contagem manual de comprimidos verifica o grau de concordância entre a quantidade de comprimidos utilizada em um determinado intervalo de tempo e a quantidade que deveria ter sido utilizada nesse intervalo, conforme a prescrição. É pouco onerosa e de fácil aplicação, mas reflete apenas o suposto consumo global de medicamentos. Não é capaz de detectar se comprimidos foram desprezados para simular boa adesão ou se foram respeitadas as dosagens diárias. Também não se aplica a medicações injetáveis (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; ALLENET et al., 2013; JOHNSON et al., 2016;).

2.4.2.2.3 Sistemas eletrônicos de monitoramento de medicação

Esse método emprega o número de vezes que a embalagem dos medicamentos foi aberta, sendo necessário o uso de frascos especiais que fazem esse registro, permitindo criar um relatório sobre o provável padrão de utilização dos medicamentos. Apesar de ser considerado um dos métodos mais acurados, o preço é um fator limitante (LEVINE et al., 2006). Fornece informações mais detalhadas que a contagem manual de comprimidos, mas as aberturas dos frascos não significam obrigatoriamente que a medicação foi ingerida no horário registrado (ALLENET et al., 2013).

2.4.2.2.4 Relatos de observadores

Considerando a adesão como um espectro amplo de comportamentos e não um estado categórico, a extrema falta de adesão pode ser facilmente perceptível por um observador. No entanto pode ser muito difícil estimar graus mais baixos de não adesão. Um estudo sobre o tratamento da tuberculose e profissionais de saúde do serviço em que esses pacientes eram atendidos verificou que as observações são pouco reprodutíveis e tendem a superestimar a adesão ao tratamento proposto (MACINTYRE; GOEBEL; BROWN, 2005).

2.4.2.2.5 Adesão autorrelatada

Compreende as entrevistas, aplicação de questionários ou preenchimento de diários de medicação. São métodos de fácil execução e baixo custo, sendo os mais utilizados na avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia (THORNBURG, 2010). Requerem o estabelecimento de uma boa relação terapêutica entre o profissional de saúde e o paciente para que as respostas fornecidas sejam confiáveis. O viés de memória também precisa ser considerado na análise (NGUYEN; LA CAZE; COTTRELL, 2014).

As entrevistas são compostas por questões abertas, não ameaçadoras e sem julgamento prévio, realizadas pelo profissional de saúde, buscando estimular o compartilhamento do usuário com o profissional de saúde de suas experiências com os medicamentos. Pode haver dificuldades no entendimento das questões, influenciando diretamente a interpretação das respostas (MAC LAUGHLIN et al., 2005).

Os diários de medicação são registros feitos pelo paciente de todos os eventos relacionados ao uso da medicação (horário, quantidade utilizada, dificuldades encontradas, reações adversas entre outros), que devem ser periodicamente conferidos por um profissional de saúde. É um método barato, porém é limitado pela necessidade de dedicação e pode ser prejudicado pelo baixo grau de letramento, pelo esquecimento ou pela desmotivação (STIRRATT et al, 2015).

Os questionários estruturados constituem o método mais utilizado na prática clínica. São baseados em questões diretas que verificam o comportamento do paciente quanto ao uso do medicamento diante de situações como o esquecimento, as reações adversas e a melhora do quadro clínico. Posteriormente, essas atitudes são interpretadas para avaliação da adesão (BRAWLEY; CULOS-REED, 2000; MÁRQUEZ-CONTRERAS, 2008). A aplicação de questionários estruturados tem baixo custo, é uma técnica rápida, fácil e quantitativa, mas as respostas podem ser facilmente manipuladas pelo respondedor para evitar constrangimentos (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). Em 2011 Garfield e colaboradores encontraram mais de 50 questionários sobre adesão à terapia medicamentosa na atenção primária à saúde. Os formatos são bastante diversificados e as opções de respostas podem variar entre “sim” e “não”, escalas de Likert ou escalas analógicas visuais (ALLENET et al., 2013).

Para a OMS nenhuma estratégia isolada de avaliação de adesão é considerada ideal, sendo indicada uma abordagem multidimensional, combinando um autorrelato a uma medida objetiva razoável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). A concordância entre um autorrelato e outra medida de adesão pode variar amplamente, conforme o instrumento utilizado. Os questionários e os diários tendem a apresentar uma concordância de moderada a alta com os métodos eletrônicos, podendo ser preferíveis às entrevistas (STIRRATT et al., 2015). Contudo a utilização de testes em paralelo pode gerar impressões discrepantes e não há, até o momento, diretrizes sobre como interpretar essas discordâncias (OBRELI-NETO et al., 2012).

2.5 O QUESTIONÁRIO VERITAS-Pro

O instrumento VERITAS-Pro foi desenvolvido por pesquisadores americanos no *Indiana Hemophilia and Thrombosis Center* (IHTC), em Indianápolis, Estados Unidos. Trata-se de um questionário que pode ser respondido tanto por um paciente quanto por um observador do tratamento realizado. A proposta é avaliar a adesão global aos regimes de profilaxia em hemofilia, assim como seus componentes específicos (LOCK et al., 2014). As questões iniciais tiveram origem em grupos focais realizados com portadores de hemofilia. As adaptações efetuadas resultaram em um questionário composto por 24 itens, distribuídos em seis domínios: *time*, *dose*, *plan*, *remember*, *skip* e *communicate* (DUNCAN et al., 2010). Visando maximizar a consistência interna entre as dimensões, os itens foram escritos com algum conteúdo sobreposto e itens que compartilhavam um conteúdo mínimo com outros itens na mesma dimensão foram deletados do conjunto inicial de questões (DE VELLIS, 2012). A versão original do VERITAS-Pro está exposta no Quadro 5.

Quadro 5 - Versão original do VERITAS-Pro

<i>'Time'</i>
<p>1 <i>I do prophylaxis infusions on the scheduled days.</i></p> <p>2 <i>I infuse the recommended number of times per week.</i></p> <p>3 <i>I do prophylaxis infusions in the morning as recommended.</i></p> <p>4 <i>I do infusions according to the schedule provided by the treatment</i></p>
<i>'Dose'</i>
<p>5 <i>I use the doctor-recommended dose for infusions.</i></p> <p>6 <i>I infuse at a lower dose than prescribed.</i></p> <p>7 <i>I increase or decrease the dose without calling the treatment centre.</i></p> <p>8 <i>I use the correct number of factor boxes to total my recommended dose.</i></p>
<i>'Plan'</i>
<p>9 <i>I plan ahead so I have enough factor at home.</i></p> <p>10 <i>I keep close track of how much factor and how many supplies I have at home.</i></p> <p>11 <i>I run out of factor and supplies before I order more.</i></p> <p>12 <i>I have a system for keeping track of factor and supplies at home.</i></p>
<i>'Remember'</i>
<p>13 <i>I forget to do prophylaxis infusions.</i></p> <p>14 <i>Remembering to do prophylaxis is difficult.</i></p> <p>15 <i>I remember to infuse on the schedule prescribed by the treatment centre.</i></p> <p>16 <i>I miss recommended infusions because I forget about them.</i></p>
<i>'Skip'</i>
<p>17 <i>I skip prophylaxis infusions.</i></p> <p>18 <i>I choose to infuse less often than prescribed.</i></p> <p>19 <i>If it is inconvenient to infuse, I skip the infusion that day.</i></p> <p>20 <i>I miss recommended infusions because I skip them.</i></p>
<i>'Communicate'</i>
<p>21 <i>I call the treatment centre when I have questions about haemophilia or treatment.</i></p> <p>22 <i>I call the treatment centre when I have haemophilia-related health concerns or when changes occur.</i></p> <p>23 <i>I make treatment decisions myself rather than calling the haemophilia centre.</i></p> <p>24 <i>I call the treatment centre before medical interventions, such as dental extractions, colonoscopies, visits to the emergency room or hospital stays.</i></p>

Fonte: LOCK et al., 2014.

As opções de respostas do VERITAS-Pro são apresentadas em escalas de Likert de cinco pontos, variando do “nunca” ao “sempre”. Uma resposta “sempre” reflete a melhor adesão em alguns itens (sentenças 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 15, 21, 22 e 24) e a pior adesão possível nos demais. Para cada item foi atribuído um valor numérico de forma que a resposta que exprime a melhor adesão corresponde a um ponto e a resposta que representa a pior adesão recebe a pontuação cinco. Os valores possíveis de cada domínio variam de quatro a 20 pontos e do questionário completo, de 24 a 120 pontos (menor adesão) (DUNCAN et al., 2010).

2.5.1 A Utilização do VERITAS-Pro na Prática Clínica

Em 2010, Duncan e colaboradores publicaram os primeiros resultados do questionário VERITAS-Pro. Aplicado a 67 participantes nos Estados Unidos (28 pacientes com hemofilia e 39 pais de pacientes), a média do escore total foi 41,2, variando de 24 a 87. O domínio “*dose*” foi o de menor pontuação média (5,4), enquanto “*time*” resultou em uma média de 7,5, a maior entre os domínios. Isso se traduz pela maior adesão dos participantes à dose prescrita e menor adesão quanto à incorporação da profilaxia em suas rotinas. Os pesquisadores propuseram, após análise estatística, que um escore total menor que 57 seria indicativo de boa adesão.

Em 2014, um estudo multicêntrico holandês utilizou uma versão traduzida do VERITAS-Pro para avaliar 40 adolescentes e 60 pais de crianças com hemofilia quanto à adesão à profilaxia. O escore total mediano foi mais alto entre os adolescentes (44) do que entre os pais (36) (LOCK et al., 2014).

Ainda em 2014, uma pesquisa americana realizada por meio digital em um encontro sobre hemofilia, com 80 pacientes de 13 a 25 anos, evidenciou que melhor adesão ao tratamento prescrito estava associada a menor probabilidade de o indivíduo ter dor articular crônica (McLAUGHLIN et al., 2014).

No ano seguinte, outra pesquisa realizada por meio digital envolveu 110 participantes (adultos com hemofilia e pais de pacientes com menos de 18 anos) da Austrália, Canadá e Estados Unidos. Os autores concluíram que a má adesão à profilaxia, detectada pelo VERITAS-Pro, estava associada a maior número de dias perdidos na escola, devido a sangramentos, entre as crianças, e a maior número de sangramentos de escape entre os adultos (KRISHNAN et al., 2015).

Na Alemanha, em 2016, todos os pacientes com hemofilia grave ou moderada da *German Haemophilia Patient Organisation* que estavam em profilaxia foram avaliados através do VERITAS-Pro, com um escore total médio igual a 36,7. Os 397 participantes apresentaram menor média no domínio correspondente a “*plan*” (5,3) e maior no domínio correspondente a “*communicate*” (7,0). A pior adesão foi detectada no grupo etário de 30 a 39 anos de idade, com um escore médio de 45,6 (MIESBACH, KALNINS, 2016).

A versão do questionário adaptada para o espanhol foi validada em 2017. A avaliação de 73 pacientes com hemofilia, entre 13 e 62 anos, resultou em um escore total médio igual a 46,2, com médias mais altas nos domínios correspondentes a “*time*” (8,8) e “*communicate*” (10). A porcentagem de pacientes com má adesão à profilaxia na pesquisa espanhola, maior que na população do trabalho original, gerou a discussão sobre a influência da gratuidade do tratamento no comprometimento do paciente em seguir uma prescrição (CUESTA-BARRIUSO et al., 2017).

No Brasil, diante da inexistência de instrumento específico para a avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, a adaptação e validação do VERITAS-Pro se fizeram oportunas e exequíveis.

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.

(Roger von Oech)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Adaptar e validar a versão brasileira do questionário VERITAS-Pro para a avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia.

Realizar uma análise da estimativa dos custos diretos médicos do tratamento da hemofilia, sob a perspectiva do SUS, através de abordagem de microcusteio.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Adaptar, para portadores de hemofilia em tratamento profilático e para seus cuidadores, o conteúdo e a semântica do questionário VERITAS-Pro original.

Avaliar as propriedades psicométricas da versão brasileira do VERITAS-Pro.

Verificar, de forma empírica, o impacto orçamentário real a partir da incorporação de novas tecnologias no tratamento da hemofilia.

“Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa. ”

(Guimarães Rosa)

4 REFERENCIAL METODOLÓGICO

4.1 ADAPTAÇÃO CULTURAL DO INSTRUMENTO

Com a globalização e o crescente número de pesquisas multinacionais, a necessidade de adaptar instrumentos de avaliação de estados de saúde para serem utilizados em diferentes culturas também tem se tornado maior. Grande parte dos instrumentos é desenvolvida em países de língua inglesa e, mesmo nesses países, os pesquisadores devem considerar as populações imigrantes em seus estudos, especialmente quando sua exclusão possa causar um erro sistemático na avaliação dos resultados (BEATON et al., 2007).

Quando os questionários estão disponíveis apenas em inglês, cabe aos pesquisadores optar por desenvolver um novo instrumento em sua própria linguagem ou adaptar um instrumento já existente. O processo de adaptação de um questionário para ser utilizado em um novo país, nova cultura e/ou linguagem requer uma metodologia única de modo a alcançar a equivalência entre o original e a linguagem-alvo (COSTER; MANCINI, 2015).

Devido às diferenças de expressão, de comportamento e de contexto social, a simples tradução dos termos de um questionário por transposição de palavras de um idioma a outro não é suficiente para torná-lo utilizável em uma nova cultura (COSTER; MANCINI, 2015). O grau de adaptação requerido depende das similaridades entre as linguagens. As diferenças percebidas entre países europeus, por exemplo, são muito menores do que as encontradas ao se compararem linguagens europeias com árabes ou asiáticas (BRISLIN; LONNER; THORNDIKE, 1973).

De forma objetiva, a adaptação transcultural de um instrumento abrange não apenas a tradução literal de palavras e sentenças individuais de um idioma para outro, mas sua adaptação propriamente dita, ou seja, a inserção da tradução na linguagem, no contexto cultural e no estilo de vida da nova população a que se destina o questionário (GJERSING; CAPLEHORN; CLAUSEN, 2010).

A adaptação cultural será considerada válida se suas propriedades psicométricas se mantiverem semelhantes às do instrumento original após análises empíricas que demonstrem sua confiabilidade e validade (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

4.1.1 Tradução

As traduções de questionários utilizados para a avaliação de estados de saúde ou de resultados relatados por pacientes tendem a ter qualidade mais alta quando realizadas por pelo menos dois tradutores independentes. Isso permite a detecção de erros e interpretações diferentes de itens ambíguos no questionário original (ACQUADRO et al., 2008).

A qualificação e as características dos tradutores também devem ser consideradas. Tradutores com escolaridade mais alta podem não ser culturalmente representativos da população a qual o questionário se destina. Além disso, é controverso se os tradutores devem ou não ter conhecimento dos objetivos do material a ser traduzido e dos conceitos envolvidos. Quando cientes dos objetivos subjacentes, os tradutores podem oferecer uma versão mais confiável da mensuração pretendida. De outra forma, tradutores que desconhecem os conceitos envolvidos podem ser mais aptos a extrair significados inesperados do instrumento original (BEATON et al., 2007).

4.1.2 Tradução de volta ao idioma original ou ‘retrotradução’

A ‘retrotradução’ consiste em traduzir de volta para o idioma original o instrumento que foi traduzido para a linguagem-alvo com a finalidade de comparar o novo produto com o instrumento primário. Essa etapa tem se mostrado útil para melhorar a qualidade da versão final, uma vez que pode identificar equívocos na primeira tradução, detectar possíveis erros de significado e/ou conteúdo e revelar falhas na adaptação para o contexto cultural de destino (ACQUADRO et al., 2008; BORSA; DAMÁSIO; BANDEIRA, 2012). Recomenda-se que seja feita por nativos, que realizarão a tradução em sua língua materna, que sejam fluentes nas expressões idiomáticas e nas formas coloquiais do idioma de origem do questionário e que não tenham participado da etapa anterior. É preferível que esses tradutores não tenham conhecimento do documento original, não estejam cientes do objetivo do estudo e dos conceitos subjacentes ao material. Assim, livres de preconceitos ou expectativas, os tradutores poderão revelar significados ou interpretações inesperadas na versão final (COSTER; MANCINI, 2015).

4.1.3 Revisão por Peritos

Consiste na avaliação da tradução por um comitê multidisciplinar de especialistas na área a que o instrumento se refere, preferencialmente bilíngues. Nessa etapa é realizada uma minuciosa revisão da tradução obtida, comparando-a com a versão original. Com o objetivo de resolver discrepâncias e minimizar erros de compreensão, itens irrelevantes, redundantes, impróprios ou inadequados podem ser substituídos, a fim de consolidar a versão do instrumento. Para determinar se há equivalência entre o instrumento original e a versão, o comitê deve considerar as equivalências semântica (significado das palavras), idiomática (expressões idiomáticas e coloquiais), cultural e conceitual (MAIA et al., 2012).

4.1.4 Pré-Teste

Consiste na aplicação da versão traduzida do questionário a uma amostra da população para a qual foi adaptado, visando detectar erros, confirmar a compreensão de todas as perguntas e avaliar a validade de face do instrumento (YASIR ARAFAT et al., 2016).

4.1.5 Avaliação das Propriedades Psicométricas

4.1.5.1 Validade

A validade de um instrumento é o grau em que o instrumento mede o que supostamente deve medir, ou seja, o construto para o qual foi desenvolvido. Embora inúmeros aspectos e abordagens investigativas tenham sido descritos, a validade pode ser dividida em três aspectos principais: validade de conteúdo, de critério e de construto. A validade de conteúdo diz respeito a extensão em que os itens da escala refletem o domínio de interesse. A validade de critério considera se a escala tem associação empírica com critérios externos tais como outros instrumentos estabelecidos. A validade de critério pode ser concorrente ou preditiva. Será concorrente quando a coleta da informação sobre o critério e a coleta da informação pelo teste a ser validado ocorrerem de forma simultânea; ou será preditiva se o teste a ser validado for utilizado para coleta das informações anteriormente à mensuração

do critério por outros instrumentos (PASQUALI, 2009). Por último, a validade de construto examina a relação teórica dos itens uns com os outros e com a escala hipotetizada. Desses três tipos de validade a de construto é a mais passível de exploração por análise numérica, através da análise fatorial (TERWEE et al, 2007), sendo considerada a forma mais fundamental de validade dos instrumentos, pois se refere ao grau em que uma medição se relaciona, de forma coerente, a outras medições (conceitos, construtos), vinculadas a uma teoria (PASQUALI, 2009; FAYER; MACHIN, 2016).

4.1.5.2 Confiabilidade

A avaliação da confiabilidade consiste em determinar se a escala produz resultados consistentes e medidas reprodutíveis. Quanto menor a variação produzida pelo instrumento nas mensurações repetidas de um atributo, maior a sua confiabilidade. Usualmente se verifica o grau de confiabilidade por meio do teste-reteste e da avaliação da consistência interna (SIKORSKII; NOBLE, 2013).

A análise por meio da consistência interna é o método mais utilizado para se verificar a confiabilidade de um instrumento. Pela consistência, observa-se o grau de covariância dos itens de um teste entre si, ou seja, verifica-se se todas as suas subpartes medem a mesma característica. Embora existam várias técnicas para verificar a consistência interna, a mais utilizada na literatura é o coeficiente alfa de Cronbach. Os índices de consistência interna variam de zero a um e, quanto mais alto o coeficiente de confiabilidade, mais exata é a medida, porém se consideram aceitáveis valores entre 0,70 e 0,90. Abaixo de 0,70, o valor de alfa é considerado insatisfatório e acima de 0,90 pode indicar redundância dos itens (TERWEE et al, 2007; PASQUALI, 2009; FAYERS; MACHIN, 2016).

A confiabilidade descreve também aspectos da repetibilidade e estabilidade das medidas. O instrumento deve fornecer valores similares se usado repetidamente no mesmo paciente enquanto a condição dele não mudou. Opta-se pelo teste-reteste quando o pesquisador aplica o mesmo teste aos mesmos sujeitos em duas ocasiões diferentes. A correlação entre os escores obtidos nas duas administrações vai resultar em um coeficiente de confiabilidade que pode variar de zero a um, em que um representa a maior confiabilidade possível (PASQUALI, 2009). Se o paciente tem uma condição estável, o nível de concordância entre as ocasiões indica confiabilidade do

instrumento. É importante escolher um intervalo adequado. Intervalos muito curtos podem permitir que o paciente se lembre das respostas anteriores enquanto em períodos muito longos podem ocorrer mudanças nas condições do sujeito (SIKORSKII; NOBLE, 2013).

O coeficiente de correlação ordinária também chamado de correlação de Pearson é, por vezes, defendido como medida da repetibilidade. Entretanto por se tratar de uma medida de associação, mensurações repetidas podem ser altamente correlacionadas embora sistematicamente diferentes. Por esse motivo, ao se trabalhar com variáveis contínuas, o coeficiente de correlação intraclasse pode ser uma abordagem mais adequada da confiabilidade (KOO; LI, 2016).

4.2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

A incorporação de tecnologias cada vez mais dispendiosas ocasiona uma elevação dos custos, resultando em uma crescente preocupação com a sustentabilidade dos sistemas de saúde (ROBERT et al., 2012). Por esse motivo, diversos países têm elaborado diretrizes de avaliações econômicas com o intuito de orientar boas práticas nessa área de pesquisa (INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH, 2018).

As avaliações econômicas em saúde são técnicas formais para comparar alternativas de ações, considerando custos e consequências para a saúde, e assim auxiliar o gestor a alocar os recursos sempre limitados e escassos. Enquanto as avaliações parciais como a análise de custo de doença e a análise de impacto orçamentário contemplam apenas os custos, as avaliações completas ou totais também incluem alguma medida de desempenho das alternativas consideradas como a custo-efetividade, custo-minimização, custo-utilidade ou a relação custo-benefício (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016).

A análise de custo da doença avalia custos diretos e indiretos de um cenário clínico, ou seja, quanto uma sociedade gasta com uma doença e, seguindo esse raciocínio, quanto poderia ser economizado se a doença fosse extinta. Também é capaz de identificar os diferentes componentes do custo total da doença em um determinado intervalo de tempo (método de prevalência) ou avaliar os custos ao longo de toda a vida de todos os casos novos diagnosticados em um dado período (método de incidência) (JO, 2014). Já a análise de impacto orçamentário, que avalia as

consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, é uma ferramenta cujos conceitos fundamentais e métodos somente tomaram forma na última década (NEUMANN, 2007). O principal papel desse tipo de estudo é a previsão do impacto financeiro global da adoção de determinada tecnologia, estimando-se o gasto atual com uma dada condição de saúde, a fração de indivíduos elegível para a nova terapia e o grau de inserção dessa nova terapia após sua incorporação (BRASIL, 2012b).

Quanto ao tipo de dados incluídos nas análises, os estudos de avaliação econômica podem ser classificados em:

a) empíricos: os dados são coletados diretamente de estudos observacionais, ensaios clínicos ou bases de dados; ou

b) baseados em modelagem computadorizada: dados de fontes diversas são inseridos em modelos informatizados como árvores de decisão ou coortes de Markov para projetar consequências futuras de intervenções comparadas.

A coleta retrospectiva de dados tende a produzir resultados mais generalizáveis, uma vez que as informações provenientes da prática clínica são reais (ANDERSON, 2010).

Para Silva e colaboradores (2016), após a definição do tipo de análise e da fonte de dados, são seis as etapas que devem ser seguidas quando se estimam custos em saúde: a definição da perspectiva do estudo; a delimitação do horizonte temporal; a identificação dos custos; a mensuração dos custos; a determinação do método para valoração dos custos e os ajustes temporais.

A perspectiva indica o contexto em que se dá a tomada de decisão. Ao se optar por uma fonte pagadora, seja ela o paciente, o hospital, o SUS, a saúde suplementar ou mesmo toda a sociedade, restringe-se a estimativa dos custos ao que é efetivamente de responsabilidade financeira daquele pagador (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016). Desse modo, na perspectiva do SUS, todos os custos diretos cobertos devem ser computados a partir dos valores constantes em suas tabelas de procedimentos (BRASIL, 2014b).

Horizonte temporal é o período sobre o qual os dados de custos e os desfechos em saúde são coletados. A escolha do horizonte temporal deve considerar o curso natural da condição e as consequências da intervenção, uma vez que a duração precisa ser suficiente para que nenhum evento relevante deixe de ser contemplado na análise (ROBERTS et al., 2012).

Na etapa de identificação dos custos é necessária uma descrição completa e detalhada dos recursos econômicos utilizados e a valoração deve ser compatível com a perspectiva. Há três tipos de custos em avaliação econômica: os diretos, os indiretos e os intangíveis. Os custos diretos podem ser subdivididos em custos médicos (medicamentos, exames, consultas entre outros) e não médicos (transporte do paciente para consulta, pagamento de cuidador remunerado, adaptação do domicílio para melhor acessibilidade etc.). Os custos indiretos se referem à perda de produtividade devido à doença ou ao tratamento, e os custos intangíveis dizem respeito ao sofrimento, à dor e à exclusão social, ou seja, fatores que diminuem a qualidade de vida do indivíduo. Os custos intangíveis têm valoração difícil e bastante controversa (ESCOBAR, 2010; JOHNSON; ZHOU, 2011; OLIVEIRA, SANTOS, SILVA, 2014; DALTON, 2015).

Para valoração dos custos diretos são utilizados os métodos de micro ou macrocusteio. O método de microcusteio ou *bottom-up* (de baixo para cima) foca no indivíduo, sendo necessária uma amostra representativa para que possa haver inferências posteriores. O método de macrocusteio ou *top-down* (de cima para baixo) refere-se a dados agregados, em que o custo total é dividido pelo número de pacientes atendidos (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014). O microcusteio permite um alto grau de detalhamento pois baseia-se em dados primários de estudos observacionais, enquanto o macrocusteio é mais simples, feito a partir de bancos de dados administrativos, refletindo de modo menos detalhado as características da amostra (BRASIL, 2014b).

Quando o horizonte temporal é longo, usualmente é necessário ajustar os valores pela passagem do tempo, aplicando-se taxa de desconto a valores que serão incorridos no futuro para trazê-los de volta ao presente ou taxa de inflação para custos realizados no passado, para corrigi-los ao valor real (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016). Uma exceção são as análises de impacto orçamentário em que os ajustes para a inflação e para taxa de descontos não são rotineiramente recomendados já que o horizonte temporal tende a ser curto (um a cinco anos) e o orçamento é um valor financeiro gasto no presente, não sendo reajustado pela inflação, nem influenciado por descontos (MARSHALL et al., 2008).

Segundo as diretrizes do MS (BRASIL, 2014b), nas análises de impacto orçamentário é desejável que se trabalhe apenas com custos diretos em populações abertas, isto é, que ao longo do tempo, indivíduos possam sair da população por

motivos que não óbitos (migração, mudança para um estágio de doença não mais elegível para o tratamento), assim como possa ocorrer a entrada de indivíduos por nascimento ou incidência de doença. O tamanho da população deve ser delimitado, correspondendo à prevalência da condição na população alvo. São sempre preferíveis as informações procedentes de órgãos oficiais ou de publicações científicas para a definição do cenário de referência e dos cenários alternativos. Para isso podem ser utilizados os preços de fábrica, preços de aquisição pelo gestor, preço médio de mercado, tabelas de repasses do SUS ou ainda bancos de preços de MS.

As informações geradas em avaliações econômicas parciais auxiliam na determinação de prioridades de financiamento e de pesquisa por ressaltar as áreas nas quais existem ineficiências. Além disso, dados reais obtidos de estudos observacionais podem ser utilizados para a calibração dos critérios adotados nas modelagens computadorizadas de impacto orçamentário, melhorando a credibilidade das estimativas obtidas no modelo ajustado (BRASIL, 2012b). As limitações advêm da diversidade de métodos utilizados, o que dificulta a comparabilidade dos resultados que variam conforme a perspectiva, fonte de dados, inclusão de custos indiretos e intervalo temporal (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016).

“Viver é enfrentar um problema atrás do outro. O modo como você encara os problemas é que faz a diferença.”

(Benjamin Franklin)

5 MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

A validação da versão brasileira do VERITAS-Pro trata-se de um estudo metodológico, exploratório-descritivo, com abordagem quantitativa. Os estudos metodológicos visam à investigação de métodos para coleta e organização dos dados, tais como: desenvolvimento, validação e avaliação de instrumentos de pesquisa para favorecer a condução de investigações com rigor acentuado (LIMA, 2011). Enquanto na pesquisa exploratória estabelecem-se critérios, métodos e técnicas, definindo-se objetivos e buscando-se mais informações sobre determinado assunto para orientar a formulação de hipóteses, a pesquisa descritiva realiza o estudo, a análise, o registro e a interpretação dos fatos sem a interferência do pesquisador (GIL, 2008).

A análise de custos do tratamento da hemofilia refere-se a uma avaliação econômica parcial em saúde, realizada com dados empíricos, em uma abordagem de microcusteio, sob a perspectiva do SUS como fonte pagadora.

5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Os dados foram coletados no período de outubro de 2015 a novembro de 2016. O estudo foi desenvolvido no Hemocentro Regional de Juiz de Fora⁴ (HRJF), Minas Gerais, no sudeste brasileiro.

5.3 POPULAÇÃO

Os participantes foram selecionados entre os indivíduos com hemofilia tratados no HRJF segundo diferentes critérios conforme o objetivo do estudo.

⁴ O HRJF é responsável pelo atendimento dos pacientes com coagulopatias hereditárias das regiões mineiras da Zona da Mata e do Campo das Vertentes, cuja população foi estimada em mais de 2,7 milhões de habitantes para 2012 (BRASIL, 2008). Pela proximidade geográfica, alguns pacientes das microrregiões fluminenses Serrana e de Três Rios também são atendidos no HRJF. O HRJF disponibiliza aos pacientes atendimentos com equipe multidisciplinar que compreende médicos hematologistas, serviços de Enfermagem, Psicologia, Odontologia e Assistência Social. Infusões de concentrados de fator são realizadas rotineiramente por técnicos de Enfermagem nas dependências do hemocentro, após a avaliação médica do paciente. Não existe em Juiz de Fora um hospital de referência para internação de pacientes com hemofilia e, em caso de urgência/ emergência, os pacientes são orientados a buscar atendimento no Hospital de Pronto Socorro, que conta com sobreaviso de Hematologia. O HRJF não dispõe de fisioterapeutas nem de médicos ortopedistas ou infectologistas.

5.3.1 Critérios de Inclusão para Avaliação da Versão Brasileira do VERITAS-Pro

- Pacientes com hemofilia grave ou moderada, mas com manifestações clínicas graves (hemartroses frequentes, hematomas volumosos, sangramentos ameaçadores da vida).
- Tratamento profilático há pelo menos seis meses, já que a adesão tende a diminuir de forma mais clara após o sexto mês de tratamento (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

5.3.2 Critérios de Exclusão para Avaliação da Versão Brasileira do VERITAS-Pro

- Necessidade de frequentes alterações do esquema terapêutico devido a intercorrências clínicas.
- Os não habilitados a receberem infusões domiciliares.
- Aqueles com pesquisa positiva de inibidores do fator de coagulação, já que nesse último caso, a terapia preconizada é o esquema de IT (BRASIL, 2015c).

5.3.3 Critérios de Inclusão para Avaliação de Custos de Doença

- Pacientes tratados no HRJF, com pelo menos um atendimento registrado entre 01/01/2011 e 31/12/2015, independente da gravidade da hemofilia ou do regime terapêutico.

5.3.4 Critérios de Exclusão para Avaliação de Custos de Doença

- Pacientes atendidos apenas em situações de trânsito⁵.

5.3.5 Recrutamento de Participantes para Validação da Versão Brasileira do VERITAS-Pro

Os portadores de hemofilia e/ou seus responsáveis foram abordados durante suas visitas ao HRJF para consultas ou busca de concentrado de fator. Os que

⁵ O paciente que, por motivo de trânsito, encontra-se distante do centro de tratamento onde é cadastrado, pode ser atendido em outro centro de tratamento, desde que possua identificação adequada de portador de coagulopatia hereditária.

concordaram em participar da pesquisa foram entrevistados a respeito de dados sociodemográficos e de saúde dos pacientes, assim como dados sociodemográficos do responsável pela profilaxia, no caso de pacientes menores de 18 anos ou incapazes; responderam a uma escala visual analógica sobre adesão global à profilaxia e ao questionário VERITAS-Pro. Todos foram esclarecidos sobre a possibilidade de serem abordados novamente, em sua próxima visita, com o objetivo de preencherem o questionário VERITAS-Pro mais uma vez para a avaliação teste-reteste.

5.4 COLETA DE DADOS

5.4.1 Instrumento de Coleta de Dados

Para a avaliação da versão brasileira do VERITAS-Pro, construiu-se um formulário estruturado que incluiu as seguintes seções (Apêndice A):

- Seção 1: dados sociodemográficos do paciente (sexo, idade, cor da pele, situação conjugal, escolaridade, ocupação principal).
- Seção 2: características clínicas do paciente (tipo e gravidade da hemofilia, peso, estatura, história familiar de hemofilia, presença e número de articulações-alvo, presença de artropatia clinicamente evidente, sorologias, prática esportiva nos últimos três meses, número de hemartroses espontâneas e intercorrências clínicas graves no mesmo período).
- Seção 3: aspectos terapêuticos do paciente (início da profilaxia, responsável pelas infusões, quantidade de concentrado de fator prescrita por dose, número de doses prescritas por semana, realização de tratamento fisioterápico nos últimos três meses, quantidade de concentrado de fator dispensada pela farmácia do hemocentro nos últimos três meses, dados do diário de infusão).
- Seção 4: dados demográficos do responsável pela profilaxia no caso de o paciente ser menor (sexo, idade, grau de parentesco, situação conjugal, escolaridade, ocupação principal).
- Seção 5: escala visual analógica sobre a adesão à profilaxia, variando de zero a 10, onde 10 representa a melhor adesão possível.
- Seção 6: versão brasileira do questionário VERITAS-Pro.

As quatro primeiras seções foram preenchidas pelos pesquisadores através de entrevista e revisão do prontuário clínico e registro eletrônico da farmácia nas dependências do HRJF. Na seção 5, a escala visual foi mostrada ao participante, sua prescrição foi lembrada e sua resposta, marcada pelo entrevistador. A seção 6 foi preenchida pelos próprios participantes deixados sozinhos em um ambiente reservado, pelo tempo que considerassem necessário.

Para a coleta de dados relacionados aos custos diretos do tratamento, os prontuários físicos e registros eletrônicos de dispensação de concentrado de fator foram examinados quanto às características clínicas do paciente (tipo e gravidade da hemofilia, sorologias, presença de inibidor), características terapêuticas (tratamento de demanda ou profilaxia, participação no programa DDU, IT), utilização dos serviços de saúde (número de consultas médicas, consultas especializadas, visitas a serviços de urgência e emergência, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos ambulatoriais, internações, cirurgias, consumo de concentrados de fator de coagulação e drogas hemostáticas) (ESCOBAR, 2010; JOHNSON; ZHOU, 2011; DALTON, 2015).

5.4.2 Tradução e Adaptação do VERITAS-Pro

Seguindo diretrizes internacionais (ACQUADRO et al., 2008), foram realizadas duas traduções independentes para o português do Brasil por médicas brasileiras nativas, fluentes em inglês, cientes do objetivo do estudo. As duas versões resultantes foram combinadas e pequenas correções e adaptações foram feitas, com sugestões de três especialistas em hemofilia (análise por peritos) e dois pacientes (fase de pré-teste). A tradução de volta para o inglês da versão unificada em português foi realizada por um tradutor profissional, americano, residente no Brasil há dez anos (Anexo A), que não foi informado sobre o objetivo da pesquisa e não teve acesso à versão original do questionário. O resultado da 'retrotradução' foi então comparado ao VERITAS-Pro original com o auxílio de um de seus autores. Como a tradução de volta para o inglês se mostrou idêntica ao instrumento original não houve mais ajustes nem foi realizada nova etapa de pré-teste.

A versão brasileira manteve as 24 assertivas divididas em seis domínios (rotina, dosagem, planejamento, lembrança, omissão e comunicação) e o mesmo escore das respostas do instrumento original.

5.4.3 Cálculo de Outras Medidas de Adesão

5.4.3.1 Registros de dispensação de medicamentos pela farmácia do HRJF

O número de doses dispensadas foi dividido pelo número de doses necessárias para o cumprimento da profilaxia conforme prescrição no intervalo entre as dispensações. Foram incluídas na análise as dispensações que fornecessem fator suficiente para as últimas doze semanas de tratamento. Se o responsável retornasse após o tempo previsto para o consumo das doses necessárias, ficava evidente que infusões profiláticas foram perdidas. Porém se retornasse em intervalos menores do que a previsão, não sendo possível determinar por esse método qual o motivo do consumo maior que o prescrito, a maior adesão possível foi considerada 100% (DUNCAN et al., 2010).

5.4.3.2 Porcentagem de doses recomendadas administradas

A porcentagem de doses administradas nos dias corretos em relação às doses prescritas nos três meses anteriores à aplicação do VERITAS-Pro foi calculada a partir dos diários de infusão⁶ (Anexo B) preenchidos pelos responsáveis pela profilaxia. Sempre que expressas de forma clara, foram excluídas doses para tratamento de eventos hemorrágicos. Foram incluídas, porém, as doses profiláticas extras, infundidas antes de procedimentos médicos, odontológicos ou atividades físicas não habituais. Dessa forma, a profilaxia, mensurada por esse método poderia ser maior que 100%, mas para fins de estatística analítica, 100% foi considerado o valor máximo possível (DUNCAN et al., 2010).

5.4.4 Valoração de Custos

Para atribuição de valores monetários a atendimentos, exames complementares, procedimentos, cirurgias e internações, foi utilizado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e

⁶ A cada dispensação de concentrado de fator é entregue ao responsável pela profilaxia um diário. Nele devem ser anotadas as datas, horários, doses e motivos de cada infusão. O diário preenchido deve ser devolvido na visita seguinte, juntamente com os frascos utilizados, e arquivado no prontuário do paciente.

Materiais do SUS (SIGTAP) (BRASIL, 2017a). Para as internações, devido à dificuldade de acesso aos registros hospitalares, foram computados apenas os valores correspondentes ao procedimento principal (o que motivou a internação), vigentes no SIGTAP.

Embora o índice de inflação acumulada no período tenha sido de 51,55% (BRASIL, 2017d), é necessário destacar que não houve reajuste dos valores de atendimentos, exames e procedimentos, pesquisados através do SIGTAP, desde janeiro de 2011 até o fim da análise dos dados, que ocorreu em maio de 2017. Por esse motivo foram utilizados os valores reais, sem qualquer correção, conforme as diretrizes metodológicas do MS (BRASIL, 2012b).

Para valoração de medicamentos hemostáticos incluindo concentrados de fator de coagulação, agentes *bypass*, desmopressina e ácido tranexâmico, foram consultados os valores de preço máximo de venda ao governo na lista de preços da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sem a inclusão de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS). A lista de preços de medicamentos para compras públicas contém o teto de preço pelo qual os entes da Administração Pública podem adquirir medicamentos de laboratórios, distribuidores e farmácias. O preço máximo de venda ao governo é o teto de preço para a compra dos medicamentos sujeitos ao CAP ou coeficiente de adequação de preços.⁷ Uma vez que os preços são reajustados anualmente, foram escolhidas as últimas listas publicadas de cada ano: dezembro/2011, dezembro/2012, novembro/2013, dezembro/2014 e dezembro/2015 (BRASIL, 2017b).

Não foram incluídos nesse estudo os custos relacionados à fisioterapia nem ao tratamento antiviral da AIDS ou hepatite C, por serem realizados em serviços de saúde diversos e não estarem detalhados nos prontuários do HRJF.

Para cálculo dos custos médios anuais por paciente, foram somados os custos relacionados a atendimentos médicos e não médicos, exames complementares, cirurgias, transfusões, hospitalizações e utilização de hemoderivados e drogas hemostáticas em cada um dos anos compreendidos no estudo e divididos pelo número de pacientes com hemofilia atendidos no HRJF naquele ano.

⁷ CAP ou coeficiente de adequação de preços é um desconto mínimo obrigatório, incidente sobre o preço de fábrica de alguns medicamentos nas compras pelos entes da Administração Pública Direta e Indireta. O CAP deve ser aplicado aos medicamentos excepcionais ou de alto custo, hemoderivados e aos indicados para o tratamento de DST/AIDS e câncer.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

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 da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais para apreciação, sendo aprovado sob o parecer nº 1.276.213 (Anexo C).

Preservou-se o total anonimato dos participantes e o sigilo das informações prestadas. Todos leram e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B), permitindo acesso a seus prontuários e diários de infusão e recebendo a garantia de sigilo de qualquer informação individual. Pais consentiram a inclusão dos dados dos pacientes menores de 18 anos (Apêndice C) e pacientes adolescentes (12 a 17 anos) assentiram a participação (Apêndice D).

Para a utilização da versão original do instrumento VERITAS-Pro, obteve-se a autorização formal dos autores (Anexo D).

5.6 ANÁLISE DE DADOS

A descrição e análise de resultados foram realizadas por meio do *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 20.

Utilizou-se estatística descritiva para a caracterização dos dados sociodemográficos, clínicos, terapêuticos e de custos, assim também como para a demonstração de valores medianos, mínimos, máximos, médios e desvio-padrão das respostas ao questionário VERITAS-Pro e dos resultados de outros instrumentos de avaliação da adesão.

Para testar a normalidade da distribuição dos dados referentes a idade dos pacientes, custos, escores do VERITAS-Pro, adesão calculada pela dispensação da farmácia, pelos diários de infusão e pela escala visual analógica foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Diferenças nas médias (idade por tipo de hemofilia, idade por resultado de sorologias, escore do VERITAS-Pro por tipo de respondedor, custos por tipo de hemofilia, custos de hemoderivados por gravidade de hemofilia) foram testadas através do teste de Mann-Whitney ou do teste de Kruskal-Wallis, quando necessário.

Esses testes não paramétricos foram utilizados uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal.

Para comparar as médias de custos dos mesmos indivíduos em diferentes momentos do estudo, foram utilizados os testes de Wilcoxon e de Friedman.

5.6.1 Confiabilidade e Validade do VERITAS-Pro

A consistência interna foi avaliada através do alfa de Cronbach. Uma vez que as dimensões do instrumento contêm apenas quatro itens cada, foram utilizadas as seguintes considerações: 0,8 caracterizou consistência interna excelente; 0,7, muito boa; 0,6, boa e $> 0,5$, minimamente aceitável (DUNCAN et al., 2010).

O coeficiente de correlação intraclassa foi utilizado para avaliar os escores do VERITAS-Pro na análise de confiabilidade teste-reteste, sendo considerado excelente quando $> 0,9$ (KOO; LI, 2016).

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para comparar resultados do VERITAS-Pro com as outras medidas de adesão.

Para verificar a adequação dos dados do VERITAS-Pro à análise fatorial foi utilizado o teste de Kaiser-Meyer-Olkin.

“Sempre chega a hora em que descobrimos que sabíamos muito mais do que antes julgávamos.”

(José Saramago)

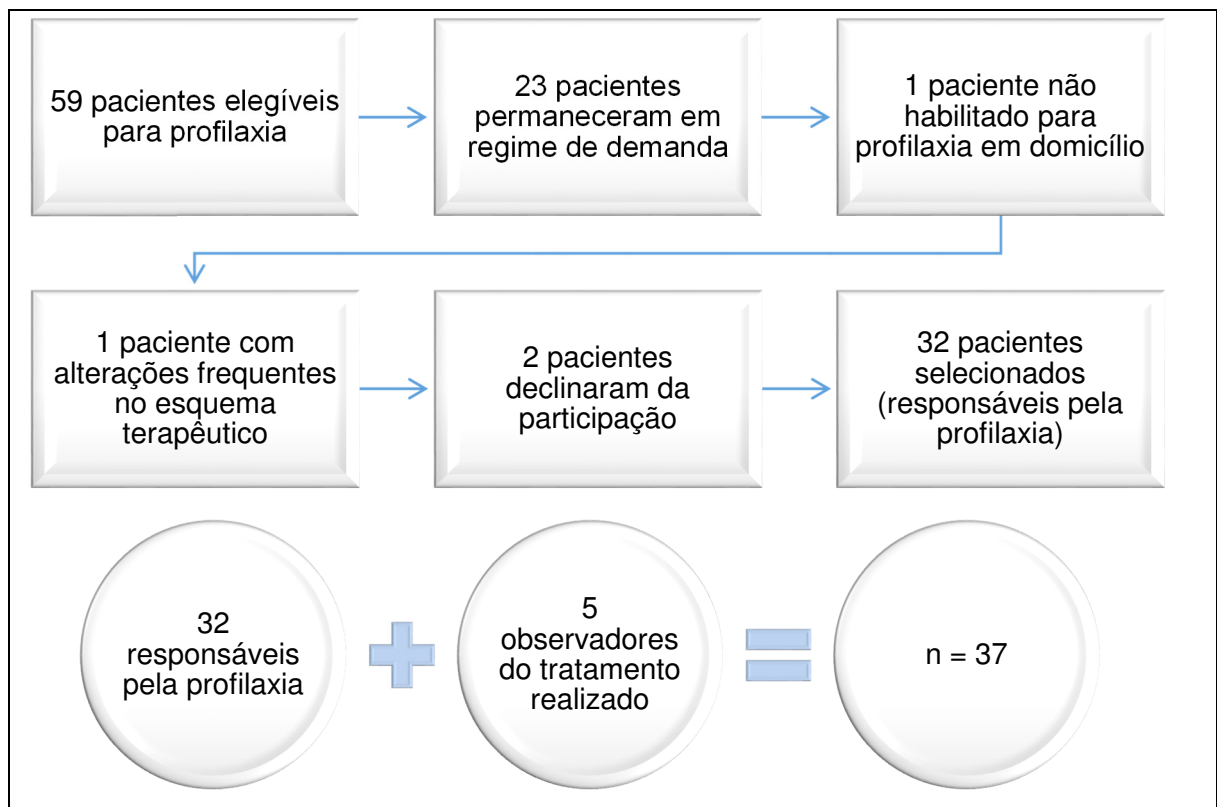
6 RESULTADOS

6.1 VALIDAÇÃO DA VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-Pro

No início do estudo de validação do VERITAS-Pro, em outubro de 2015, havia 59 pacientes elegíveis para o regime de profilaxia no HRJF: três para profilaxia primária, quatro para secundária e 52 para terciária. Vinte e três pacientes elegíveis para profilaxia terciária (44,2%) optaram por permanecer em tratamento episódico.

Dos 36 pacientes que aderiram ao tratamento profilático, um recebia as infusões no hemocentro e um apresentou complicações clínicas graves, com necessidade de alterações frequentes em seu esquema de infusão, e, por esses motivos, foram excluídos do estudo. Então, responsáveis pela profilaxia de 34 pacientes foram recrutados para a pesquisa, mas dois deles declinaram da participação. Cinco observadores aceitaram responder ao questionário VERITAS-Pro. A Figura 1 traz a seleção dos participantes.

Figura 1 - Seleção dos participantes para validação da versão brasileira do VERITAS-Pro, HRJF, 2015



Os 32 pacientes que tiveram suas adesões à profilaxia avaliadas, eram todos do sexo masculino, com idade variando entre três e 60 anos (média de 20,6 anos, com desvio-padrão de 14,1). Todos os meninos com menos de seis anos estavam frequentando regularmente a pré-escola e, entre os maiores de 18 anos, mais da metade cursou ou estava cursando o ensino superior. Entretanto apenas dois pacientes possuíam emprego formal. A Tabela 1 mostra outras características sociodemográficas dos pacientes.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes com hemofilia em regime profilático domiciliar, HRJF, outubro de 2015 a novembro de 2016

Aspectos sociodemográficos	Número (%)
Grupo etário	
0 - 10 anos	8 (25)
11- 20 anos	12 (37,5)
21 - 40 anos	9 (28,12)
> 40 anos	3 (9,37)
Cor autodeclarada	
Branços	20 (62,5)
Negros	6 (18,75)
Pardos	4 (12,5)
Indígenas	2 (6,25)
Situação conjugal	
Solteiros	28 (87,5)
Casados	2 (6,25)
Divorciados	2 (6,25)
Escolaridade dos pacientes ≥ 18 anos	
Ensino superior completo ou em andamento	9 (56,25)
Ensino médio completo	1 (6,25)
Ensino fundamental completo	1 (6,25)
Ensino fundamental incompleto	4 (25)
Nenhuma escolaridade	1 (6,25)
Ocupação dos pacientes ≥ 18 anos	
Estudantes	7 (43,75)
Aposentados por invalidez	6 (37,5)
Trabalhador formal	2 (12,5)
Desempregado	1 (6,25)
Ocupação dos pacientes < 18 anos	
Estudantes	15 (93,75)
Nenhuma ocupação	1 (6,25)

Vinte e sete pacientes apresentavam hemofilia A e cinco, hemofilia B. O tempo mediano em profilaxia era de 21,6 meses, variando de 6,5 a 40,6 meses. Embora a observação seja de apenas 12 semanas, percebe-se que 62,5% dos pacientes em profilaxia não apresentaram hemartroses no período avaliado e a maioria praticava

atividades físicas regularmente. Outras características clínicas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas e terapêuticas dos pacientes com hemofilia em regime profilático domiciliar, HRJF, outubro de 2015 a novembro de 2016

Características clínicas	Número (%)
Tipo de hemofilia	
A	27 (84,4)
B	5 (15,6)
Gravidade	
Fator VIII ou IX < 1%	25 (78,1)
Fator VIII ou IX 1 - 5%	7 (21,9)
História familiar de hemofilia	
Sim	18 (56,25)
Não	14 (43,75)
Articulações-alvo antes do início da profilaxia	
Sim	28 (87,5)
Não	4 (12,5)
Artropatia clinicamente evidente	
Sim	18 (56,25)
Não	14 (43,75)
Fisioterapia nos últimos três meses	
Sim	5 (15,6)
Não	27 (84,4)
Prática de atividade física regular	
Sim	20 (62,5)
Não	12 (37,5)
Hemartroses espontâneas nos últimos três meses	
Nenhuma	20 (62,5)
1 ou 2	9 (28,1)
3 ou mais	3 (9,4)
Infusor primário	
Paciente	11 (34,4)
Mãe/ pai	8 (25)
Irmã/ irmão	1 (3,1)
Outro parentesco	1 (3,1)
Profissional de saúde	11 (34,4)

Entre os 23 pacientes que optaram por continuar em regime de demanda havia 11 com hemofilia grave e 16 do tipo A. A média de idade desses pacientes foi de 34

anos, variando entre 13 e 64 anos. Dezesete deles (73,9%) já apresentavam artropatia deformante.

Uma vez que o instrumento VERITAS-Pro se destina primariamente ao responsável pela profilaxia, sendo este o próprio paciente ou um cuidador, dados sociodemográficos dos responsáveis também foram coletados. A média de idade foi 37,8 anos, variando de 20 a 60 anos. Mais de 30% dos responsáveis não concluíram o ensino fundamental. Outros dados estão expostos na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados sociodemográficos dos responsáveis pela profilaxia de pacientes com hemofilia, HRJF, outubro de 2015 a novembro de 2016

Características sociodemográficas	Número (%)
Sexo	
Masculino	15 (46,9)
Feminino	17 (53,1)
Situação conjugal	
Solteiro	12 (37,5)
Casado	17 (53,1)
Divorciado	2 (6,25)
Viúvo	1 (3,1)
Escolaridade	
Pós-graduação	2 (6,25)
Ensino superior completo ou incompleto	9 (28,1)
Ensino médio completo ou incompleto	10 (31,25)
Ensino fundamental completo	1 (3,1)
Ensino fundamental incompleto	10 (31,25)
Ocupação	
Estudante	6 (18,75)
Empregador	2 (6,25)
Trabalho formal	9 (28,1)
Trabalho informal	3 (9,4)
Aposentado	5 (15,6)
Desempregado	5 (15,6)
Outra	2 (6,25)

A média de pontuação total do VERITAS-Pro foi 35,51, variando de 24 a 70, quando analisadas em conjunto as respostas dos responsáveis pela profilaxia e dos observadores. Não houve diferença estatisticamente significativa quando os escores foram avaliados de forma separada (35,47 e 35,8, respectivamente, $p = 0,914$). Também não houve diferença estatisticamente significativa quando os próprios pacientes eram os infusores primários (38,91) ou outras pessoas assumiam essa responsabilidade (33,81, $p = 0,17$). As médias das dimensões variaram de 4,59 (dosagem) a 7,3 (rotina). Os demais escores são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Escores do VERITAS-Pro dos responsáveis pela profilaxia e observadores do tratamento de pacientes com hemofilia, HRJF, 2015-2016

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Total	35,51	10,39	34	24	70
Rotina	7,30	2,47	7	4	14
Dosagem	4,59	1,67	4	4	12
Planejamento	5,51	2,06	5	4	13
Lembrança	5,57	2,55	5	4	14
Omissão	6,08	2,77	5	4	16
Comunicação	6,46	3,77	4	4	20

Considerando a proposta de Duncan e colaboradores (2010) de que 57 seria o ponto de corte entre boa e má adesão, apenas dois participantes (5,4%) relataram má adesão (escores de 63 e 70) segundo a versão brasileira do VERITAS-Pro.

6.1.1 Análise de Confiabilidade

A consistência interna se mostrou muito boa para o escore total do VERITAS-Pro, excelente para as dimensões “lembrança”, “omissão” e “comunicação”; boa para “dosagem” e minimamente aceitável para “rotina” e “planejamento” como exposto na Tabela 5.

Tabela 5 - Análise de consistência interna da versão brasileira do VERITAS-Pro, HRJF, 2015-2016

	Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach se o item for excluído	Correlação item-total
Total	0,737		
Rotina	0,589	0,736	0,653
Dosagem	0,656	0,746	0,673
Planejamento	0,514	0,766	0,402
Lembrança	0,843	0,709	0,838
Omissão	0,864	0,706	0,824
Comunicação	0,826	0,731	0,635

A reprodutibilidade do VERITAS-Pro foi avaliada através de teste-reteste. Doze participantes (37,5%) concordaram em responder o questionário VERITAS-Pro em mais de uma ocasião. O intervalo mediano entre as duas respostas foi de 38,5 dias, variando de 24 a 145 dias. O coeficiente de correlação intraclasse para o teste-reteste foi excelente para o escore total (0,933, $p < 0,01$) e para quase todos os domínios, exceto “planejamento” e “omissão” (Tabela 6).

Tabela 6 - Avaliação de reprodutibilidade da versão brasileira do VERITAS-Pro, HRJF, 2015-2016

	Escore do Teste	Escore do Reteste	Coefficiente de correlação intraclasse
Total	33,58	32,75	0,933 ($p < 0,01$)
Rotina	6,83	6,42	0,895 ($p < 0,01$)
Dosagem	4,75	4,75	0,986 ($p < 0,01$)
Planejamento	5,42	5,17	0,536 ($p = 0,11$)
Lembrança	5,58	5,75	0,929 ($p < 0,01$)
Omissão	5,08	5,67	0,234 ($p = 0,33$)
Comunicação	5,92	5,00	0,835 ($p < 0,01$)

6.1.2 Análise de Validade

A análise fatorial do VERITAS-Pro não foi realizada, tendo em vista o reduzido número de participantes nesse estudo. A inadequação dessa população para tal

análise foi demonstrada através do teste de Kaiser-Meyer-Olkin, que resultou menor que 0,5 (0,44) (YONG; PEARCE, 2013).

Para avaliação da validade concorrente do VERITAS-Pro foram utilizados os resultados sobre adesão obtidos dos diários de infusão dos pacientes, de uma escala visual analógica e dos registros de dispensação de fator pela farmácia do hemocentro.

Foram avaliados os diários de infusão de 32 pacientes, referentes às 12 semanas que precederam a aplicação do VERITAS-Pro. Não foi possível diferenciar em todos os casos, infusões profiláticas realizadas fora da programação das infusões episódicas para tratamento de eventos hemorrágicos. Responsáveis relataram uma média de 72,17% de infusões das doses profiláticas prescritas no período, variando de 25 a 105,5%, com desvio-padrão 25,8%. Metade dos responsáveis pela profilaxia relatou a infusão de 80% ou mais das doses prescritas, o que caracteriza boa adesão, quando essa é avaliada de maneira dicotômica (DU TREIL; RICE; LEISSINGER, 2007; THORNBURG, 2008; LAM; FRESCO, 2015).

A adesão global de 35 participantes (31 responsáveis e quatro observadores), foi mensurada através de uma escala visual analógica e variou de seis a 10. A média de adesão global foi de 9,2, com desvio-padrão de 1,05 e mediana igual a 10.

A adesão mensurada pelas dispensações de concentrado de fator pela farmácia do hemocentro levou em consideração que, usualmente são dispensadas, em cada visita do responsável, doses suficientes para a realização da profilaxia durante quatro semanas. Dessa forma espera-se que o responsável retorne com os frascos utilizados no fim desse período e reponha seu estoque domiciliar. Foram analisadas as dispensações de doses suficientes para infusões profiláticas nas 12 semanas anteriores à pesquisa e foi computado o tempo real até o retorno de todos os frascos utilizados. A adesão foi calculada dividindo-se o número de doses dispensadas pelo número de doses necessárias ao cumprimento da prescrição até o retorno, revelando uma adesão média de 89,02% (desvio-padrão de 18,3, com mínimo de 45,9 e máximo de 130%).

Uma vez que melhor adesão é caracterizada por menores escores no VERITAS-Pro, maior pontuação na escala analógica visual e por maior porcentagem na adesão baseada nas dispensações da farmácia e nos diários de infusão, correlações negativas indicam correspondência mais forte do VERITAS-Pro com as outras medidas de mensuração de adesão. Logo, os escores do VERITAS-Pro foram moderadamente correlacionados à escala de adesão global ($r = - 0,529$, $p = 0,002$) e

aos registros em diários de infusão ($r = - 0,516$, $p = 0,003$), mas apresentaram correlação fraca com os registros de dispensação pela farmácia ($r = - 0,32$, $p = 0,074$).

6.1.3 Comparação das Propriedades Psicométricas da Versão Brasileira do VERITAS-Pro com o Instrumento Original

Assim como no estudo americano (DUNCAN et al., 2010), o domínio que alcançou menor escore médio, representando melhor adesão, foi “dosagem” e o de maior escore foi “rotina”. As demais propriedades das duas versões são mostradas na Tabela 7.

Tabela 7 - Escores total e por domínio, consistência interna e confiabilidade teste-reteste da versão brasileira do VERITAS-Pro e do instrumento original

	Escore		Alfa de Cronbach		Teste-reteste*	
	HRJF	IHTC	HRJF	IHTC	HRJF	IHTC
Rotina	7,3	7,5	0,59	0,86	0,89	0,75
Dosagem	4,6	5,4	0,66	0,67	0,99	0,64
Planejamento	5,5	6,7	0,51	0,70	0,54	0,67
Lembrança	5,6	7,4	0,84	0,89	0,93	0,71
Omissão	6,1	7,2	0,86	0,91	0,23	0,72
Comunicação	6,5	7,1	0,83	0,89	0,83	0,76
Total	35,5	41,2	0,74	0,94	0,93	0,77

*Nota: para análise da confiabilidade teste-reteste foi utilizado o coeficiente de correlação intraclassa na amostra brasileira e o coeficiente de correlação de Pearson na amostra americana.

6.2 ANÁLISE DE CUSTO DO TRATAMENTO DA HEMOFILIA

Foram avaliados os custos relacionados ao tratamento de 98 pacientes (76 com hemofilia A e 22 com hemofilia B), todos do sexo masculino, atendidos no HRJF entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015. No primeiro ano de seguimento, a média de idade dos indivíduos com hemofilia A era significativamente mais alta que a dos com hemofilia B (29,5 *versus* 15,3 anos, $p < 0,01$). A média de idade também se mostrava mais alta em pacientes com alguma das sorologias pesquisadas positiva quando comparada ao grupo com todas as sorologias negativas (40,9 *versus* 17,7 anos, $p < 0,01$), refletindo a contaminação daqueles pacientes sobretudo na década de 1980

(EVATT, 2006). Outros aspectos demográficos e clínicos são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Aspectos demográficos e clínicos dos pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
Tipo e gravidade de hemofilia					
Hemofilia A (%)	65 (76,5%)	69 (76,7%)	71 (78%)	72 (78,3%)	73 (77,7%)
Grave	31	33	32	32	32
Moderada	20	21	21	22	22
Leve	14	15	18	18	19
Hemofilia B (%)	20 (23,5%)	21 (23,3%)	20 (22%)	20 (21,7%)	21 (22,3%)
Grave	9	9	9	9	9
Moderada	7	8	8	8	9
Leve	4	4	3	3	3
Média de idade em anos (variação)					
Total	26,1 (2,9 - 79,8)	26,2 (0,7 - 80,8)	27,2 (1,7 - 81,8)	27,8 (2,7 - 82,8)	29,0 (3,7 - 83,8)
Hemofilia A	29,5 (2,9 - 79,8)	29,4 (0,7 - 80,8)	30,2 (1,7 - 81,8)	30,9 (2,7 - 82,8)	32,1 (3,7 - 83,8)
Hemofilia B	15,3 (3,2 - 41,4)	15,6 (2,2 - 42,5)	16,4 (3,2 - 43,4)	17,4 (4,2 - 44,4)	18,5 (5,2 - 45,4)
Artropatia clinicamente evidente					
Total (%)	49 (57,6%)	48 (53,3%)	47 (51,6%)	47 (51,1%)	48 (51,1%)
Grave (%)	31 (79,4%)	32 (76,2%)	31 (75,6%)	31 (75,6%)	32 (78%)
Moderada (%)	18 (64,2%)	16 (55,1%)	16 (55,2%)	16 (56,3)	16 (51,6%)
Leve (%)	0	0	0	0	0
Presença de inibidor					
Hemofilia A	2	2	2	1	1
Hemofilia B	0	0	0	0	0
Sorologias positivas					
Anti-HIV (%)	6 (7,1%)	6 (6,7%)	5 (5,5%)	5 (5,4%)	5 (5,3%)
Anti-HCV (%)	29 (34,1%)	29 (32,2%)	28 (30,8%)	28 (30,4%)	29 (30,9%)

Todos os pacientes com AIDS estavam em tratamento antirretroviral regular. Nenhum paciente com sorologia positiva para hepatite C recebeu tratamento específico no período estudado. Em média, cada paciente teve 11,4 consultas com hematologista por ano e 10,9 infusões de hemoderivados realizadas no HRJF. A

diminuição em 21% no número de consultas e em 37,3% nas infusões entre 2011 e 2015 deveu-se à instituição da profilaxia e à constante capacitação dos pacientes e/ou cuidadores para administração domiciliar dos concentrados de fator. Os atendimentos em serviços de urgência e emergência apresentaram mediana igual a zero em todos os anos observados. Chama a atenção que 38% desses atendimentos (68 consultas) foram destinados a apenas dois pacientes, que se recusavam a participar do programa de DDU. As particularidades da assistência multidisciplinar ao paciente com hemofilia do HRJF estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9 - Atenção multidisciplinar aos pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
Hematologia - HRJF					
Consultas (média)	1231 (14,4)	1036 (11,5)	963 (10,6)	967 (10,5)	973 (10,3)
Variação	0 - 90	0 - 86	0 - 95	0 - 68	0 - 78
Serviços de urgência					
Consultas (média)	50 (0,59)	27 (0,3)	22 (0,24)	42 (0,46)	37 (0,39)
Variação	0 - 30	0 - 9	0 - 3	0 - 9	0 - 11
Enfermagem, Psicologia, Odontologia e Serviço Social					
Atendimentos (média)	87 (1,02)	78 (0,87)	91 (1)	151 (1,64)	100 (1,06)
Administração de medicamentos no HRJF por técnicos em Enfermagem					
Infusões (média)	1249 (14,69)	1016 (11,29)	956 (10,51)	925 (10,05)	783 (8,33)
Variação	0 - 92	0 - 88	0 - 98	0 - 82	0 - 91
Pacientes habilitados para infusão domiciliar					
DDU (%)	33 (38,8%)	33 (36,7%)	40 (44%)	46 (50%)	50 (53,2%)
Pacientes em profilaxia					
Total (%)	0	0	12 (13,2%)	32 (34,8%)	36 (38,3%)
Primária	0	0	1	2	3
Secundária	0	0	1	4	4
Terciária	0	0	10	26	29
Pacientes em uso de fator recombinante					
Hemofilia A	0	0	14 (19,7%)	29 (40,2%)	33 (45,2%)
Hemofilia B	0	0	0	0	0

Foram computados todos os exames laboratoriais solicitados em consultas no HRJF tais como hemograma, testes de coagulação, pesquisa de inibidor dos fatores

de coagulação, testes de função hepática, sorologias (HIV, hepatites B e C, vírus T-linfotrófico humano, sífilis e doença de Chagas) e USG de abdome (Tabela 10).

Tabela 10 - Exames complementares realizados por pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
Hemograma	51 (33)	59 (45)	70 (45)	54 (44)	74 (51)
Sorologias	60 (51)	68 (60)	60 (55)	69 (61)	83 (64)
Pesquisa de inibidor	51 (45)	63 (57)	59 (54)	77 (59)	106 (64)
Função hepática	6 (4)	2 (2)	2 (2)	6 (4)	5 (3)
USG de abdome	6 (6)	5 (4)	2 (2)	3 (2)	3 (3)

Nota: o número de pacientes avaliados encontra-se em parênteses.

Também foram incluídos exames de imagem do sistema osteomioarticular como radiografias, USG, tomografias computadorizadas e RNM. Vale ressaltar que todos os exames de imagem foram solicitados diante de traumatismos ou queixas de dor aguda ou crônica. Nenhum exame foi solicitado no intuito de auxiliar no estadiamento da artropatia ou para rastrear osteopenia/osteoporose como é preconizado (SIMPSON; VALENTINO, 2013; ALBAYRAK; ALBAYARAK, 2015; POONNOOSE; VAN DER NET, 2015). Em prontuários de apenas dez pacientes foram encontrados relatos isolados de atendimento fisioterápico em outros serviços de saúde. Não foram realizadas cirurgias ou procedimentos ortopédicos relacionados à artropatia hemofílica entre 2011 e 2015. Exames e procedimentos voltados ao sistema osteomioarticular estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11 - Número de consultas, exames e procedimentos relacionados ao sistema osteomioarticular de pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
Radiografias	8 (7)	7 (7)	11 (9)	4 (4)	7 (6)
USG	4 (4)	3 (3)	5 (5)	7 (6)	5 (5)
Tomografia	0	0	2 (2)	4 (4)	4 (4)
RNM	2 (2)	1	1	0	0
Fisioterapia	1	1	2	2 (2)	4 (4)
Ortopedia (consultas)	1	0	6 (5)	1	2 (2)
Radiossinoviotese	0	0	0	0	0
Cirurgia ortopédica	0	0	0	0	0

Nota: o número de pacientes avaliados encontra-se entre parênteses.

O estudo incluiu ainda transfusões de hemocomponentes, internações e procedimentos cirúrgicos realizados em nível ambulatorial, descritos no Quadro 6.

Quadro 6 - Intercorrências clínicas e cirúrgicas em pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015

INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E CIRÚRGICAS					
Ano	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
Cirurgias ambulatoriais ^a	2	4	1	2	2
Internações cirúrgicas ^b	4	1	4	4	4
Internações por hemofilia ^c	1	1	2	3	2
Outras internações clínicas ^d	1	3	0	1	1
Transfusões (pacientes)	10 (2)	3 (1)	2 (1)	1	0
NOTAS					
^a Exodontia, sutura de língua, broncoscopia, biópsia de próstata, facectomia, drenagem de cisto sebáceo, cantoplastia ungueal, biópsia de linfonodo, blefaroplastia.					
^b Fratura, politraumatismo, colecistectomia, amputação de dedo, hemorroidectomia, exérese de tumor de pele, torção de testículo, hernioplastia, postectomia, ressecção de tumor cerebral, ablação.					
^c Hematoma muscular, hematoma cervical com obstrução de vias aéreas, hematoma com compressão raquimedular, epistaxe/hematêmese, artrite séptica, hemartrose.					
^d Complicações da AIDS, cirrose hepática.					

No período avaliado ocorreram três óbitos: um por acidente vascular encefálico hemorrágico em paciente com AIDS, um por hemorragia de causa externa e um por

carcinoma hepático associado ao HCV, confirmando que a mortalidade de pessoas com hemofilia ainda se deve a agravos hemorrágicos e complicações das infecções adquiridas em transfusões no passado (PLUG et al., 2006; LÖVDAHL et al., 2013; SCHRAMM; RIEGER, 2013). Os custos referentes aos tratamentos específicos dessas intercorrências não foram incluídos porque nos dois primeiros casos os óbitos foram imediatos e no terceiro, o paciente recusou tratamento cirúrgico ou quimioterápico.

Com a implementação da profilaxia a partir de 2011 e a inclusão gradual de pacientes nesse regime de tratamento houve um acréscimo de 124,7% no consumo de concentrado de fator VIII (de 2.241.800 UI em 2011 para 5.036.500 UI em 2015), com substituição parcial do fator de origem plasmática pelo de origem recombinante, como mostram as Tabelas 12 e 13. Inicialmente, no HRJF, o concentrado de fator VIII de origem recombinante foi destinado apenas aos menores de 18 anos e, em 2014, foi liberado pela instituição para ser utilizado nos nascidos a partir de 1984.

Tabela 12 - Consumo de concentrado de fator VIII de origem plasmática por portadores de hemofilia A, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	65	69	71	72	73
Total	2.241.800	2.425.800	2.993.750	1.991.500	1.984.000
Média	34.489,23	35.156,52	41.579,86	27.659,72	27.178,08
Varição	0 - 168.000	0 - 188.500	0 - 251.500	0 - 288.500	0 - 330.000

Tabela 13 - Consumo de concentrado de fator VIII de origem recombinante, por portadores de hemofilia A, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	65	69	71	72	73
Total	0	0	272.000	2.215.520	3.088.500
Média	0	0	3.777,78	30.767,36	42.308,22
Varição	0	0	0 - 66.000	0 - 180.500	0 - 252.250

Considerando apenas os pacientes contemplados pelo uso do fator VIII de origem recombinante, o consumo médio aumentou de 19.428,57 UI/paciente em 2013 para 93.590,90 UI/paciente em 2015 (481,7%). Quanto ao tratamento da hemofilia B,

o acréscimo no consumo de concentrado de fator IX foi de 94,4% no mesmo período. O maior acréscimo de consumo de fator VIII pode ser justificado pelo maior número de indivíduos com hemofilia A que aderiram à profilaxia (32) quando comparado aos com hemofilia B (sete) e aos protocolos de profilaxia utilizados, que indicam mais infusões semanais de fator na hemofilia A do que na B (BRASIL, 2015b). O uso do fator IX de origem recombinante ainda não havia sido incorporado pelo SUS no momento desse estudo (BRASIL, 2017e). A Tabela 14 mostra o consumo de concentrado de fator IX de origem plasmática pelos portadores de hemofilia B.

Tabela 14 - Consumo de concentrado de fator IX de origem plasmática por portadores de hemofilia B, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	20	21	20	20	21
Total	675.100	714.250	979.000	1.165.700	1.312.750
Média	33.755,00	34.011,90	48.950,00	58.285,00	62.511,90
Varição	0 - 159.000	0 - 127.000	0 - 187.500	5.000 - 187.500	0 - 191.000

Entre 2011 e 2015 um paciente com pesquisa de inibidor positiva e alta titulação recebeu IT durante nove meses, com sucesso total (BRASIL, 2015c), substituindo o uso de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPA) por fator VIII de origem recombinante em profilaxia terciária. O outro paciente com pesquisa de inibidor positiva foi mantido em tratamento sob demanda com fator VIII de origem recombinante em altas doses. A Tabela 15 traz o consumo de agentes *bypass*, concentrado de fator utilizado para indução de IT e outras drogas hemostáticas.

Tabela 15 - Consumo de agentes *bypass*, fator VIII para imunotolerância e outros medicamentos hemostáticos, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
CCPA	23.500 UI	50.000 UI	34.000 UI	63.000 UI	117.000 UI
Fator VIII para IT	0	0	0	0	162.500 UI
Ácido tranexâmico	30.000 mg	24.000 mg	6.000 mg	48.000 mg	150.000 mg
Desmopressina	0	0	0	0	0

CCPA: complexo protrombínico parcialmente ativado; IT: imunotolerância.

Os custos financeiros atribuídos ao tratamento da hemofilia no HRJF estão especificados na Tabela 16. Os hemoderivados corresponderam a 99,46% de todos os custos diretos médicos.

Tabela 16 - Estimativa em reais da média de custos diretos médicos do tratamento por paciente com hemofilia, HRJF, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	85	90	91	92	94
Atendimentos	237,08	184,72	171,41	174,66	159,44
Exames	102,81	94,79	84,61	98,20	118,67
Procedimentos	32,62	17,68	36,98	42,00	121,71
Medicamentos	35.030,80	37.175,14	52.322,67	80.324,28	101.147,36
Total	35.403,30	37.472,33	52.615,67	80.639,16	101.547,18

Os custos diretos médicos estimados do tratamento da hemofilia no HRJF aumentaram 286,8% entre 2011 e 2015, ou seja, de 35.403,30 para 101.547,18 reais por paciente, o que correspondia a 3,46 vezes o PIB *per capita* do país em 2015 (29.347 reais) (BRASIL, 2017c). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a média de custos médicos diretos entre a hemofilia A e B no período analisado (60.264,19 *versus* 47.578,75 reais por paciente por ano, $p = 0,407$). Entretanto os custos foram mais elevados na hemofilia grave quando comparada à moderada (respectivamente 89.467,77 e 53.486,50 reais por paciente por ano, $p = 0,013$) e na moderada quando comparada à leve (53.486,50 *versus* 2.962,10 reais por paciente por ano, $p < 0,001$). O custo anual médio do tratamento do paciente com inibidor, recebendo, primeiramente agentes *bypass* e então regime de IT, foi de 170.706,48 reais, quase três vezes a média total que foi de 57.416,43 reais. Os gráficos 1 e 2 exibem uma comparação das estimativas dos custos com hemoderivados consumidos pelos pacientes do HRJF entre 2011 e 2015, segundo a gravidade da hemofilia.

Gráfico 1 - Evolução dos custos relacionados a hemoderivados consumidos pelos pacientes com hemofilia A, segundo a gravidade da hemofilia, HRJF, 2011-2015

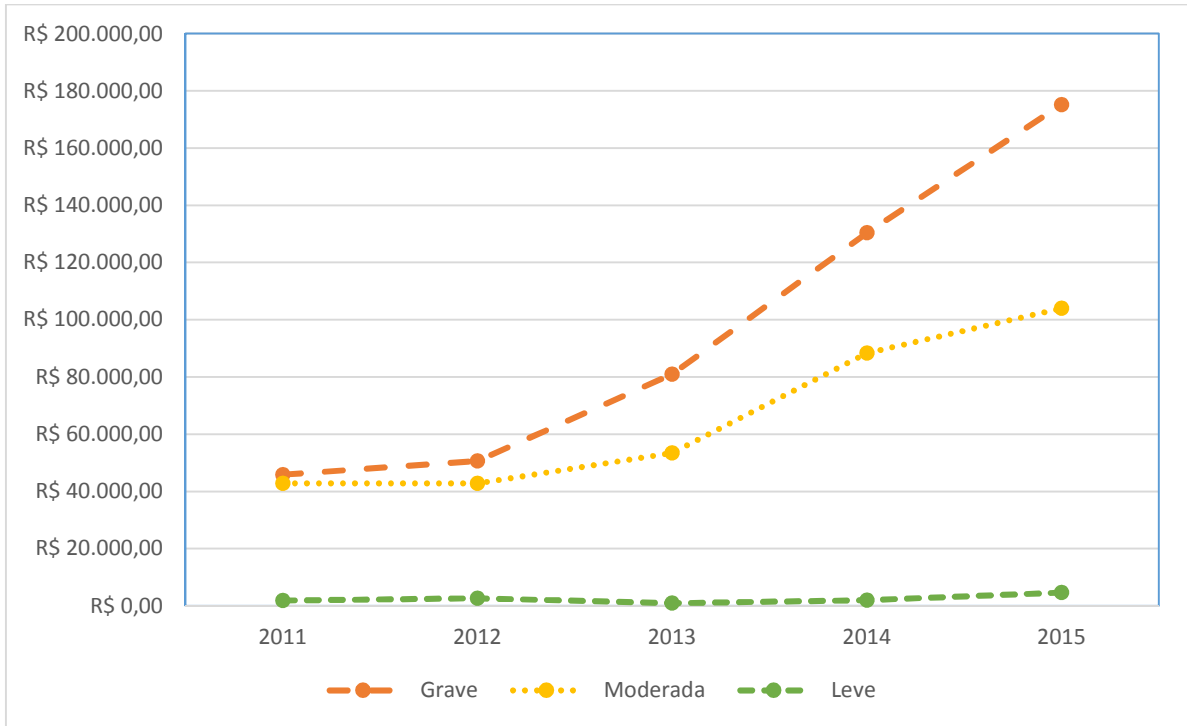
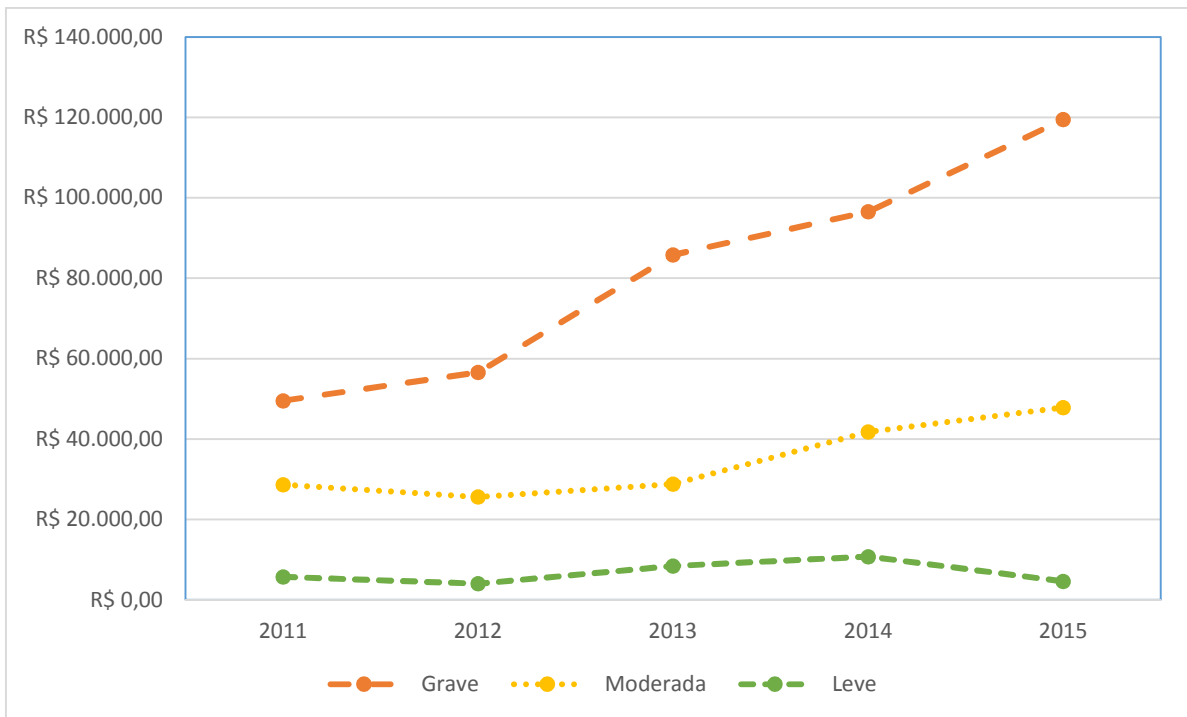


Gráfico 2 - Evolução dos custos relacionados a hemoderivados consumidos pelos pacientes com hemofilia B, segundo a gravidade da hemofilia, HRJF, 2011-2015



Como evidenciado nos gráficos, não houve grande aumento nos custos diretos médicos após a incorporação de tecnologias no tratamento dos pacientes com hemofilia leve, pois estes, a princípio, não se beneficiam com a profilaxia, uma vez que não costumam apresentar sangramentos espontâneos que devam ser prevenidos, nem com IT, já que raramente desenvolvem inibidores (WITMER; YOUNG, 2013). Embora, pudessem ter indicação da utilização de fator VIII de origem recombinante, conforme a idade, o consumo de hemoderivados por pacientes com hemofilia leve foi ocasional e, geralmente, muito pequeno. Uma exceção foi a ressecção de tumor cerebral em paciente com hemofilia A leve, que motivou o consumo de 47.000 UI de fator VIII de origem plasmática. A tabela 17 mostra o consumo de hemoderivados por pacientes com hemofilia leve.

Tabela 17 - Consumo anual médio de hemoderivados por pacientes com hemofilia leve, em unidades internacionais, HRJF, 2011-2015

Hemoderivado	2011	2012	2013	2014	2015
Fator VIII de origem plasmática	1.857,14 (0 - 13.500)	2.633,33 (0 - 17.250)	763,89 (0 - 5.250)	277,78 (0 - 5.000)	3.276,32 (0 - 47.000)
Fator VIII de origem recombinante	0	0	97,22 (0 - 1.750)	958,33 (0 - 15.000)	500 (0 - 4.250)
Fator IX de origem plasmática	5.787,5 (0 - 16.650)	3.937,5 (0 - 7.750)	8.000 (0 - 15.000)	10.166,67 (0 - 19.000)	4.000 (0 - 12.000)

Uma vez que a análise de custos se deu em uma população aberta, testes de amostras pareadas foram utilizados para avaliar a evolução dos custos associados ao tratamento dos mesmos indivíduos em diferentes momentos compreendidos no estudo. A tabela 18 compara a evolução ano a ano dos custos associados a hemoderivados de indivíduos pareados.

Tabela 18 - Evolução anual da média de custos relacionados a hemoderivados para o tratamento de pacientes com hemofilia, HRJF, 2011-2015

Período de comparação	Indivíduos avaliados	Custos médios anuais por paciente, em reais	Significância estatística (Wilcoxon)
2011 e 2012	85	34.838,74 <i>versus</i> 39.339,01	$p = 0,004$
2012 e 2013	88	37.450,33 <i>versus</i> 54.060,50	$p < 0,001$
2013 e 2014	91	52.322,35 <i>versus</i> 80.129,43	$p < 0,001$
2014 e 2015	91	80.826,60 <i>versus</i> 102.666,99	$p = 0,002$
2011 e 2015	82	34.997,59 <i>versus</i> 109.177,84	$p < 0,001$

Ainda utilizando teste de amostras pareadas, os custos com hemoderivados foram avaliados segundo o tipo e a gravidade da hemofilia, comparando-se as médias anuais como exposto na Tabela 19. Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias anuais de custos entre os casos de hemofilia leve assim como entre os casos de hemofilia A moderada, talvez por ser esse o grupo clinicamente mais heterogêneo desse estudo.

Tabela 19 - Comparação dos custos médios em reais dos hemoderivados utilizados por pacientes do HRJF de 2011 a 2015, por tipo de hemofilia e gravidade, em teste de amostras pareadas

Tipo de hemofilia e gravidade	Indivíduos avaliados	Variação dos custos médios anuais de 2011 a 2015 em reais	Significância estatística (Friedman)
Hemofilia A grave	29	45.933,21 a 183.779,82	$p < 0,001$
Hemofilia A moderada	19	44.295,13 a 111.313,84	$p = 0,362$
Hemofilia A leve	14	1.877,46 a 5.693,16	$p = 0,285$
Hemofilia B grave	9	49.566,90 a 119.515,67	$p = 0,001$
Hemofilia B moderada	8	25.096,96 a 42.345,22	$p = 0,003$
Hemofilia B leve	3	7.656,63 a 4.632,64	$p = 0,406$
Total	82	34.997,59 a 109.177,84	$p < 0,001$

O impacto orçamentário incremental real após a incorporação de tecnologias no tratamento da hemofilia dos pacientes do HRJF foi de 6.172.925,89 reais quando se comparou o ano de 2015 com o de 2012 (ano anterior à utilização das novas

tecnologias), ou seja, 70.182,63 reais por paciente. Infelizmente, pela implementação conjunta da profilaxia, da IT e da utilização de concentrado de fator VIII de origem recombinante, efetivamente ocorrida a partir de 2013, não foi possível calcular o impacto orçamentário real de cada uma das tecnologias separadamente.

Não foram encontradas publicações brasileiras sobre a análise de impacto orçamentário da incorporação dessas tecnologias no tratamento da hemofilia. Uma análise muito simplista do MS, realizada em 2012, previu que a difusão do uso de fator recombinante seria de 50% ao ano, entre 2013 e 2014 e que o impacto orçamentário com essa tecnologia seria de 12.246 reais por paciente. Essa difusão não foi alcançada no HRJF até o final de 2015, quando somente 45,2% dos pacientes com hemofilia A se enquadravam nos requisitos para sua utilização (data de nascimento a partir de 01 de fevereiro de 1984). Em compensação, a previsão de consumo de fator VIII, calculada pela análise do MS em 30.000 UI por paciente por ano (BRASIL, 2012c), já havia sido superada no HRJF antes mesmo do início da utilização da profilaxia, visto que em 2011 a média de consumo de fator VIII por paciente com hemofilia A foi 34.489,23 UI, alcançando 69.486,30 UI em 2015.

“Muitas das verdades que temos do nosso ponto de vista dependem. ”

(Mestre Yoda em “Star Wars”, de George Lucas)

7 DISCUSSÃO

7.1 VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-Pro

Quando a profilaxia em hemofilia foi aprovada pelo Governo Federal no Brasil, em novembro de 2011, as crianças em tratamento no HRJF que preenchiam os critérios para a profilaxia primária foram incluídas no programa junto ao MS. Os pacientes foram submetidos a exame clínico articular, anatômico e funcional, no hemocentro de Belo Horizonte, e os responsáveis assinaram um termo de consentimento e de compromisso em seguir um protocolo já estabelecido de doses de concentrado de fator, periodicidade de consultas, exames e avaliações ortopédicas (BRASIL, 2011a).

Meses mais tarde foi liberada a chamada “profilaxia secundária de curta duração” (BRASIL, 2012a). Esse regime consistia em manter em profilaxia por três a seis meses os pacientes com história recente de articulação-alvo, hematoma muscular volumoso, sangramento em sistema nervoso central ou intra-abdominal. Para isso era necessário apenas um breve relatório, justificando a inclusão do paciente. Nesse momento viu-se a oportunidade de oferecer profilaxia às crianças com mais de três anos de idade e, posteriormente, também aos adolescentes e adultos, independente do grau de comprometimento articular. Findo o período inicial estipulado para a profilaxia de curta duração, não houve qualquer solicitação institucional ou governamental para a renovação do tratamento. A liberação de doses de concentrado de fator foi continuada e ficou assim instituída na prática a profilaxia terciária de duração indeterminada no HRJF.

Diferente das crianças colocadas em profilaxia primária, aos pacientes mais velhos foi oferecida a possibilidade de profilaxia sem avaliação articular prévia, sem assinatura de termo de compromisso, protocolo de consultas e exames ou utilização de qualquer ferramenta para se avaliar a adesão. Assim muitos adultos concordaram inicialmente com a profilaxia apenas no intuito de obter mais doses de concentrado de fator a cada visita ao HRJF e, continuando com infusões em regime de demanda, retardar seus retornos ao hemocentro.

No início dessa pesquisa em 2015, mais de 40% dos pacientes com indicação de profilaxia terciária haviam optado por continuar no tratamento sob demanda ou retornaram a ele após breve tempo em profilaxia. Cabe ressaltar aqui que esse

número expressivo de pacientes não foi contemplado pelo VERITAS-Pro, no qual recusar a profilaxia como um todo deveria representar 120 pontos ou a pior adesão possível (DUNCAN et al., 2010). Talvez seja essa a maior limitação desse instrumento: não incluir os pacientes com não adesão total à profilaxia.

Entre os adultos que permaneceram em profilaxia e aceitaram participar da pesquisa apenas 12,5% tinham empregos formais. Entretanto mais da metade tinha o curso superior concluído ou em andamento. Bons resultados também foram percebidos de forma indireta no fato de todas as crianças com menos de seis anos estarem frequentando a pré-escola e mais de 60% dos pacientes praticarem atividades físicas regularmente. Isso pode ser considerado um grande avanço proporcionado por um manejo de melhor qualidade da hemofilia (KAR et al., 2014). Se o objetivo da profilaxia é adiar o desenvolvimento da artropatia por evitar os sangramentos articulares (COPPOLA; FRANCHINI, 2013), entende-se que o caminho começa a ser trilhado ao se observar o baixo número de hemartroses ocorridos no período do estudo, o que possibilitará em mais longo prazo, tornar os pacientes ainda mais produtivos, socializados e emancipados (FARRUGIA; GRINGERI; VON MACKENSEN, 2018).

Quanto ao tratamento, foram observadas muitas situações em que familiares contrataram profissionais de saúde para realizarem as infusões de concentrados de fator e, entre o pedido do contratante sobre data, hora e dose da infusão e a prescrição médica, o primeiro prevalecia. Por esse motivo optou-se por incluir na pesquisa o responsável pela profilaxia diante do HRJF e não o infusor primário como nos estudos internacionais (DUNCAN et al., 2010).

Entre os domínios do VERITAS-Pro a “dosagem” foi o fator de menor impacto negativo na adesão à profilaxia em hemofilia, ao contrário do domínio “rotina” que mostrou o escore médio mais alto. Provavelmente isso possa ser explicado pelo fato de que não houve mudança na dosagem de concentrado de fator na transição do regime de demanda para o de profilaxia. Por outro lado, a rotina foi completamente alterada por infusões programadas que nunca fizeram parte da vida do paciente durante todos os anos em que seu tratamento foi guiado pela ocorrência de sangramentos.

O domínio “comunicação” teve o segundo escore médio mais alto, traduzindo em números o que se percebe na prática cotidiana no HRJF. Pacientes com hemofilia grave ou moderada com manifestações graves têm um certo grau de liberdade no que

diz respeito a condução de seus tratamentos, buscando contato com a equipe médica do hemocentro apenas em eventos extraordinários. A automedicação com infusões extras de concentrado de fator é comum, ainda que os quadros clínicos não sejam sugestivos de manifestações hemorrágicas. Além disso, os pacientes evitam procedimentos eletivos e medicamentos prescritos por outros serviços, desconfiança bem descrita na pessoa portadora de doença rara (BUDYCH; HELMS; SCHULTZ, 2012).

O escore total da versão brasileira do VERITAS-Pro mostrou consistência interna muito boa ($\alpha = 0,737$), embora menor que a do questionário original ($\alpha = 0,92$). O domínio “planejamento” foi o que apresentou a menor correlação com o escore total, requerendo análises posteriores com número maior de participantes para o melhor entendimento dessa associação. Convém destacar que no HRJF os pacientes em profilaxia não são os atores principais do planejamento do tratamento. Ao retirarem as doses de concentrado de fator necessárias para quatro semanas de profilaxia, os pacientes recebem da farmácia do hemocentro a data prevista para nova retirada e devolução dos frascos utilizados.

A estabilidade temporal do instrumento adaptado também foi demonstrada com coeficiente de correlação intraclassa de 0,933 ($p < 0,01$), considerado excelente (KOO; LI, 2016). Na análise de reprodutibilidade apenas dois domínios não tiveram um coeficiente de correlação intraclassa com significância estatística. O domínio “planejamento”, comentado anteriormente, apresentou menor escore médio na segunda aplicação. Poderia ser deduzido que os participantes passaram a se planejar melhor após a primeira abordagem. Entretanto, uma análise em uma população maior poderia confirmar ou refutar essa possibilidade.

Surpreendentemente, o escore médio do domínio “omissão” aumentou da primeira para a segunda abordagem. Era de se esperar que, após ser abordado sobre sua adesão à profilaxia, o participante buscasse ser menos omissivo pelo menos temporariamente (SIKORSKII; NOBLE, 2013). Porém, segundo os resultados, a omissão aumentou. Esses dados também demandam uma análise mais detalhada antes que se conclua sobre qualquer tipo de comportamento dos participantes.

A inadequação da amostra para análise fatorial prejudicou a avaliação da validade de construto, em que as sentenças seriam exploradas em suas relações teóricas umas com as outras e com o questionário (FIGUEIREDO; SILVA, 2010).

Os escores da versão brasileira do VERITAS-Pro tiveram uma correlação moderada com a escala visual analógica ($r = - 0,529$, $p = 0,002$) e com os registros em diários de infusão ($r = - 0,516$, $p = 0,003$), mas apresentaram correlação fraca com os registros de dispensação pela farmácia ($r = - 0,32$, $p = 0,074$), assim como na pesquisa original americana. Houve grandes dificuldades na análise das doses infundidas relatadas nos diários de infusão. Em primeiro lugar, o curto período analisado superestima cada dose perdida. A infusão de uma única dose de concentrado de fator IX fora da data preconizada diminuía a adesão em 8,3%. Considerando que a semana tem número ímpar de dias, não faz diferença se as duas infusões semanais prescritas ocorrem, por exemplo, nas segundas e sextas-feiras ou nas terças e sextas, pois os intervalos de dois e três dias serão mantidos entre as doses, apenas em ordem inversa, mostrando que a escolha de dias pelo médico é arbitrária. Em segundo lugar, o diário de infusão não permite detalhar a rotina do paciente. O adiantamento de uma dose pode ocorrer em busca de maior proteção antes de uma atividade não habitual e o motivo não ser descrito. Nesse caso, a não concordância com a prescrição não significaria não adesão, pelo contrário, mostraria o quanto o paciente aderiu à essência da profilaxia como conceito (DUNCAN et al., 2010).

O cálculo da adesão pela dispensação da farmácia também teve limitações. Sabe-se que a retirada do medicamento no dia previsto não se traduz em infusões nos dias programados (HESS et al., 2006, THORNBURG, 2010). Para ilustrar segue o caso de um paciente com 100% de adesão pela análise de dispensação pela farmácia. No entanto seu diário revelou infusões bastante esporádicas durante o mês, sugestivas de tratamento por demanda, e infusões diárias às vésperas do retorno ao HRJF, quando deveria devolver os frascos vazios. É importante frisar que, apesar da exigência de preenchimento dos diários de infusão e da devolução dos frascos utilizados, não houve assistência farmacêutica no que diz respeito a conferência dos diários, apuração de irregularidades no tratamento e orientação do paciente.

Comparando os resultados obtidos com a versão brasileira do VERITAS-Pro com os do instrumento original, os escores médios total e dos domínios foram mais baixos no Brasil. Contudo a amostra brasileira foi bem menor e no HRJF houve a possibilidade de escolha dos pacientes em aceitarem ou rejeitarem formalmente a profilaxia, condição essa que não foi detalhada no trabalho americano. Se a modalidade profilática foi apresentada aos pacientes americanos como única

alternativa de tratamento, a não adesão pode ter sido detectada pelo VERITAS-Pro com mais frequência que no HRJF por esse motivo.

A superioridade do VERITAS-Pro sobre as medidas globais advém de sua habilidade em reconhecer as múltiplas faces da adesão, representadas pelos domínios, e perceber diferentes tipos de comportamento. Enquanto os domínios “rotina”, “dose” e “omissão” identificam se e quando as doses de concentrado de fator prescritas foram administradas, “planejamento” e “comunicação” revelam a conduta usual do indivíduo (DUNCAN et al., 2010). Com essa abordagem mais compreensiva e abrangente as intervenções para melhorar a adesão à profilaxia podem ser mais bem direcionadas.

Embora com um pequeno número de participantes, que não permitiu a comparação entre subgrupos com determinadas características clínicas, o estudo foi suficiente para as análises de validação. Mantidas as propriedades psicométricas, a versão brasileira do VERITAS-Pro foi considerada então, válida e confiável para avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia no Brasil.

7.2 ANÁLISE DE CUSTOS DA DOENÇA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA HEMOFILIA NO HRJF

Os avanços no tratamento da hemofilia quase sempre ocorreram às custas de altos investimentos financeiros (SCHRAMM; BERGER, 2003; ULLMAN; HOOTS, 2006), desde o desenvolvimento das técnicas de fracionamento do plasma que permitiram o estoque de fator VIII na década de 1960, passando pela tragédia da AIDS nos anos 1980, que impulsionou a pesquisa de métodos de inativação viral, até os aperfeiçoamentos dos produtos recombinantes nos dias atuais (EVATT, 2006).

Se a qualidade dos hemoderivados utilizados evoluiu, evoluíram também as modalidades terapêuticas. Porém a disponibilidade de concentrado de fator, devido principalmente ao alto custo, ainda é um grande desafio ao adequado manejo da hemofilia nos países em desenvolvimento (GHOSH; GHOSH, 2016).

No Brasil o tratamento da hemofilia progrediu muito nos últimos anos. Todavia as políticas de saúde voltadas para o paciente com hemofilia têm sido, por vezes, fragmentadas e desconexas. Na década de 1980 foi criado um programa nacional cujo

objetivo era organizar uma rede de hemocentros responsáveis, entre outras atribuições, pelo tratamento de pessoas com coagulopatias hereditárias. Inicialmente seria estabelecido um hemocentro em cada estado da federação e estes coordenariam os centros de tratamento regionais, previstos para um segundo momento (BRASIL, 1980). Em 2014, mais de trinta anos depois, uma pesquisa demonstrou que em nove das 27 unidades federativas, a atenção aos pacientes com hemofilia permanecia restrita a um único centro na capital do estado, dificultando enormemente o acesso ao tratamento, devido às grandes extensões territoriais, sobretudo na região norte do país (FERREIRA et al., 2014).

Em 2012, o governo brasileiro firmou um acordo de exclusividade de compra de concentrado de fator VIII recombinante por cinco anos de uma empresa farmacêutica americana. O acordo consistia na transferência de tecnologia de produção do fator para o Brasil durante esse período. Em 2017, findo o prazo, a totalidade dos concentrados de fator de coagulação ainda precisava ser importada, uma vez que a HEMOBRAS, empresa criada em 2004, com a função de assegurar a autossuficiência nacional em hemoderivados, permanecia improdutiva, objeto de disputas políticas e alvo de investigações de irregularidades (BRASIL, 2013).

De forma pouco compreensível, a mesma Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que em 2012 enalteceu os inúmeros benefícios do concentrado de fator VIII de origem recombinante em relação ao de origem plasmática, favorecendo sua incorporação pelo SUS (BRASIL, 2012c), rejeitou as possíveis vantagens do fator IX de origem recombinante cinco anos depois (BRASIL, 2017e). Uma avaliação que deveria ser essencialmente técnica deixou transparecer a influência das indústrias farmacêuticas envolvidas e dos diferentes momentos políticos vividos pelo Brasil nessas ocasiões.

Também são evidentes as desigualdades entre os centros de tratamento de hemofilia. Se o consumo médio anual de concentrado de fator VIII por paciente com hemofilia A do Distrito Federal ultrapassou 130.000 UI em 2015, o de Roraima e o de Rondônia não alcançaram 10.000 UI (BRASIL, 2017f). A Federação Mundial de Hemofilia considera que 20.000 UI por paciente por ano sejam o mínimo necessário quando se visa apenas manter a sobrevivência de pessoas com hemofilia e não um tratamento otimizado (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2017).

Em 2014 existiam 183 centros públicos de tratamento de hemofilia no Brasil e o HRJF, situado no sudeste brasileiro, atendia pouco menos de 1% dos pacientes com

hemofilia cadastrados pelo MS em todo o país (BRASIL, 2014c). O HRJF não possuía, durante esse estudo, profissionais das áreas de Ortopedia, Fisioterapia, Hepatologia ou Infectologia em seu rol de servidores, nem existia convênio ou contrato firmado no município para atendimento específico em hemofilia nessas áreas. Também não existia na cidade um hospital de referência para atendimentos ou procedimentos eletivos. O Hospital de Pronto Socorro assumia os casos de traumatismo e as urgências clínicas ou cirúrgicas. Alguns pacientes ainda insistiam em buscar esse hospital para infusões rotineiras de concentrado de fator, que poderiam ser realizadas em domicílio ou no HRJF. Essa condição deveria ser revista para não sobrecarregar ainda mais o maior serviço de urgência da região.

Recentemente um ou dois novos portadores de hemofilia foram diagnosticados no HRJF a cada ano. Talvez por desconhecimento por parte dos profissionais de saúde e do alto grau de suspeição necessário na ausência de história familiar, não foi infrequente o diagnóstico tardio, já com artropatia avançada (CHAMBOST et al., 2002). Os casos de hemofilia leve foram os menos frequentes, possivelmente pela escassez ou mesmo ausência de sintomas apresentados pelos pacientes, o que dificulta o reconhecimento da coagulopatia.

Entre os indivíduos avaliados nesse estudo a artropatia estava presente na grande maioria dos pacientes com hemofilia grave e aproximadamente em metade daqueles com hemofilia moderada. Já os pacientes com as formas leves não apresentavam artropatia de maneira geral, como já havia sido observado e utilizado como fundamento para o início da profilaxia (RAMGREN, 1962).

A incidência de inibidores dos fatores de coagulação foi bem mais baixa entre os pacientes do HRJF no período estudado (1/98, excluído o caso tratado com IT) quando comparados ao total do Brasil (7,66% na hemofilia A com 22% de não testados, excluídos os tratados com IT; 1,33% na hemofilia B, com 21% de não testados) (BRASIL, 2017f).

A porcentagem de pacientes com sorologias positivas para HIV e HCV no HRJF em 2011 (7,1% e 34,1%, respectivamente) não foi condizente com o perfil epidemiológico divulgado pelo MS em 2014 (BRASIL, 2014c), referente aos anos de 2011 a 2012 (1,3% e 4,9% respectivamente). Esse fato pode se justificar pela excessiva porcentagem de pacientes não testados ou com sorologia não informada ao sistema Hemovida Web – Coagulopatias (mais de 80%).

Todos os pacientes com AIDS se encontravam em tratamento regular com terapia antirretroviral. Por ser realizado em serviços distintos não houve como computar os custos desse tratamento. Apenas no intuito de contextualizar, pela tabela de preços da ANVISA de dezembro de 2015, os custos com os medicamentos antirretrovirais preconizados na época como primeira escolha (combinação de lamivudina, efavirenz e tenofovir) seriam de 1.707,35 reais mensais. Na mesma tabela o preço de 1000 UI de concentrado de fator VIII recombinante era de 2.033,13 reais, lembrando que uma dose profilática de fator VIII para um homem de 70 kg é de 1500 - 2000 UI (BRASIL, 2015d; BRASIL, 2017b).

A inclusão de pacientes no programa de infusões domiciliares diminuiu consideravelmente o número de consultas médicas e atendimentos de enfermagem no HRJF. Contudo não se pode garantir que isso tenha provocado redução nos custos uma vez que muitos pacientes, ao invés de realizarem o treinamento para punções venosas, optaram por contratar um profissional de saúde para fazê-lo. Outros buscaram em seus municípios de origem um técnico de enfermagem da atenção primária à saúde para receber o treinamento no HRJF. Além de apenas transferir a incidência do custo do atendimento do HRJF para o município de origem ou para a própria família, essa atitude não proporciona ao paciente a desejada independência dos serviços de saúde para as infusões rotineiras. O indivíduo nessa situação continua sujeito à disponibilidade do profissional contratado ou ao horário de funcionamento da unidade de atendimento à saúde entre outros possíveis imprevistos.

O número de pacientes em profilaxia aumentou de forma mais significativa de 2013 para 2014, à medida que a nova modalidade foi sendo apresentada aos pacientes com hemofilia grave ou moderada com manifestações graves. Como comentado anteriormente, muitos pacientes permaneceram poucos meses em profilaxia, retornando ao regime de demanda. Mas houve, e não foram poucos, quem transitasse livremente entre os dois regimes, fazendo infusões profiláticas aleatórias, sem continuidade no tratamento. Houve aumento do consumo de concentrado de fatores e, conseqüentemente, dos custos, sem proteção adequada contra os sangramentos e, por conseguinte, contra a artropatia. Isso representa o oposto do que se busca numa relação de custo-benefício, pois o custo se elevou muito sem que o benefício tivesse a possibilidade de ser alcançado (ROOSENDAAL; LAFEBER, 2007; LJUNG, 2009; MAKRIS, 2012; DALTON, 2015).

A utilização do concentrado de fator VIII de origem recombinante foi restrita, por orientação institucional, aos nascidos a partir de 1984. A difusão da tecnologia entre os pacientes foi bem menor que a prevista pela CONITEC quando recomendou sua incorporação em 2012 (BRASIL, 2012c), comprovando que estudos baseados em modelagem computadorizada nem sempre são bem calibrados, ou seja, nem sempre estão em conformidade com a situação real (FALEIROS, 2016).

Quanto aos custos relacionados a exames laboratoriais, esses foram pouco expressivos, em parte pela baixa remuneração paga pelo SUS e, em parte, pela pouca diversidade e/ou frequência de exames solicitados. Considerando haver mais de 30% de pacientes com sorologia positiva para HCV, sem registros nos prontuários sobre a pesquisa de marcador direto de infecção ativa, foram raras as solicitações de exames relativos ao seguimento da função hepática (dois a quatro pacientes avaliados por ano de estudo), mesmo sendo sabido que o risco de morte por hepatopatia crônica por HCV é 17 vezes mais alto na hemofilia que em outras situações (DAAR et al., 2001).

A pesquisa de inibidor, conquanto não tenha sido realizada anualmente em todos os pacientes, foi se tornando mais frequente com o passar dos anos. Já a realização anual de sorologias, conforme preconizado pelo MS, suscita dúvidas entre médicos e pacientes, quanto a seus objetivos. Com a utilização de hemoderivados com inativação viral, a transmissão de vírus como o HIV ou o HCV por essa via de contaminação foi contornada ainda nos anos 1980 entre pessoas com hemofilia (EVATT, 2006). Curiosamente, técnicas de inativação viral foram desenvolvidas e experimentadas contra o HCV antes mesmo que o vírus fosse isolado, em 1989 (MANNUCCI, 1996). Por outro lado, um paciente que apresenta sorologia positiva tende a manter esse exame positivo por toda a vida. Assim essa repetição de exames, cujos resultados já são previamente conhecidos, aparenta ser desnecessária e malgasta. O déficit de informações sobre sorologias fornecidas pelos centros de tratamento ao MS pode ser um indício desse mau entendimento (BRASIL, 2017f).

A artropatia parece ter sido negligenciada em vários momentos desse estudo. Durante os cinco anos compreendidos na pesquisa nenhum exame de imagem foi solicitado com o objetivo de estadiar as lesões articulares. As crianças designadas para a profilaxia primária foram avaliadas clinicamente no início do tratamento e então, anualmente. Como as crianças mais velhas, os adolescentes e adultos não foram examinados, quaisquer análises posteriores de resultados ortopédicos das profilaxias secundária ou terciária, como a de custo-efetividade, não serão possíveis.

O papel do tratamento fisioterápico na hemofilia, empregado para o alívio da dor, recuperação do trofismo e da força muscular, ganho de amplitude de movimentos, melhora da mobilidade e prevenção de sequelas articulares (BRASIL, 2011b), apesar de muito bem descrito, foi preterido no período avaliado, quer fosse pela inexistência de profissional fisioterapeuta no serviço, pela carência de profissionais habituados às particularidades da hemofilia, pela falta de orientação por parte do médico assistente ou ainda pelo desinteresse dos próprios pacientes na reabilitação.

Entre 2011 e 2015 nenhuma cirurgia ortopédica eletiva foi realizada, o que poderia ser mais custo-efetivo que a profilaxia terciária em subconjuntos de pacientes com artropatia incapacitante (QUEROL-GUINER et al., 2017). Da mesma forma, a radiossinoviotese para o tratamento de articulações-alvo ainda não havia sido incorporada pelo SUS, revelando mais uma vez a fragmentação do cuidado com paciente com hemofilia, que tem se focado apenas na reposição de fator e deixado em segundo plano a abordagem ortopédica e a reabilitação (RODRIGUEZ-MERCHAN; DE LA CORTE-RODRIGUEZ; JIMENEZ-YUSTE, 2014; SHRESTHA et al., 2017). A ausência de hospitais de referência na região, a baixa remuneração pelo SUS e o desconhecimento pelos profissionais de saúde do manejo cirúrgico do paciente com hemofilia também podem ter contribuído para que esses procedimentos se tornassem impraticáveis.

Mais que a escassez de recursos financeiros, percebe-se a falta de coordenação do tratamento proposto ao se considerar que o custo referente a uma única dose de fator VIII recombinante para um adulto de 70 kg seria suficiente para financiar, na perspectiva do SUS, em 2015, 247 consultas com ortopedista, 530 sessões de fisioterapia, radiografias simples de joelhos, cotovelos e tornozelos de 64 pacientes, 102 ultrassonografias articulares ou ainda nove exames de ressonância magnética (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017b).

As hospitalizações entre os pacientes do HRJF foram bastante infrequentes, sendo a maioria decorrente de traumatismos. Uma vez que não foi possível ter acesso às autorizações de internação hospitalar, optou-se por computar os custos dos procedimentos que originaram as internações. Mesmo não sendo fidedignos, esses valores serviram como base para a compreensão de que a elevação dos custos referentes à hospitalização deve-se primariamente ao concentrado de fator de coagulação empregado para a execução do procedimento. Como exemplo segue a internação de um paciente com hemofilia A leve, em que a remuneração paga pelo

SUS para a ressecção de tumor cerebral foi 3.321,14 reais e o custo das 47.000 UI de fator VIII de origem plasmática utilizadas foi 55.460 reais.

Uma limitação desse estudo foi a utilização dos preços de hemoderivados constantes nas tabelas da ANVISA. Apesar de se tratar de informação procedente de órgão oficial, eles podem não corresponder aos valores efetivamente pagos pelo governo federal nos pregões eletrônicos. As tabelas foram utilizadas pois os preços praticados nessa modalidade licitatória entre 2011 e 2015, assim como aqueles decorrentes do acordo de exclusividade de compra firmado em 2012 não estavam disponíveis para consulta (BRASIL, 2018).

Com a implementação da profilaxia o consumo de concentrado de fator aumentou expressivamente (124,7% de fator VIII e 94,4% de fator IX), como já era esperado (MINERS et al., 1998), mas não houve como diferenciar o consumo decorrente da profilaxia em si do consumo aumentado por pacientes que transitaram ou ainda transitam entre a profilaxia e o tratamento de demanda. Os custos, por sua vez, aumentaram 286,8%, refletindo as incorporações concomitantes de outras tecnologias além da profilaxia. Essa coincidência impossibilitou a análise de impacto orçamentário de cada uma das tecnologias separadamente.

De maneira semelhante às análises econômicas internacionais, os hemoderivados foram responsáveis por mais de 99% dos custos médicos diretos do tratamento. Todavia vale salientar que o preço dos hemoderivados varia de acordo com o mercado internacional, uma vez que toda a demanda ainda é importada, e as remunerações de atendimentos e procedimentos pelo SUS estão muito defasadas, principalmente quando comparadas àquelas praticadas em países desenvolvidos (BRASIL, 2017a; O'HARA et al., 2017).

Segundo Anderson (2010), estudos retrospectivos e empíricos tendem a produzir resultados mais generalizáveis em análises de custos em saúde. Porém a heterogeneidade nos recursos disponíveis ao atendimento à pessoa com hemofilia nos diversos centros de tratamento do país é um importante empecilho a essa inferência. O impacto orçamentário real incremental no HRJF de mais de seis milhões de reais, se fosse generalizado para todo o Brasil, corresponderia a cerca de 690 milhões de reais em 2015. Para se ter uma dimensão desse montante, os custos médicos diretos do SUS nesse ano com atendimentos e internações clínicas e cirúrgicas por doenças cardiovasculares, muitíssimo mais prevalentes que a hemofilia, foram apenas sete vezes esse valor (SIQUEIRA; SIQUEIRA FILHO; LAND, 2017).

As principais limitações desse trabalho advêm do fato de se tratar de um estudo retrospectivo, o que impossibilitou a inclusão dos custos indiretos da hemofilia. Embora não fosse um dos objetivos da pesquisa, o conhecimento dos custos indiretos, ainda que por estimativa, poderia refletir de maneira ainda mais intensa a grande carga financeira imposta pela hemofilia não somente ao sistema de saúde, mas ao indivíduo e à sociedade.

Dessa forma a hemofilia permanece como uma das mais caras e desafiadoras doenças no que diz respeito ao manejo adequado.

“Daria tudo que sei pela metade do que ignoro.”

(René Descartes)

8 CONCLUSÕES

A versão brasileira adaptada do VERITAS-Pro é um instrumento quantitativo e abrangente para avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia. Evidências de sua validade e confiabilidade suportam seu uso na prática clínica. Essa escala validada pode auxiliar na compreensão de comportamentos, na identificação de fatores modificáveis que determinam a não adesão e no desenvolvimento de intervenções mais bem direcionadas nessas situações.

Os custos diretos médicos do tratamento da hemofilia e o incremento orçamentário com a incorporação de novas tecnologias foram altos no HRJF, embora haja muitas áreas com ineficiências no manejo dos pacientes com essa coagulopatia. A inexistência de outras análises econômicas parciais em hemofilia realizadas no Brasil impossibilita a comparação dos resultados, mas os dados reais aqui gerados poderão ser usados para calibração de critérios adotados em estudos futuros e para auxiliar os gestores sobre as prioridades de investimentos.

REFERÊNCIAS

ABSHIRE, T. Unraveling hemophilic arthropathy. **Blood**, Boston, v.117, n.8, p.2302-2303, Feb. 2011.

ACHARYA, S.S. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. **Br J Haematol**, Oxford, v.156, n.1, p.13-23, Jan. 2012.

ACQUADRO, C. et al. Literature Review of Methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. **Value Health**, Malden, v.11, n.3, p.509-521, May-Jun. 2008.

ALBAYARAK, C.; ALBAYARAK, D. Vitamin D levels in children with severe hemophilia A: an underappreciated deficiency. **Blood Coagul Fibrinolysis**, Oxford, v.26, n.3, p.285-289, Apr. 2015.

ALEDORT, L.M.; HASCHMEYER, R.H.; PETTERSSON, H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. **J Intern Med**, Oxford, v.236, n.4, p.391-399, Oct. 1994.

ALLENET, B. et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse? Le point sur les méthodes. **Ann Pharm Fr**, Paris, v.71, n.2, p.135-141, Mar. 2013.

ANDERSON, R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? **Health Economics**, New York, v.19, n. 3, p.350-364, Mar. 2010.

ARNOLD, W.D.; HILGATNER, M.W. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. **J Bone Joint Surg Am**, Boston, v.59, n.3, p.287-305, Apr. 1977.

ARONSTAM, A. et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. **Br J Haematol**, Oxford, v.33, n.1, p.81-90, May 1976.

ASTERMARK, J. et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. **Br J Haematol**, Oxford, v.105, n.4, p.1109-1113, Jun. 1999.

AUERSWALD, G. et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. **Haemophilia**, Oxford, v.10, n.5, p.499-508, Sep. 2004.

BEATON, D. et al. Recommendations for the Cross-Cultural Adaptation of the DASH & QuickDASH Outcome Measures. Toronto: **Institute for Work & Health**, 2007. 45 p. Disponível em:

<http://www.dash.iwh.on.ca/sites/dash/files/downloads/cross_cultural_adaptation_2007.pdf>. Acesso em 02 jan 17.

BECKER, M.H. et al. Patient perceptions and compliance: recent studies of the health belief model. In: HAYNES, R.B.; TAYLOR, D.W.; SACKETT, D.L., eds. **Compliance in Health Care**. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979. p.78-109.

BEN, A.J.; NEUMANN, C.R.; MENGUE, S.S. Mengue. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.46, n.2, p.279-289, abr 2012.

BERNTORP, E. Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. **Haemophilia**, Oxford, v.15, n.6, p.1219-1227, Nov. 2009.

BERNTORP, E. History of prophylaxis. **Haemophilia**, Oxford, v.19, n.2, p.163-165, Mar. 2013.

BERNTORP, E. et al. Comorbidities and inhibitors in adult patients with haemophilia: issues, costs and management strategies. **Eur J Haematol**, Copenhagen, v.95, suppl.80, p.1-15, Nov. 2015.

BLANCHETTE, V.S. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.12, n.11, p.1935-1939, Nov. 2014a.

BLANCHETTE, V.S. et al. Assessment of outcomes. **Haemophilia**, Oxford, v.20, suppl.4, p.114-120, May 2014b.

BLOBEL, C.P. et al. Blood-Induced Arthropathy in Hemophilia: Mechanisms and Heterogeneity. **Semin Thromb Hemost**, New York, v.41, n.8, p.832-837, Nov. 2015.

BLOOM, B.S. et al. Usefulness of US cost-of-illness studies in healthcare decision making. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v.19, n.2, p.207-213, 2001.

BOHN, R.L. et al. Prophylactic use of factor VIII: an economic evaluation. **Thromb Haemost**, Stuttgart, v.79, n.5, p.932-937, May 1998.

BORSA, J.C.; DAMÁSIO, B.F.; BANDEIRA, D.R. Cross-cultural adaptation and validation of psychological instruments: some considerations. **Paidéia**, Ribeirão Preto, v.22, n.53, p.423-432, Sep/Dec. 2012.

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

BRASIL. Portaria Interministerial n.7, de 30 de abril de 1980. Aprova as diretrizes básicas do Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue). **Diário Oficial da União**, Brasília. 1980;1:8226.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS: População residente – Minas Gerais. Período 2012. In: _____. **Portal da Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popmg.def>>. Acesso em 26 jul 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 110 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Web Coagulopatias**. Versão 2.1. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. Disponível em: <<http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br>>. Acesso em 26 jul 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. SUS garante tratamento preventivo para hemofílicos. In: _____. **Portal da Saúde**. Brasília, 2011a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antecedentes-agencia-saude/1229-sus-garante-tratamento-br-preventivo-para-hemofilicos>>. Acesso em 20 fev 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de reabilitação na hemofilia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 68p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011c. 284p.

BRASIL. Ministério da Saúde. MS recomenda tratamento preventivo da hemofilia. In: _____. **Portal da Saúde**. Brasília, 2012a. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/09/brasil-implanta-sistema-preventivo-de-hemofilia>>. Acesso em 20 fev 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas - análise de impacto orçamentário**: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b. 76 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Relatório nº 48**. Recomendação: Fator VIII de origem recombinante para tratamento de pacientes com hemofilia A. Dezembro 2012c. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/FatorVIIIRecombinante-final.pdf>>. Acesso em 29 janeiro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hemofílicos terão acesso a novo medicamento de alta tecnologia. In: _____. **Portal Brasil**. Brasília, março de 2013. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/03/hemofilicos-terao-acesso-a-novo-medicamento-de-alta-tecnologia>>. Acesso em 16 março 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 364, de 6 de maio de 2014. Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. **Diário Oficial da União**, Brasília, 07 maio 2014a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0364_06_05_2014.html> Acesso em 01 maio 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 132 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2011–2012**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014c. 72 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. 62 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c. 71 p.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Guia de consulta rápida: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 20 p. Atualizado em 2015d.

BRASIL. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. In: _____. **DATASUS**. Brasília, 2017a. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em 31 mar 17.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços de medicamentos para compras públicas. In: _____. **Listas de preços de medicamentos**. Brasília, 2017b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/anos-anteriores>>. Acesso em 31 jul 17.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas nacionais: PIB *per capita*. In: _____. **Brasil em síntese**. Brasília, 2017c. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html>>. Acesso em 17 jul 2017.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA. In: _____. **Preços e custos**. Brasília, 2017d. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?&t=series-historicas>>. Acesso em 01 jan 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Relatório nº 258**. Recomendação: Alfanonacogue - Benefix® para hemofilia B em pacientes menores de 19 anos de idade. Abril, 2017e. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Relatorio_Alfanonacogue_HemofiliaB_final.pdf>. Acesso em 03 fevereiro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil**: 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2017f. 68 p.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. **Painel de preços**. Disponível em: <<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>>. Acesso em 17 março 2018.

BRAWLEY, L.R.; CULOS-REED, S.N. Studying adherence to therapeutics regimens: overview, theories, recommendations. **Control Clin Trials**, New York, v.21, suppl.5, p.156-163, Oct. 2000.

BRISLIN, R.W.; LONNER, W.J.; THORNDIKE, R.M. Questionnaire wording and translation. In: _____. **Cross-Cultural Research Methods**. New York: John Wiley & Sons, 1973, p.32-58.

BROWN, T.M. et al. Health related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors. **Haemophilia**, Oxford, v.15, n.4, p.911-917, Jul. 2009.

BROWN, M.T.; BUSSELL, J.K. Medication Adherence: WHO Cares? **Mayo Clin Proc**, Rochester, v.86, n.4, p.304-314, Apr. 2011.

BUDYCH, K.; HELMS, T.M.; SCHULTZ, C. How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient–physician interaction. **Health Policy**, Amsterdam, v.105, n.2-3, p.154-164, May 2012.

CARCAO, M.; SRIVASTAVA, A. Factor VIII/factor IX prophylaxis for severe hemophilia. **Semin Hematol**, New York, v.53, n.1, p.3-9, Jan. 2016.

CARCAO, M.; UNGAR, W.J.; FELDMAN, B.M. Cost-utility analysis in evaluating prophylaxis in haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.10, suppl.1, p.50-57, Mar. 2004.

CASTRO-JARAMILLO, H., MORENO-VISCAYA, M.; MEJÍA, A. Cost-utility analysis of primary prophylaxis, compared with on-demand treatment, for patients with severe hemophilia type a in Colombia. **Int J Technol Assess Health Care**, Cambridge, v.32, n.5, p.337-347, Jan. 2016.

CHAMBOST, H. et al. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. **J Pediatr**, St Louis, v.141, n.4, p.548-552, Oct. 2002.

CHARLES, L.A.; HAY, J. The cost-effectiveness of lifetime factor VIII prophylaxis in the treatment of severe hemophilia A. **Value Health**, Malden, v.4, n.2, p.56-57, Mar. 2001.

CHEN, S.L. Economic Costs of Hemophilia and the Impact of Prophylactic Treatment on Patient Management. **Am J Manag Care**, Old Bridge, v.22, suppl.5, p.s126-133, Apr. 2016.

COLLINS, P. et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucroseformulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.8, n.1, p.83-89, Jan. 2010a.

COLLINS, P. et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.8, n.2, p.269-275, Feb. 2010b.

COLOMBO, G.G. et al. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. **Clinicoecon Outcomes Res**, Auckland, v.3, p. 55-61, Mar. 2011.

COPPOLA, A. et al. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. **Semin Thromb Hemost**, New York, v.38, n.1, p.79-94, Feb. 2012.

COPPOLA, A.; FRANCHINI, M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. **Blood Transfus**, Milano, v.11, n.3, p.327-329, Jul. 2013.

COSTER, W.J.; MANCINI, M.C. Recommendations for translation and cross-cultural adaptation of instruments for occupational therapy research and practice. **Rev Ter Ocup Univ São Paulo**, São Paulo, v.26, n.1, p.50-57, jan/abr. 2015.

- CUESTA-BARRIUSO, R. et al. Validation of the VERITAS-Pro treatment adherence scale in a Spanish sample population with hemophilia. **Patient Prefer Adherence**, Auckland, v.27, n.11, p.653-660, Mar. 2017.
- CZEPA, D.; VON MACKENSEN, S.; HILBERG, T. Haemophilia & Exercise Project (HEP): subjective and objective physical performance in adult haemophilia patients – results of a cross-sectional study. **Haemophilia**, Oxford, v.18, n.1, p.80-85, Jan, 2012.
- DAAR, E.S. et al. Hepatitis C viral load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. **J Infect Dis**, Chicago, v.183, n.4, p. 589-595, Feb. 2001.
- DALIRI, A.A.; HAGHPARAST, H.; MAMIKHANI, J. Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia A in Iran. **Int J Technol Assess Health Care**, Cambridge, v.25, n.4, p.584-587, Oct. 2009.
- DALTON, D.R. Hemophilia in the managed care. **Am J Manag Care**, Old Bridge, v.21, suppl.6, p.s123-130, Mar. 2015.
- DE LAS CUEVAS, C. Concordance, adherence and compliance in medicine taking of psychiatric patients. **Curr Clin Pharmacol**, San Francisco, v.6, n.2, p.71-73, May 2011.
- DE MOERLOOSE, P. et al. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. **Haemophilia**, Oxford, v.14, n.5, p. 931-938, Sep. 2008.
- DE VELLIS, R.F. **Scale Development: Theory and Applications**. 3rd ed. Chapel Hill: SAGE Publications, Inc, 2012. 216 p.
- DE VRUEH, R.; BAEKERLANDT, E.; DE HANN, J. In: KAPLAN, W. et al. **Priority Medicines for Europe and the World Update Report**, 2013. Geneva: World Health Organization, 2013. cap.6.19, p.148-151.
- DELAMATER, A.M. Improving patient adherence. **Clin Diabetes**, New York, v.24, n.2, p.71-77, Apr. 2006.
- DESHPANDE, P.R. et al. Patient-reported outcomes: a new era in clinical research. **Perspect Clin Res**, Mumbai, v.2, n.4, p.137-144, Oct. 2011.
- DI MATTEO, M.R. Variations in patients'adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. **Med Care**, Philadelphia, v.42, n.3, p.200-209, Mar. 2004.
- DU TREIL, S.; RICE, J.; LEISSINGER, C. Quantifying adherence to treatment

and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. **Haemophilia**, Oxford, v.13, n.5, p.493-501, Sep. 2007.

DUNCAN, N. et al. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.16, n.2, p.247-255, Mar. 2010.

EANDI, M.; PRADELLI, L.; POVERO, M. Costs of treatment of hemofilia A in Italy: comparison of the use of plasma-derived and recombinant FVIII using a discrete event simulation (DES) model **Farmeconomia**. Health economics and therapeutic pathways, [S.l.], v.14, n.2, p.51-74, Apr. 2013.

ESCOBAR, M.A. Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. **Haemophilia**, Oxford, v.16, suppl.3, p.29-34, May 2010.

ESHGHI, P. et al. Iranian Low-dose Escalating Prophylaxis Regimen in Children with Severe Hemophilia A and B. **Clin Appl Thromb Hemost**, 2017 Jan 1:1076029616685429. doi: 10.1177/1076029616685429. [Epub ahead of print].

EVATT, B.L. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982-1984. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.4, n.11, p. 2295-2301, Nov. 2006.

FALEIROS, D.R. **Análise de impacto orçamentário**: diferenças entre evidências do mundo real e modelo teórico. 2016. 85 f. Tese (Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

FARRUGIA, A.; GRINGERI, A.; VON MACKENSEN, S. The multiple benefits of sport in haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.24, n.3, p.341-343, May 2018.

FARRUGIA, A. et al. Treatment for life for severe haemophilia A - A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. **Haemophilia**, Oxford, v.19, n. 4, p. e228-238, Mar. 2013.

FAYERS, P.M.; MACHIN, D. Scores and measurements: validity, reliability, sensitivity. In: _____. **Quality of life**: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes, 3rd ed. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. p.89-124.

FELDMAN, B.M. et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.4, n.6, p.1228-1236, Jun. 2006.

FELDMAN, B.M. et al. The economics of haemophilia prophylaxis: governmental and insurer perspectives. Proceedings of the Second International Prophylaxis Study Group (IPSG) symposium. **Haemophilia**, Oxford, v.13, n.6, p.745-749, Nov. 2007.

FELDMAN, B.M. et al. Haemophilia prophylaxis: how can we justify the costs? **Haemophilia**, Oxford, v.18, n.5, p.680-684, Sep. 2012.

FERREIRA, A.A. et al. Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-QoI) at a Brazilian blood center. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.35, n.5, p.314-318, 2013.

FERREIRA, A.A. et al. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. **J Blood Med**, Auckland, v.5, p.175-184, Sep. 2014.

FIGUEIREDO, D.; SILVA, J. Visão além do alcance: uma introdução à análise fatorial. *Opinião Pública*, Campinas, v.16, n.1, p.160/185, Junho, 2010.

FISCHER, K. et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. **Haemophilia**, Oxford, v.7, n.5, p.446-472, Sep. 2001a.

FISCHER, K. et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. **Haemophilia**, Oxford, v.7, n.6, p.544-550, Nov. 2001b.

FISCHER, K. et al. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. **Haemophilia**, Oxford, v.11, n.1, p.43-48, Jan. 2005.

FISCHER, K. et al. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. **Haemophilia**, Oxford, v.14, suppl.3, p.196-201, Jul.2008.

FISCHER, K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. **Blood Transfus**, Milano, v.10, n.2, p.169-173, Apr.2012.

FISCHER, K. et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. **Blood**, New York, v.122, n.7, p.1129-1136, Aug. 2013.

FITCH, K.V.; PYENSON, B.S. Benefit Designs for High Cost Medical conditions. **Milliman research report**, New York, 24 p. Apr. 2011.

FORSYTH, A. et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. **Haemophilia**, Oxford, v.20, n.1, p.44-51, Jan. 2014.

FREDERICKS, M.; PYENSON, B.; IWASAKI, K. An actuarial study of hemophilia: implications for commercial and Medicaid managed care plans. New York: **Milliman**, Oct. 2013. 30 p. Disponível em:
<<http://us.milliman.com/uploadedFiles/insight/2014/hemophilia-actuarial-study.pdf>>
Acesso em 07 fev 2016.

FURLAN, R.; KRISHNAN, S.; VIETRI, J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. **Patient Prefer Adherence**, Auckland, v.9, p.1687-1694, Nov. 2015.

GARCÍA-DASÍ, M. et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. **Haemophilia**, Oxford, v.21, n.4, p.458-464, Feb. 2015.

GIL, A.C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008. p.27-28.

GJERSING, L.; CAPLEHORN, J.R.M.; CLAUSEN, T. Cross-cultural adaptation of research instruments: language, setting, time and statistical considerations. **BMC Med Res Methodol**, London, v.10, p.13. 2010.

GLOBE, D.R.; CURTIS, R.G.; KOERPER, M.A. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). **Haemophilia**, Oxford, v.10, suppl.1, p.63-70, Mar. 2004.

GOMEZ, K. et al. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. **Blood Transfus**, Milano, v.12, suppl.1, p.s319-329, Jan. 2014.

GHOSH, K.; GHOSH, K. Management of Haemophilia in Developing Countries: Challenges and Options. **Indian J Hematol Blood Transfus**, Bombay, v.32, n.3, p. 347-355, Sep. 2016.

GOUIDER, E. et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.23, n.1, p.77-81, Jan. 2017.

GRINGERI, A. et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). **J Thromb Haemost**, Oxford, v.9, n.4, p.700-710, Apr. 2011.

GROEN, W.G. et al. Development and preliminar testing of a Paediatric version of the Haemophilia Activities List (ped-HAL). **Haemophilia**, Oxford, v.16, n.2, p.281-289, Mar. 2010.

GUH, S. et al. Health care expenditures for males with haemophilia and employer-sponsored insurance in the United States, 2008. **Haemophilia**, Oxford, v.18, n.2, p.268-275, Mar. 2012a.

GUH, S. et al. Health care expenditures for Medicaid-covered males with haemophilia in the United States, 2008. **Haemophilia**, Oxford, v.18, n.2, p.276-283, Mar. 2012b.

GURCAY, E. et al. Functional disability in children with hemophilic arthropathy. **Rheumatol Int**. Berlin, v.26, n.11, p.1031-1035, Sep. 2006.

HACKER, M.; GERAGHTY, S.; MANCO-JOHNSON, M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.7, n.4, p.392-396, Jul. 2001.

HAY, C.R. Prophylaxis in adults with haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.13, suppl.2, p.10-15, Sep. 2007.

HAYNES, R.B. Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment. In: HAYNES, R.B., TAYLOR, D.W., SACKETT, D.L. **Compliance in Health Care**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979. p.49-62.

HESS, L.M. et al. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. **The Ann pharmacother**, Cincinnati, v.40, n.7-8, p.1280-1288, Jul-Aug.2006.

HILL, F.G.; LJUNG, R.; EUROPEAN PAEDIATRIC NETWORK FOR HAEMOPHILIA MANAGEMENT. Third and fourth workshops of the european paediatric network for haemophilia management. **Haemophilia**, Oxford, v.9, n.2, p.223-228, Mar. 2003.

HILLIARD, P. et al. Hemophilia joint health score reliability study. **Haemophilia**, Oxford, v.12, n.5, p.518-525, Sep. 2006.

HIRSCHMAN, R.J.; ITSCOITZ, S.B.; SHULMAN, N.R. Prophylactic treatment of factor VIII deficiency. **Blood**, Boston, v.35, n.2, p.189-194, Feb. 1970.

HO, P.M.; BRYSON, C.L.; RUMSFELD, J.S. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. **Circulation**, Hagerstown, v.19, n.23, p.3028-3035, Jun. 2009.

HORNE, R. et al. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. **PLoS One**, San Francisco, v.8, n.12, p.e80633, Dec. 2013.

INGRAM, G.I. et al. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. **Clin Lab Haematol**, Oxford, v.1, n.1, p.13-27, 1979.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH. **Pharmacoeconomic guidelines around the world**. Disponível em: <<http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp>>. Acesso em 21 jan 2018.

JAYANDHARAN, G.R.; SRIVASTAVA, A. The phenotypic heterogeneity of severe hemophilia. **Semin Thromb Hemost**, New York, v.34, n.1, p.128-141, Feb. 2008.

JAYANDHARAN, G.R. et al. Polymorphism in factor VIII gene modifies phenotype of severe haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.15, n.6, p.1228-1236, Nov. 2009.

JO, C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. **Clin Mol Hepatol**, Seoul, v.20, n.4, p.327-337, Dec. 2014.

JOHNSON, L.M. et al. **Methods for Assessing the Adherence to Medical Devices**. Research Triangle Park: RTI Press, 2016. 15p.

JOHNSON, K.A.; ZHOU, Z. Costs of care in hemophilia and possible implications of health care reform. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, Washington, v.2011, p.413-418. 2011.

JONES, C.J.; SMITH, H.; LLEWELLYN, C. Evaluating the effectiveness of health belief model interventions in improving adherence: a systematic review. **Health Psychol Rev**, [S.l.], v.8, n.3, p.253-269, Jun. 2014.

KAR, A. et al. Epidemiology and social costs of haemophilia in India. **Indian J Med Res**, New Delhi, v.140, n.1, p. 19-31, Jul. 2014.

KASPER, C.K.; DIETRICH, S.L.; RAPAPORT, S.I. Hemophilia prophylaxis with factor VIII concentrate. **Arch Intern Med**, Chicago, v.125, n.6, p.1004-1009, Jun. 1970.

KESHAHA, S. et al. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. **Haemophilia**, Oxford, v.15, n.5, p.1168-1171, Sep. 2009.

KHAWAJI, M.; ASTERMARK, J.; BERNTORP, E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. **Eur J Haematol**, Copenhagen, v.88, n.4, p.329-335, Apr. 2012.

KNOBE, K.; BERNTORP, E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. **J Comorb**, Hochwald, v.1, n.1, p.51-59, Dec. 2011.

KONKLE, B.A.; JOHNSON, J.M.; WHEELER, M. et al. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project. **Haemophilia**, Oxford, v.24, suppl.6, p.87-94, May 2018.

KOO, T.K.; LI, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. **J Chiropr Med**, Lombard, v.15, n.2, p.155-163, Jun. 2016.

KRAFT, J. et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.10, n.12, p.2494-2502, Dec. 2012.

KRISHNAN, S. et al. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. **Haemophilia**, Oxford, v.21, n.1, p.64-70, Dec. 2015.

KYNGÄS, H. Compliance of adolescents with chronic disease. **J Clin Nurs**, Oxford, v.9, n.4, p.549-556, Jul. 2000.

LAFEBER, F.P.; MIOSSEC, P.; VALENTINO, L.A. Physiopathology of haemophilic arthropathy. **Haemophilia**, Oxford, v.14, suppl.4, p.3-9 Jul. 2008.

LAM, W.Y; FRESCO, P. Medication Adherence Measures: An overview. **BioMed Res Int**, New York, v.2015, 217047, Oct. 2015.

LAZERSON, J. Hemophilia transfusion program: analysis of cost data. **J Pediatr**, St. Louis, v.83, n.4, p.623-625, Oct. 1973.

LEITE, S.N.; VASCONCELLOS, M.P.C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Cienc Saude Coletiva**, São Paulo, v.8, n.3, p.775-782, 2003.

LEVINE, A.J. et al. Adherence to antiretroviral medications in HIV: Differences in data collected via self-report and electronic monitoring. **Health Psychol**, Hillsdale, v.25, n.3, p.329-335, May 2006.

LIMA, D.V.M. Research design: a contribution to the author. **Online Braz J Nurs**, Niterói, v. 10, n.2, Oct. 2011. Disponível em: <<http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/3648>>. Acesso em 15 set 2017.

LINDVALL, K. et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.12, n.1, p.47-51, Jan. 2006.

LIPPERT, B. et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. **Blood Coagul Fibrinol**, London, v.16, n.7, p.477-485, Oct. 2005.

LJUNG, R.C.R. Prophylactic treatment in Sweden – overtreatment or optimal model? **Haemophilia**, Oxford, v.4, n.4, p.409-412, Jul. 1998.

LJUNG, R. Prophylactic therapy in haemophilia. **Blood Rev**. Edinburgh, v.23, n.6, p.267-274, Nov. 2009.

LOCK, J. et al. Adherence to treatment in a Western European paediatric population with haemophilia: reliability and validity of the VERITAS-Pro scale. **Haemophilia**, Oxford, v.20, n.5, p.616-623, Sep. 2014.

LÖFQVIST, T. et al. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. **J Intern Med**, Oxford, v.241, n.5, p. 95-400, May 1997.

LÖVDAHL, S. et al. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. **Haemophilia**, Oxford, v.19, n.3, p.362-369, May 2013.

- MACINTYRE, C.R.; GOEBEL, K.; BROWN, G.V. Patient knows best: blinded assessment of nonadherence with antituberculous therapy by physicians, nurses, and patients compared with urine drug levels. **Prev Med**, New York, v.40, n.1, p.41-45, Jan. 2005.
- MACLAUGHLIN, E.J. et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? **Drugs Aging**, Auckland, v.22, n.3, p.231-255, 2005.
- MAIA, F.O.M. et al. Adaptação transcultural do Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13): contribuindo para a identificação de idosos vulneráveis. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v.46, n.spe, p.116-122, Oct. 2012.
- MAKRIS, M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. **Blood Transfus**, Milano, v.10, n.2, p.165-168, Apr. 2012.
- MANCO-JOHNSON, M.J.; FUNK, S. Joint evaluation instruments in haemophilia. In: RODRIGUEZ-MERCHAN, E.C., ed. **The Haemophilic Joints**. New Perspectives. Oxford: Blackwell Publishing, 2003. p.45-55.
- MANCO-JOHNSON, M.J. et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. **NEJM**, Boston, v.357, n.6, p.535-544, Aug. 2007.
- MANCO-JOHNSON, M.J. et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). **J Thromb Haemost**, Oxford, v.11, n.6, p.1119-1126, Jun. 2013.
- MANCO-JOHNSON, M.J. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. **J Thromb Haemost**. Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2017 ago 24.
- MANNUCCI, P.M. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. **Baillière's Clinical Haematology**, London, v.9, n.2, p.273-290, Jun. 1996.
- MANNUCCI, P. M.; TUDDENHAM, E. G. The hemophilias from royal genes to gene therapy. **NEJM**, Boston, v.344, n.23, p.1773-1779, Jun. 2001.
- MÁRQUEZ-CONTRERAS, E. Evaluación del incumplimiento en la práctica clínica. **Hipertensión**, Madri, v.25, n.5, p.205-213, 2008.
- MARSEILLE, E. et al. Threshold for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. **Bull World Health Organ**, Geneva, v.93, n.2, p.118-124, Feb. 2015.

MARSHALL, D. A. et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v.26, n.6, p.477-495, 2008.

MARTIN, L.R. et al. The challenge of patient adherence. **Ther Clin Risk Manag**, Albany, v.1, n.3, p.189-199, Sep. 2005.

MARTÍNEZ-MURILLO, C. et al. An economic model of haemophilia in Mexico. **Haemophilia**, Oxford, v.10, n.1, p.9-17, Jan. 2004.

MARTINOLI, C. et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). **Thromb Haemost**, Stuttgart, v.109, n.6, p.1170-1179, Jun. 2013.

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

MELCHIORRE, D. et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. **Haemophilia**, Oxford, v.17, n.1, p.112-117, Jan. 2011.

MELCHIORRE, D.; MANETTI, M.; MATUCCI-CERINIC, M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. **J Clin Med**, Basel, v. 6, n.7, p.63-70, Jul. 2017.

MIESBACH, W.; KALNINS, W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. **Haemophilia**, Oxford, v.22, n.5, p:e367-374, Sep. 2016.

MINERS, A.H. et al. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. **J Intern Med**, Oxford, v.244, n.6, p.515-522, Dec. 1998.

MINERS, A.H. et al. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v.20, n.11, p.759-774, 2002.

MOLHO, P. et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. **Haemophilia**, Oxford, v.6, n.1, p.23-32, Jan. 2000.

MONNETTE, A. et al. Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices: An Updated Review. **Pharmacoeconomics**. Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2017 set. 11.

NELSON, E.C. et al. Patient report outcome measures in practice. **BMJ**, v.350, g7818, Feb. 2015.

NERICH, V. et al. Cost-of-illness study of severe haemophilia A and B in five French haemophilia treatment centres. **Pharm World Sci**, Heidelberg, v.30, n.3, p.287-292, Jun. 2008.

NEUMANN, P.J. Budget Impact Analyses Get Some Respect. **Value in Health**, Malden, v.10, n.5, p.324-325, Sep.- Oct. 2007.

NGUYEN, T.; LA CAZE, A.; COTTRELL, N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. **Br J Clin Pharmacol**, London, v.77, n.3, p.427-445, Mar. 2014.

NILSSON, I.M. et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. **J Intern Med**, Oxford, v.232, n.1, p.25-32, Jul. 1992.

NIU, X. et al. Cost to society due to underemployment in persons with hemophilia A and B - Hemophilia Utilization Group Study V (HUGS V). **Value Health**, Malden, v.16, n.3, p.a119-120, May 2013.

O'HARA, J. et al. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. **Orphanet J Rare Dis**, London, v.12, n.1, p.106, May 2017.

OBRELI-NETO, P.R. et al. Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande – SP, Brasil. **Rev Cienc Farm Basica Apl**, São Paulo, v.31, n.3, p. 229-233, 2010.

OBRELI-NETO, P.R. et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Rev Bras Farm**, Rio de Janeiro, v.93, n.4, p.403-410, out/dez. 2012.

ODEGARD, P.S.; GRAY, S.L. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. **Diabetes Educ**, Chicago, v.34, n.4, p.692–697, Jul/Aug. 2008.

OLDENBURG, J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. **Blood**, New York, v.125, n.13, p.2038-2044, Mar. 2015.

OLIVEIRA, M.L.; SANTOS, L.M.P.; SILVA, E.N. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. **Rev Nutr**, Campinas, v.27, n.5, p.585-595, set-out. 2014.

OSTERBERG L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **NEJM**, Boston, v.353, n.5, p.487-497, Aug. 2005.

PADANKATTI, S.M. et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. **Haemophilia**, Oxford, v.17, n.4, p.683-688, Jul. 2011.

PASQUALI, L. Psicometria. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v.43, n.spe, p. 992-999, Dec. 2009.

PATTANAPRATEEP, O.; CHUANSUMRIT, A.; KONGSAKON, R. Cost-Utility Analysis of Home-Based Care for Treatment of Thai Hemophilia A and B. **Value Health**, Malden, v.3, p.73-78, May, 2014.

PENICA, S.; WILLIAMS, K.E. The use of a psychological intervention to increase adherence during factor administration in a child with haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.14, n.5, p.939-944, Sep.2008.

PETRINI, P. et al. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. **Am J Pediatr Hematol Oncol**, New York, v.13, n.3, p.208-287, Fall 1991.

PETRINI, P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? **Haemophilia**, Oxford, v.7, n.1, p.99-102, Jan. 2001.

PETRINI, P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, n.13, suppl.2, p.16-22, Sep. 2007.

PETRINI, P.; SEUSER, A. Haemophilia care in adolescents - compliance and lifestyle issues. **Haemophilia**, Oxford, v.15, suppl.1, p.15-19, Jan. 2009.

PETRINI, P. et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. **Expert Rev Hematol**, London, v.8, n.2, p.237-246, Apr. 2015.

PETTERSSON, H.; AHLBERG, A.; NILSSON, I.M. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. **Clin Orthop Relat Res**, Philadelphia, v.149, p.153-159, Jun. 1980.

PETTERSON, H; GILBERT, MS. Classification of the hemophilic arthropaty. In: _____. **Diagnostic imaging in hemophilia**. New York: Springer-Verlag, 1985. p. 56-68.

PIO, S.F.; OLIVEIRA, G.C.; REZENDE, S.M. As bases moleculares da hemofilia A. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v.55, n.2, p.213-219, mar-abr. 2009.

PLUG, I. et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.4, n.3, p.510-516, Mar. 2006.

POONNOOSE, P.M. et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). **Haemophilia**, Oxford, v.13, n.5, p.620-626, Sep. 2007.

POONNOOSE, P.M.; VAN DER NET, J. Musculoskeletal outcome in hemophilia: bleeds, joint structure and function, activity, and health-related fitness. **Semin Thromb Hemost**, New York, v.41, n.8, p.872-879, Nov. 2015.

PRICE, V.E. et al. Unmeasured costs of haemophilia: the economic burden on families with children with haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.21, n.4, p.e294-299, Jul. 2015.

PUETZ, J. et al. Prevalent Inhibitors in Hemophilia B Subjects Enrolled in the Universal Data Collection Database. **Haemophilia**, Oxford, v.20, n.1, p.25-31, Jan. 2014.

QUEROL-GINER, M.; PÉREZ-ALENDA, S.; AGUILAR-RODRÍGUEZ, M. et al. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. **Haemophilia**, Oxford, v.23, n.6, p.e497-e503, Nov. 2017.

RAMGREN, O. Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B. **Acta Med Scand**, Stockholm, v.171, p.237-242, Feb. 1962.

RAMSAY, D.M.; PARKER, A.C. A trial of prophylactic replacement therapy in haemophilia and Christmas disease. **J Clin Pathol**, London, v.26, n.4, p.243-247, Apr. 1973.

REININGER, A.J.; CHEHADEH, H.E. The principles of PK-tailored prophylaxis. **Haemostaseologie**, Stuttgart, v.33, suppl.1, p.s32-35, 2013.

RILEY, M. et al. Assessment and management of pain in haemophilia patients. **Haemophilia**, Oxford, v.17, n.6, p.839-845, Nov. 2011.

RISEBROUGH, N. et al. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. **Haemophilia**, Oxford, v.14, n.4, p.743-752, Apr. 2008.

ROBERTS, M. et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2. **Med Decis Making**, Cambridge, v.32, n.5, p.678-689, Sep. - Oct. 2012.

ROBINSON, P.M.; TITTLE, P.; SMILEY, R.K. Prophylactic therapy in classical hemophilia: a preliminary report. **Can Med Assoc J**, Ottawa, v.9, n.97, p.559-561, Sep.1967.

ROCHA, P. et al. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. **BMC Health Serv Res**, London, v.26, n.15, p.484, Oct. 2015.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E.C.; DE LA CORTE-RODRIGUEZ, H.; JIMENEZ-YUSTE, V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. **Thromb Res**, Elmsford, v.134, n.5, p.985-990, Nov. 2014.

ROOSENDAAL, G.; LAFEBER, F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia - cost versus benefit. **NEJM**, Boston, v.357, n.6, p.603-605, Aug. 2007.

ROOSENDAAL, G. et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. **J Bone Joint Surg Br**, London, v.80, n.3, p.540-545, May 1998.

SACKETT, D.L.; HAYNES, B.R. ed. **Compliance with therapeutic regimens**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976. 293 p.

SAINI, S.D. et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. **Am J Manag Care**, Old Bridge, v.15, n.6, p.e22-23, Jun. 2009.

SALINAS-ESCUADERO, G. et al. Cost-effectiveness analysis of prophylaxis vs. "on demand" approach in the management in children with hemophilia A in Mexico. **Bol Med Hosp Infant Mex**, Mexico, v.70, n.4, p.290-297, Jul.-Aug. 2013.

SCHOENMAKERS, M.A.G.C. et al. Motor performance and disability in Dutch children with haemophilia: a comparison with their healthy peers. **Haemophilia**, Oxford, v.7, n.3, p.293-298, May 2001.

SCHRAMM, W.; BERGER, K. Economics of prophylactic treatment. **Haemophilia**, Oxford, v.9, suppl.1, p.111-116, May 2003.

SCHRAMM, W.; RIEGER, A. Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. Survey results 2011/2012. **Hamostaseologie**. Stuttgart, v.33, suppl.1, p.s5-9, 2013.

SCHRIJVERS, L.H. et al. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. **Haemophilia**, Oxford, v.19, n.3, p.355-361, May 2013.

SCHRIJVERS, L. H. et al. Self-infusion of prophylaxis: evaluating the quality of its performance and time needed. **Haemophilia**, Oxford, v.22, n.3, p.e214-217, May 2016.

SEN, D. et al. Nuclear factor (NF)-kB and its associated pathways are major molecular regulators of blood-induced joint damage in a murine model of hemophilia. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.11, n.2, p.293-306, Feb. 2013.

SHRESTHA, A. et al. Real-world resource use and costs of haemophilia A-related bleeding. **Haemophilia**, Oxford, v.23, n.4, e.267-275, Jul. 2017.

SIKORSKII, A.; NOBLE, P.C. Statistical Considerations in the Psychometric Validation of Outcome Measures. *Clin Orthop Relat Res*, Philadelphia, v.471, n.11, p.3489-3495, Nov. 2013.

SILVA, E.N.; SILVA, M.T.; PEREIRA, M.G. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v.25, n.2, p.437-439, abr-jun 2016.

SIMPSON, M.L.; VALENTINO, L.A. Vitamin D Deficiency and Osteoporosis In Hemophilia: An Underappreciated Risk. **Blood**, Boston, v.122, n.21, 3593, Nov. 2013.

SIQUEIRA, A.S.E.; SIQUEIRA FILHO, A.G.; LAND, M.G.P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.109, n.1, p.39-46, Jul 2017.

SMITH, P.S. et al. Episodic vs. prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. **J Pediatr**, St. Louis, v.129, n.3, p.424-431, Sep. 1996.

SOLOVIEVA, S. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-years follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. **Haemophilia**, Oxford, v.7, n.1, p.53-63, Jan. 2001.

SOUZA, A.C.; ALEXANDRE, N.M.C.; GUIRARDELLO, E.B. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v.26, n.3, p.649-659, set. 2017.

SRIVASTAVA, A et al. Guidelines for the management of hemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.19, n.1, p.e1-47, Jan. 2013.

STIRRATT, M.J. et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. **Transl Behav Med**, New York, v.5, n.4, p.470-482, Dec. 2015.

STONEBRAKER, J.S. et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. **Haemophilia**, Oxford, v.16, n.1, p.20-32, Jan. 2010.

TAGLIAFERRI, A. et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. **Haemophilia**, Oxford, v.14, n.5, p.945-951, Sep. 2008.

TAN-TORRES, T. et al. **Making choices in health**: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization. 2003, 329 p.

TANG, L. et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. **Haemophilia**, Oxford, v.19, n.1, p.27-34, Jan. 2013.

TENCER, T. et al. Medical costs and resource utilization for hemophilia patients with and without HIV or HCV infection. **J Manag Care Pharm**, Alexandria, v.13, n.9, p.790-798, Nov-Dec. 2007.

TERWEE, C.B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **J Clin Epidemiol**, Oxford, v.60, n.1, p.34-42, Jan. 2007.

THORNBURG, C. Physicians' perceptions of adherence to prophylactic clotting factor infusions. **Haemophilia**, Oxford, v.14, n.1, p.25-29, Jan. 2008.

THORNBURG, C.; PIPE, S. Adherence to prophylactic infusions of factor VIII or factor IX for haemophilia. **Haemophilia**, Oxford, v.12, n.2, p. 98-199, Mar. 2006.

THORNBURG, C.D. Prophylactic Factor Infusions for Patients with hemophilia: Challenges with Treatment Adherence. **J Coagul Disord**, Stanmore, v.2, n.9, p.9-14, 2010.

ULLMAN, M.; HOOTS, W.K. Assessing the costs for clinical care of patients with high responding factor VIII and IX inhibitors. **Haemophilia**, Oxford, v.12, suppl.6, p.74-80, Dec. 2006.

UNIM, B. et al. Haemophilia A: Pharmacoeconomic Review of Prophylaxis Treatment versus On-Demand. **Scientific World Journal**, New York, vol.2015, article ID 596164, p.1-9, Jan. 2015.

VALENTINO, L.A. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. **J Thromb Haemost**, Oxford, v.8, n.9, p.1895-1902, Sep. 2010.

VALENTINO, L.A. et al. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies. **Haemophilia**, Oxford, v.18, n.3, p.310-318, May 2012a.

VALENTINO, L.A. et al. Healthcare resource utilization among haemophilia A patients in the United States. **Haemophilia**, Oxford, v.18, n.3, p.332-338, May 2012b.

VALENTINO, L.A. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. **Haemophilia**, Oxford, v.20, n.5, p.607-615, Sep. 2014.

VAN CREVELD, S. Prophylaxis in haemophilia. **Lancet**, London, v.1, n.7696, p.450, Feb. 1971.

VAN DEN BERG, H.M. et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. **Br J Haematol**, Oxford, v.112, n.3, p.561-565, Mar. 2001.

VAN GENDEREN, F.R. et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. **Haemophilia**, Oxford, v.12, n.1, p.36-46, Jan. 2006.

VERMA, S.P. et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia – A success story from a resource limited country. **Haemophilia**, Oxford, v.22, n.3, p.342-348, May 2016.

WALSH, C.E.; VALENTINO, L.A. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. **Haemophilia**, Oxford, v.15, n.5, p.1014-1021, Sep. 2009.

WHITE, G. C. 2nd et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. **Thromb Haemost**, Stuttgart, v.85, n.3, p.560, Mar. 2001.

WITMER, C.; YOUNG, G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. **Ther Adv Hematol**, London, v.4, n.1, p.59-72, Feb. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long term therapies: evidence for action**. Geneva, 2003. 198 p.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Annual Global Survey 2016**. Montreal, 2017. 80 p.

WU, R. et al. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China, **Haemophilia**, Oxford, v.17, n.1, p.70-74, Jan. 2011.

YASIR ARAFAT, S.M. et al. Et al. Cross Cultural Adaptation & Psychometric Validation of Research Instruments: a Methodological Review. **J Behav Health**, Ankara, v.5, n.3, p.129-136, 2016.

YONG, A.G.; PEARCE, S. A Beginner's Guide to Factor Analysis: Focusing on Exploratory Factor Analysis. **Tutor Quant Methods Psychol**, Montreal, v.9, n.2, p.79-94, Oct. 2013.

ZHOU, Z.Y. et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophiliaA in the United States. **J Med Econ**, Richmond, v.18, n.6, p.457-465, Jun. 2015.

ZUKOTYNSKI, K. et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. **Haemophilia**, Oxford, v.13, n.3, p.293-304, May 2007.

APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO: _____ DATA DA COLETA: _____

TELEFONE: _____ E-MAIL: _____

MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA: _____

PARTICIPANTE: () responsável pela profilaxia () observador

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DO PACIENTE

INICIAIS: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____

IDADE: _____ SEXO: () Masc () Fem

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

SITUAÇÃO CONJUGAL: () solteiro () casado () separado/divorciado () viúvo

ESCOLARIDADE:

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

SE O PACIENTE TEM MENOS DE 6 ANOS, FREQUENTA CRECHE/ PRÉ-ESCOLA?

() sim () não

OCUPAÇÕES:

() estudante () empregador () trabalhador formal
 () trabalhador informal () aposentado por tempo de serviço
 () aposentado por invalidez () desempregado () outra: _____

DADOS CLÍNICOS DO PACIENTE

PESO: _____ ALTURA: _____

TIPO DE HEMOFILIA: () A () B

GRAVIDADE DA HEMOFILIA: () grave () moderada

O PACIENTE APRESENTA ARTICULAÇÕES-ALVO: () sim () não () não sabe

SE APRESENTA ARTICULAÇÕES-ALVO, QUAIS SÃO?

() cotovelo direito () cotovelo esquerdo () ombro direito () ombro esquerdo
 () quadril direito () quadril esquerdo () joelho direito () joelho esquerdo
 () tornozelo direito () tornozelo esquerdo

EXISTE ARTROPATIA HEMOFÍLICA CLINICAMENTE EVIDENTE? () sim () não

O PACIENTE APRESENTA SOROLOGIA POSITIVA PARA HIV? () sim () não

O PACIENTE APRESENTA SOROLOGIA POSITIVA PARA HCV? () sim () não

O PACIENTE PRATICOU ALGUMA ATIVIDADE FÍSICA PELO MENOS UMA VEZ POR SEMANA NOS ÚLTIMOS TRÊS MESES? () sim () não

NOS ÚLTIMOS TRÊS MESES, HOUVE HEMARTROSES ESPONTÂNEAS?
() não () sim. Quantas? _____

NOS ÚLTIMOS TRÊS MESES, HOUVE ALGUMA INTERCORRÊNCIA CLÍNICA GRAVE?
() sim () não

EM CASO AFIRMATIVO, MARQUE TODAS AS INTERCORRÊNCIAS:

- () internação () cirurgia
() hemorragia do sistema nervoso central () hemorragia digestiva
() traumatismo (craniano, torácico, abdominal ou politrauma)
() endoscopia/ colonoscopia
() procedimento ortopédico (artrocentese ou sinoviortese)
() outra. Qual? _____

EXISTEM OUTRAS PESSOAS NA FAMÍLIA COM HEMOFILIA?
() sim () não () não sabe

SE EXISTEM FAMILIARES COM HEMOFILIA, ALGUM ESTÁ EM PROFILAXIA?
() sim () não () não sabe

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

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

SE NÃO É O PACIENTE, QUEM FAZ AS INFUSÕES?

- () pai/mãe () avô/avó () irmão/irmã
() esposa () outro parente () sem parentesco

MÊS E ANO DO INÍCIO DA PROFILAXIA: _____

DOSE DE FATOR PRESCRITA PARA CADA DOSE PROFILÁTICA: _____

NÚMERO DE DOSES PRESCRITAS POR SEMANA: () 1 () 2 () 3

HOUVE MUDANÇA NO ESQUEMA DA PROFILAXIA NOS ÚLTIMOS 3 MESES?
() não () sim: _____

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

O PACIENTE FEZ FISIOTERAPIA NOS ÚLTIMOS 3 MESES? () sim () não

DISPENSAÇÕES DE CONCENTRADO DE FATOR PELA FARMÁCIA DO CENTRO DE TRATAMENTO NOS ÚLTIMOS 4 MESES:

DATA: _____ QUANTIDADE EM UNIDADES: _____
DATA: _____ QUANTIDADE EM UNIDADES: _____
DATA: _____ QUANTIDADE EM UNIDADES: _____
DATA: _____ QUANTIDADE EM UNIDADES: _____

PREENCHA AS QUESTÕES SEGUINTE APENAS SE O PACIENTE NÃO FOR O RESPONSÁVEL PELA PROFILAXIA.

DADOS DO RESPONSÁVEL PELA PROFILAXIA

SEXO: () feminino () masculino IDADE: _____

PARENTESCO COM O PACIENTE:

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

SITUAÇÃO CONJUGAL:

() solteiro () casado () separado/ divorciado () viúvo

ESCOLARIDADE:

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

OCUPAÇÕES:

() estudante () empregador () trabalhador formal
() trabalhador informal () aposentado por tempo de serviço
() aposentado por invalidez () desempregado () outra: _____

ESCALA VISUAL DE ADESÃO GLOBAL À PROFILAXIA

Pense na prescrição da profilaxia fornecida pelo centro de tratamento (quantidade de fator que deve ser usada por dose, número de doses que devem ser usadas por semana, dias da semana e horário em que as infusões devem ser feitas). Quanto ao modo como vem cumprindo a programação da profilaxia, nos últimos três meses você:

NUNCA	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: flex; justify-content: space-around;"> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 </div>	SEMPRE
SEGUIU A PRESCRIÇÃO		SEGUIU A PRESCRIÇÃO

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 idéia de quantas vezes você fez 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 a cada questão, utilizando a seguinte escala:

SEMPRE: toda hora, 100% das vezes.

FREQUENTEMENTE: na maioria das vezes; pelo menos em 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

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTE ADULTO)

Você está sendo convidado como voluntário para participar da pesquisa **“ADESÃO À PROFILAXIA EM PORTADORES DE HEMOFILIA: VALIDAÇÃO TRANSCULTURAL DA VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-PRO”**. Neste trabalho, pretendemos criar uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, que foi feito nos Estados Unidos, e serve para avaliar a adesão dos portadores de hemofilia à profilaxia. Para isso, precisamos verificar se as palavras usadas na nossa tradução estão adequadas para a cultura brasileira e se os termos traduzidos permitem o entendimento correto do que está sendo perguntado. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é a necessidade de que o paciente tenha boa adesão à profilaxia para que os sangramentos articulares sejam evitados, e que os profissionais de saúde tenham um método capaz de identificar os problemas que dificultam a realização desse tipo de tratamento.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: em uma de suas visitas ao hemocentro (seja para consulta, realização de exames, para buscar fator ou devolver os frascos usados), uma das pesquisadoras fará uma pequena entrevista com você. Em seguida, você será deixado à vontade em uma das salas do hemocentro para responder a um questionário sobre profilaxia; se você permitir, seus dados clínicos e o consumo de fator de coagulação nos últimos meses serão obtidos do seu prontuário. Caso você esteja com um acompanhante que conviva com você no dia a dia, e se você autorizar, ele também será convidado a responder o mesmo questionário, como observador do seu tratamento.

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. Apesar disso, se você puder comprovar que a pesquisa lhe causou algum dano, terá assegurado o direito à indenização pelas pesquisadoras.

Em sua próxima visita ao hemocentro, pediremos que você responda mais uma vez o mesmo questionário. O objetivo da repetição é saber se as respostas podem mudar com o tempo.

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.

Essa pesquisa nos ajudará a construir uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, para com ela avaliar se alguma mudança é necessária para que a profilaxia seja realizada de forma adequada nos portadores de hemofilia. Os resultados finais estarão à sua disposição. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.

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 assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Local e data: _____

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 - HEMOMINAS
Alameda Ezequiel Dias, 321 – Santa Efigênia – Belo Horizonte - Minas Gerais
CEP 30130-110
Telefone: (31) 3768-4587 / E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Pesquisadora responsável: Adriana Ferreira
Rua Barão Cataguases, s/nº, Juiz de Fora – MG
Telefone: (32) 3257-3126/ E-mail: adriana.ferreira@hemominas.mg.gov.br

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (RESPONSÁVEL POR PACIENTE MENOR)

Você e o menor _____ sob sua responsabilidade estão sendo convidados como voluntários a participarem da pesquisa **“ADESÃO À PROFILAXIA EM PORTADORES DE HEMOFILIA: VALIDAÇÃO TRANSCULTURAL DA VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-PRO”**. Neste trabalho, pretendemos criar uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, que foi feito nos Estados Unidos, e serve para avaliar a adesão dos portadores de hemofilia à profilaxia. Para isso, precisamos verificar se as palavras usadas na nossa tradução estão adequadas para a cultura brasileira e se os termos traduzidos permitem o entendimento correto do que está sendo perguntado. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é a necessidade de que o paciente tenha boa adesão à profilaxia para que os sangramentos articulares sejam evitados, e que os profissionais de saúde tenham um método capaz de identificar os problemas que dificultam a realização desse tipo de tratamento.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: em uma de suas visitas ao hemocentro (seja para consulta, realização de exames, para buscar fator ou devolver os frascos usados), uma das pesquisadoras fará uma pequena entrevista com você. Em seguida, você será deixado à vontade em uma das salas do hemocentro para responder a um questionário sobre a profilaxia do paciente pelo qual você é responsável; se você permitir, os dados clínicos e o consumo de fator de coagulação nos últimos meses serão obtidos do prontuário dele. Caso o paciente tenha 12 anos ou mais, se ele concordar e se você autorizar, ele também será convidado a responder o mesmo questionário, como observador de seu tratamento.

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(s) um local tranquilo, onde você(s) poderá (poderão) responder às perguntas, assim também como interromper o preenchimento, se achar(em) necessário, e recomeçar(em) quando quiser(em). Não é previsto que você(s) tenha(m) nenhuma despesa ao participar(em) 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. Apesar disso, se você(s) puder(em) comprovar que a pesquisa lhe(s) causou algum dano, terá (terão) assegurado o direito à indenização pelas pesquisadoras.

Em sua próxima visita ao hemocentro, pediremos que você responda mais uma vez o mesmo questionário. O objetivo da repetição é saber se as respostas podem mudar com o tempo.

Para participar (em) desta pesquisa, você deverá assinar esse termo de consentimento. Você e o menor sob sua responsabilidade não terão nenhum custo, nem receberão qualquer vantagem financeira. Vocês serão esclarecidos em qualquer aspecto que desejarem e estarão livres para participar ou se recusar. Você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação ou a do menor a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o paciente é atendido pelas pesquisadoras que irão tratar a suas identidades com padrões profissionais de sigilo. Vocês não serão identificados em nenhuma publicação.

Essa pesquisa nos ajudará a construir uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, para com ela avaliar se alguma mudança é necessária para que a profilaxia seja realizada de forma adequada nos portadores de hemofilia. Os resultados finais estarão à sua disposição. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.

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. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Local e data: _____

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 - HEMOMINAS
Alameda Ezequiel Dias, 321 – Santa Efigênia – Belo Horizonte - Minas Gerais
CEP 30130-110
Telefone: (31) 3768-4587 / E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Pesquisadora responsável: Adriana Ferreira
Rua Barão Cataguases, s/nº, Juiz de Fora – MG
Telefone: (32) 3257-3126/ E-mail: adriana.ferreira@hemominas.mg.gov.br

APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTE CRIANÇA OU ADOLESCENTE)

Você está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa **“ADESÃO À PROFILAXIA EM PORTADORES DE HEMOFILIA: VALIDAÇÃO TRANSCULTURAL DA VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-PRO”**. Neste trabalho, pretendemos criar uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, que foi feito nos Estados Unidos, e serve para avaliar se os portadores de hemofilia fazem a profilaxia como o médico prescreve. Para isso, precisamos verificar se as palavras usadas na nossa tradução estão adequadas para a cultura brasileira e se os termos traduzidos permitem o entender o que está sendo perguntado. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é a necessidade de que o paciente faça a profilaxia da maneira correta para que os sangramentos articulares sejam evitados, e que os profissionais de saúde tenham um método capaz de identificar os problemas que dificultam a realização desse tipo de tratamento

Essa pesquisa vai ser feita desse modo: quando você vier ao hemocentro (seja para consulta, realização de exames, para buscar fator ou devolver os frascos usados), uma das pesquisadoras fará uma pequena entrevista com o seu responsável. Em seguida, você será deixado à vontade em uma das salas do hemocentro para responder a um questionário sobre a sua profilaxia; se você concordar e seu responsável autorizar, seus dados clínicos e o consumo de fator de coagulação nos últimos meses serão obtidos do seu prontuário. O responsável por você também será convidado a responder o mesmo questionário.

Os métodos usados nessa pesquisa apresentam risco mínimo para o participante, ou seja, o mesmo risco existente em atividades como ler, conversar etc. Entretanto o preenchimento desse questionário poderá causar cansaço, desconforto pelo tempo gasto ou pela lembrança de alguma situação ruim que você viveu. Para diminuir esses riscos, será garantido a você um local tranquilo, onde você poderá responder às perguntas. Você poderá parar de preencher, se achar necessário, e recomeçar quando quiser. Não é esperado 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, a entrevista e o preenchimento do questionário devem durar apenas de 15-20 minutos. Apesar disso, se você puder comprovar que a pesquisa lhe causou algum prejuízo, será indenizado pelas pesquisadoras.

Em sua próxima visita ao hemocentro, pediremos que você responda mais uma vez o mesmo questionário. O objetivo da repetição é saber se as respostas podem mudar com o tempo.

Para participar desta pesquisa, o responsável por você deverá autorizar por escrito. Você não terá nenhum custo e não receberá dinheiro. As pesquisadoras explicarão qualquer dúvida que você tiver e você estará livre para participar ou não. Se não quiser participar, nada vai mudar na maneira como você é atendido pelas pesquisadoras. Seus dados vão ser guardados e você não será identificado em nenhuma publicação.

Essa pesquisa vai nos ajudar a construir uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, para com ela avaliar se alguma mudança é necessária para que a profilaxia seja realizada de forma correta nos portadores de hemofilia. Os resultados finais estarão à sua disposição. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão e a do seu responsável. O material usado na pesquisa ficará arquivado com a pesquisadora responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo será destruído.

Este termo de assentimento foi 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 dessa pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa e que recebi o termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Local e data: _____

Assinatura do menor: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

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

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa - HEMOMINAS
Alameda Ezequiel Dias, 321 – Santa Efigênia – Belo Horizonte - Minas Gerais
CEP 30130-110
Telefone: (31) 3768-4587 / E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Pesquisador responsável: Adriana Ferreira
Rua Barão Cataguases, s/nº, Juiz de Fora – MG
Telefone: (32) 3257-3126/ E-mail: adriana.ferreira@hemominas.mg.gov.br

ANEXO A - DECLARAÇÃO DE TRADUTOR NATIVO**JOSEPH FRANCIS QUINN III**

LANGUAGE TRANSLATION SERVICES CONSULTANT

QUALIFIED BRAZILIAN PORTUGUESE TO ENGLISH TRANSLATOR

Av. Rio Branco 4115/601, Juiz de Fora, MG, Brasil - CEP: 36026-500

tel: +55-32-3216-4647 mobile: +55-32-9194-6621

email: ingles@4give.com site: ingles.4give.com - user: ingles - pass: olhando

http://www.translationdirectory.com/translators/portuguese_english/joseph_quinn.php

I, Joseph Francis Quinn III, Brazilian Foreign Identity Card (RNE) No. V197557-E (Brasil/DPF) and Brazilian Tax ID (CPF) No. 012.198.216-59, as an Independent Consultant in language translation services, being a registered Portuguese to English translator at TranslationDirectory and a Qualified Brazilian Portuguese to English translator at myGengo Translate.Express, certify that the document listed below, written in the Portuguese language, was presented to me by Adriana Ferreira, to be translated into proper English, which I so did by reason of my occupation. The translated document (ref. no. 20150207-01) was entitled:


VERITAS-Pro Questionnaire

This was a complete translation of the original document, *Questionário VERITAS-Pro*, that was presented to me, which I translated well and faithfully into proper English, checked, found accurate, and bear witness. Juiz de Fora, February 9, 2015.



Joseph Francis Quinn III
Translator

ANEXO B - DIÁRIO PESSOAL DE INFUSÃO

 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Ficha para controle do uso da dose domiciliar de concentrado de fator de coagulação	CCD: _____
---	---	------------

Unidade da Fundação Hemominas: _____

A ser preenchido pelo **PRESCRITOR**:


Nome: _____ PRT. _____		
Data do atendimento: ____/____/____	Peso: _____	Diagnóstico: _____
Tipo de Tratamento: () Dose Domiciliar / () Tratamento de Continuidade / () Imunotolerância / () Profilaxia Primária / () Profilaxia Secundária		
Fator: () CFVIII- Rec () CFVIII- Plasmático / () CFX () Outros: _____		
Prescrição (com dosagem(s), número de doses para cada dosagem prescrita e intervalo):		
Dosagem prescrita: _____	Número de doses: _____	Intervalo: _____
Dosagem prescrita: _____	Número de doses: _____	Intervalo: _____
Dosagem prescrita: _____	Número de doses: _____	Intervalo: _____
Tempo de tratamento: _____		
OBS: _____		
Assinatura do Prescritor: _____		CRMMG: _____

A ser preenchido pelo **SETOR RESPONSÁVEL PELA DISTRIBUIÇÃO DO FATOR**:

Liberados _____ frascos de Conc. de Fator _____ de _____ UI	
Lote: _____	Validade: _____
Liberados _____ frascos de Conc. de Fator _____ de _____ UI	
Lote: _____	Validade: _____
Liberados _____ frascos de Conc. de Fator _____ de _____ UI	
Lote: _____	Validade: _____
Data ____/____/____	Assinatura e MASP do Atendente: _____

A ser preenchido pelo **SETOR RESPONSÁVEL PELO RECEBIMENTO DO RESÍDUO**:

Devolução dos frascos utilizados e lixo hospitalar:	
Número de frascos: _____	Lote: _____
Número de frascos: _____	Lote: _____
Número de frascos: _____	Lote: _____
Data do retorno após o uso: ____/____/____	
Assinatura e MASP do atendente: _____	

 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Ficha para controle do uso da dose domiciliar de concentrado de fator de coagulação	CCD:
---	--	------

A ser preenchido pelo **PACIENTE**:

1ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 2ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 3ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 4ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 5ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 6ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 7ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 8ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 9ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 10ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 11ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas
 12ª dose: Data e hora da aplicação: ____/____/____ às _____ horas

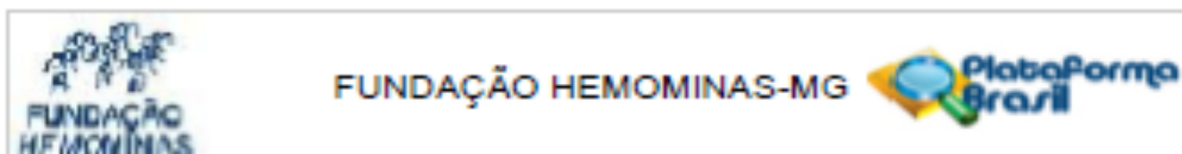
Motivo da aplicação:

1ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 2ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 3ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 4ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 5ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 6ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 7ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 8ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 9ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 10ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 11ª dose: _____ Quem aplicou: _____
 12ª dose: _____ Quem aplicou: _____

Acidente ou reação: _____

Observações necessárias: _____

ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Adesão à profilaxia em portadores de hemofilia: validação transcultural da versão brasileira do VERITAS-Pro

Pesquisador: ADRIANA FERREIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48450815.9.0000.5118

Instituição Proponente: FUND CENTRO HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.276.213

Apresentação do Projeto:

Indicada como modalidade terapêutica de escolha para portadores de hemofilia grave nos países desenvolvidos há muitos anos, a profilaxia foi incorporada pelo Sistema Único de Saúde somente em dezembro de 2011. O tratamento é extremamente dispendioso e depende da alocação de grande quantidade de recursos. No entanto, é custo-efetivo em longo prazo, ao se eliminarem os gastos gerados pelo cuidado de portadores de deficiências físicas causadas pela artropatia hemofílica. A não adesão à profilaxia pode limitar a eficácia do tratamento e contribuir para a prevenção subótima dos sangramentos, gerando desperdício econômico ou a subutilização de recursos terapêuticos disponíveis. Por isso, é imperativo que se disponha de um instrumento válido e consistente para monitorar e abordar questões relacionadas à não adesão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Validação da versão brasileira do questionário VERITAS-Pro.

Objetivo Secundário:

Avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, utilizando a versão brasileira do VERITAS-Pro;

Avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, utilizando registros de doses dispensadas pela farmácia do Hemocentro e frascos utilizados devolvidos pelos pacientes ou responsáveis;

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG



Continuação do Protocolo: 1.276.213

Avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, utilizando registros de diários de infusão domiciliar dos pacientes;

Avaliação da influência de fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos na adesão à profilaxia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A seguinte pesquisa apresenta riscos mínimos para os participantes, assim como os apresentam atividades cotidianas como falar, conversar, escrever entre outras. O preenchimento deste questionário poderá expor os participantes a cansaço, desconforto pelo tempo gasto ou por lembrança de alguma situação desgastante já vivida. Para minimizar esses riscos será garantido ao participante um local tranquilo nas dependências do Hemocentro onde ele possa responder calmamente a uma pequena entrevista realizada por uma das pesquisadoras e, em seguida será deixado sozinho para que responda o questionário VERITAS-Pro. Não são previstas despesas aos participantes dessa pesquisa, como transporte ou alimentação, uma vez que a mesma deverá ser realizada em ocasiões em que os participantes comparecerem ao Hemocentro com outros propósitos (consultas, busca de fator, entrega de frascos etc). No total é estimado que o processo dure cerca de 15 minutos.

Benefícios:

A existência de um instrumento validado e confiável em português brasileiro possibilitará avaliar a adesão dos portadores de hemofilia à modalidade profilática de tratamento incorporada pelo Sistema Único de Saúde. Uma vez que uma boa adesão à profilaxia é condição essencial para que bons resultados sejam alcançados na manutenção da saúde osteoarticular, espera-se que os resultados obtidos com a aplicação do VERITAS-Pro possam contribuir para a adequação do tratamento dos portadores de hemofilia, evitando assim o desperdício de recursos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Verificar campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Em relação ao documento "ANEXO_A_LICENÇA.pdf" postado na Plataforma Brasil, Informamos

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3766-4687

Fax: (31)3766-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG



Continuação do Parecer: 1.278.213

que, de acordo com a Norma Operacional CNS 01/11, "somente serão apreciados protocolos de pesquisa lançados na Plataforma e que apresentarem toda a documentação solicitada, em Português, acompanhado dos originais em língua estrangeira, quando houver.". Solicitam-se adequações.

ANÁLISE: NÃO FOI ENCONTRADA A VERSÃO EM PORTUGUÊS DO DOCUMENTO NA PLATAFORMA BRASIL. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

ANÁLISE: APESAR DE NÃO HAVER UMA RESPOSTA FORMAL DA PESQUISADORA, VERIFICOU-SE QUE O DOCUMENTO FOI POSTADO NA PLATAFORMA BRASIL NO DIA 10/10/15. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Nos critérios de inclusão apresentados na página 3 de 5 do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf", não foi informada a idade mínima dos participantes. Além disso, não foram apresentados os critérios de inclusão e exclusão dos responsáveis/cuidadores dos participantes incluídos. Solicitam-se adequações.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Na página 3 de 5 do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf", no campo "Riscos", lê-se: "A seguinte pesquisa apresenta riscos mínimos para os participantes, assim como os apresentam atividades cotidianas como falar, conversar, escrever entre outras.". Os possíveis riscos e as medidas adotadas para minimizá-los devem ser apresentados e incluídos também nos TCLEs e Termos de Assentimento. Solicitam-se adequações.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Na página 2 de 6 do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf", itens "Desenho" e "Metodologia proposta", a pesquisadora afirma que a idade mínima dos participantes será 12 anos. Entretanto, o Apêndice D - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS - em DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DO PACIENTE, verifica-se a seguinte pergunta: "SE O PACIENTE TEM MENOS DE 6 ANOS, FREQUENTA CRECHE/PRÉ-ESCOLA?". Solicita-se confirmação de que só serão incluídos participantes maiores de 12 anos de idade.

ANÁLISE: APESAR DE NÃO HAVER UMA RESPOSTA FORMAL DA PESQUISADORA, ENTENDE-SE QUE A FRASE "O estudo será realizado com a permissão do Comitê de Ética e o consentimento informado será obtido dos pacientes com 18 anos ou mais, dos pais/ guardiões para participantes menores, assim como o assentimento dos adolescentes participantes (12-17 anos). NO CAMPO "METODOLOGIA PROPOSTA" ESCLARECE A DÚVIDA LEVANTADA PELO CEP-HEMOMINAS. PENDÊNCIA

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

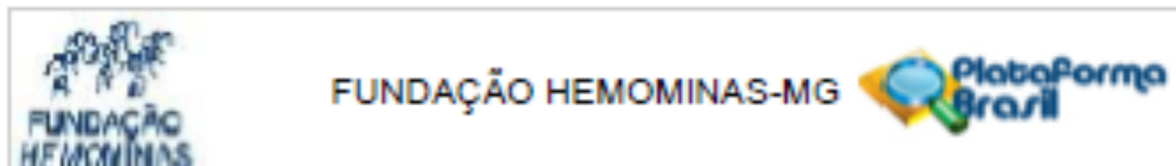
UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3760-4587

Fax: (31)3760-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 1.278.213

ATENDIDA.

5. Na página 4 de 5 do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf", no campo "Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro", verifica-se apenas um grupo de participantes. De acordo com a metodologia do projeto, verifica-se que responsáveis/cuidadores também responderão às questões elencadas no questionário. Esse grupo também deve ser detalhado no projeto de pesquisa. Solicita-se adequação.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

6. Na página 4 de 5 do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf", no campo "Cronograma de execução", verifica-se que as atividades de "coleta de dados" terão início em 01/10/15. Em decorrência do tempo de tramitação do projeto no CEP-Hemominas, solicita-se que o cronograma seja adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

7. Em relação aos TCLEs e Termo de Assentimento apresentados:

7.1. Solicita-se que as referências à Gerência de Desenvolvimento Técnico-Científico e do Comitê de Ética em Pesquisa sejam suprimidas do topo das páginas dos documentos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

7.2. Na página 1/2 dos documentos lê-se: "Nesta pesquisa pretendemos verificar se o questionário VERITAS-PRO é adequado para avaliar a adesão dos portadores de hemofilia à profilaxia prescrita." e "Essa pesquisa contribuirá para identificarmos mudanças necessárias para que a profilaxia seja realizada de forma adequada nos portadores de hemofilia.". Entende-se que os objetivos da pesquisa não estão claros para o participante da pesquisa. Além disso, entende-se que o projeto de pesquisa tem como objetivo apenas validar o questionário em língua portuguesa, podendo a versão brasileira estar adequada ou não. Assim, o objetivo referente à identificação das mudanças necessárias para que a profilaxia seja realizada de forma adequada nos portadores de hemofilia poderia ser desenvolvida em outro momento, após a validação do questionário. Solicitam-se esclarecimentos e modificações.

ANÁLISE: APESAR DE NÃO HAVER UMA RESPOSTA FORMAL DA PESQUISADORA, ENTENDE-SE QUE O OBJETIVO DO PROJETO DE PESQUISA SERÁ "criar uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro", CONFORME DESCRITO NOS TCLEs E TA. POR OUTRO LADO, NO DOCUMENTO

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321
 Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3760-4587 Fax: (31)3760-4600 E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG



Continuação do Parecer: 1.378.213

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf" VERIFICA-SE QUE OS OBJETIVOS SECUNDÁRIOS SÃO "Avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, utilizando a versão brasileira do VERITAS-Pro; Avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, utilizando registros de doses dispensadas pela farmácia do Hemocentro e frascos utilizados devolvidos pelos pacientes ou responsáveis; Avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia, utilizando registros de diários de infusão domiciliar dos pacientes; Avaliação da influência de fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos na adesão à profilaxia.". PENDÊNCIA ATENDIDA.

7.3. Os pesquisadores devem esclarecer o que "validação transcultural" para que o participante da pesquisa possa compreender os objetivos propostos no projeto de pesquisa.

ANÁLISE: A PESQUISADORA ALTEROU O TEXO DOS DOCUMENTOS PARA "Neste trabalho, pretendemos criar uma versão brasileira do questionário VERITAS-Pro, que foi feito nos Estados Unidos, e serve para avaliar a adesão dos portadores de hemofilia à profilaxia.". PENDÊNCIA ATENDIDA.

7.4. O Termo de Assentimento deve ser apresentado com linguagem acessível aos participantes menores de idade. Salienta-se que podem ser adotados Termos de Assentimento diferentes para faixas etárias específicas, sendo ainda permitido o uso de figuras para melhor compreensão do participante da pesquisa. Solicitam-se adequações.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

7.5. Os TCLEs devem conter explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e seus responsáveis/cuidadores, podendo ser ressarcidas, por exemplo, despesas como transporte e alimentação nos dias em que os participantes comparecerem ao centro para participar exclusivamente da pesquisa. Solicita-se adequação.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

7.6. O projeto de pesquisa apresentado não deixa claro como se dará a aplicação do questionário. Os pesquisadores devem explicitar onde os questionários serão aplicados, qual profissional ficará responsável pela aplicação e quanto tempo em média leva a aplicação. Essas informações devem ser inseridas também nos TCLEs e Termos de Assentimento. Solicitam-se adequações.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321
 Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3768-4687 Fax: (31)3768-4600 E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG



Continuação do Parecer: 1.376.213

7.7. O projeto prevê a comunicação com o participante para lembrá-lo da devolução do questionário a ser validado. Entretanto, essa informação não foi inserida nos TCLEs e Termo de Assentimento. Qualquer informação de procedimento que envolva diretamente o participante da pesquisa deve ser inseridas nos documentos. Solicitam-se adequações.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

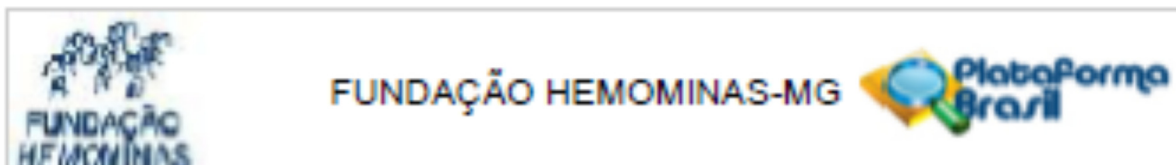
Considerações Finais a critério do CEP:

A partir de Junho/2015, o CEP-Hemominas não mais enviará Parecer Consubstanciado Impresso e assinado aos pesquisadores. Caso seja necessário, o pesquisador deverá solicitar ao CEP-Hemominas a via impressa e assinada desse documento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_547124.pdf	10/10/2015 15:28:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_3.pdf	10/10/2015 15:28:00	ADRIANA FERREIRA	Aceito
Outros	LICENCA_TRADUZIDA.pdf	10/10/2015 15:27:10	ADRIANA FERREIRA	Aceito
Outros	LICENCA.pdf	10/10/2015 15:26:41	ADRIANA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ASSENTIMENTO.pdf	10/10/2015 15:25:27	ADRIANA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEL.pdf	23/09/2015 16:01:18	ADRIANA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PACIENTE.pdf	23/09/2015 16:00:36	ADRIANA FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	19/08/2015 21:50:56	ADRIANA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	INFRAESTRUTURA_HRJF.pdf	19/08/2015 21:49:19	ADRIANA FERREIRA	Aceito

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321
 Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3768-4667 Fax: (31)3768-4600 E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 1.278.213

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 13 de Outubro de 2015

Assinado por:

Daniel Gonçalves Chaves
(Coordenador)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

ANEXO D - LICENÇA PARA UTILIZAÇÃO DO QUESTIONÁRIO VERITAS-Pro

NON-EXCLUSIVE LICENSE AGREEMENT (Servicemarks and Copyrights)

This License Agreement, made and entered into effective 11/26/2014 ("Effective Date"), between and among Indiana Hemophilia & Thrombosis Center, Inc. an Indiana corporation with its principal office at 8326 Naab Road Indianapolis, IN 46260 (hereinafter called "Licensor"), and Dr. Adriana Ferreira, a hematologist with principal office at Hemocentro Regional de Juiz de Fora (hereinafter called "Licensee").

WITNESSETH:

WHEREAS Licensor is the owner of certain trademarks, trade names, service marks and copyrights used in connection with education initiatives at its hemophilia treatment centers;

WHEREAS Licensee wishes to obtain a license of said trademarks, trade names, copyrights and service marks used in connection therewith for translation of assessment tool and implementation into clinical operations for routine clinical use.

WHEREAS, Licensor and Licensee desire to safeguard, promote and maintain the good will and excellent reputation for quality now associated with the services and goods sold and offered under the Servicemarks (as hereinafter defined) and desire to safeguard and maintain the Servicemarks and Copyrights.

NOW, THEREFORE, the parties agree:

1) Definitions.

- a) "Licensee Field of Use" shall mean use of the aforementioned trademarks, trade names, copyrights and service marks used in connection with translation of assessment tool and implementation into clinical operations for routine clinical use.
- b) "Copyrights" shall mean the copyrights listed on Schedule 1(c) hereto.
- c) "Licensed Territory" shall be the region served by the HTC.
- d) "Marks" shall mean the trademarks, trade names and service marks listed on Schedule 1(d) hereto.

2) Grant.

- a) Licensor grants to Licensee a license to use the Marks and Copyrights upon and in connection with the Licensee Field of Use in the Licensed Territory.
- b) Licensor shall retain the right to use the Marks and Copyrights in all fields of use except the Licensee Field of Use.
- c) Licensee shall have the rights of:
 - i) using the Marks and Copyrights; and
 - ii) combining the Marks and Copyrights with a trademark, name or logo of Licensee in the Licensed Territory, any use of the Marks and Copyrights being subject to the provisions of Section 3 hereof, and provided such use does not create confusion as to the source of the goods or services associated therewith.
- d) Nothing in this Agreement shall be construed to require Licensee to use the Marks on or in connection with any of Licensee's Products and/or Services.
- e) This Agreement does not grant a License to Licensee to use the Marks beyond the Licensee's Products and/or Services, nor does it restrict the Licensor's rights to use its Trademark and Servicemarks in conjunction with other goods or services.

3) Provisions Relating to the Use of the Marks By Licensee.

Licensee may use the Marks and Copyrights in connection with the Licensee Field of Use on all of Licensee's Products and/or Services distributed by Licensee and on all manuals, books, pamphlets, labeling, packaging, and clinic materials used in connection with Licensee's Products and or Services. The Marks and Copyrights and any Trademark(s) of Licensee may be used on the same package in a manner not detrimental to Licensor's ownership of and goodwill in the Marks and Copyrights. If Licensee desires to use Marks and Copyrights of other organizations in conjunction with the Marks and Copyrights, Licensee shall obtain Licensor's prior written approval, which Licensor shall not withhold unreasonably.

4) Terms of Payment.

There is no fee or payment required for licensee to obtain a license of said trademarks, trade names, copyrights and service marks used in connection therewith for translation of assessment tool and implementation into clinical operations for routine clinical use.

5) Reproduction of Copyrighted Materials.

Any reproduction or redistribution of the aforementioned copyrighted materials is strictly prohibited, unless expressly set forth in the Agreement.

6) Registration and Protection of Marks and Copyrights.

- a) Licensee has agreed to be bound by the terms and conditions of this Agreement and recognizes and acknowledges Licensor's exclusive ownership and title to the Marks and Copyrights and the value of the associated goodwill.
- b) Licensee has agreed to consult with Licensor prior to expanding the Licensee Field of Use and/or Licensed Territory, i.e., use of the aforementioned trademarks, trade names, copyrights and service marks used in connection with translation of assessment tool and implementation into clinical operations for routine clinical use in the region served by Licensee. Use of the aforementioned trademarks, trade names, copyrights and service marks in connection with research projects is subject to further licensing and payment terms.
- c) Licensor shall use reasonable efforts to obtain and maintain registrations for the Marks and Copyrights in the United States to the extent available in accordance with the terms and conditions of this Agreement. All costs of protection and registration of the Marks and Copyrights shall be borne by Licensor.
- d) Licensor and Licensee agree, both during and after the term of this Agreement, to cooperate fully and in good faith with each other and to execute such documents as either party reasonably requests for the purpose of securing and preserving Licensor's rights in and to the Marks and Copyrights.
- e) Licensor and Licensee shall each promptly notify the other of any event or action of which it obtains knowledge which might constitute any infringement, counterfeit or unfair competition with request to the Marks and Copyrights. Licensor may take action, but shall be under no obligation to take any action, with respect to any such infringement, counterfeit or unfair competition. If Licensor or Licensee elects to commence any action or proceeding to protect the Marks and Copyrights in the Licensed Territory, each party shall cooperate fully with the other to whatever extent is necessary to prosecute such action or proceeding, but in any event all expenses (including attorney's fees) and costs incurred in any such actions or proceedings whether commenced by Licensee or Licensor shall be borne by Licensee. Each party shall keep the other advised of the status of such actions or proceedings. Recoveries in such actions or proceedings shall be used to reimburse the expenses incurred by either party pro rata to their

respective contributions; any recovery in excess of such expenses shall be for the account of the damaged party or parties.

7) Term and Termination of License.

- a) This Agreement and the licenses hereby granted shall become effective immediately upon the execution hereof and shall continue for a period of five years after the Effective Date. Licensee and Licensor may terminate this Agreement at any time for any reason effective upon sixty (60) days prior written notice to the other or upon thirty (30) days after written notice given by the non-breaching party of a material breach of this Agreement by the other party, if the breaching party has not cured such breach within said thirty (30) days. Expiration or termination of this Agreement will not relieve the parties of any obligations accruing prior to such expiration or termination.
- b) This Agreement shall automatically renew for four (4) successive twelve (12) month terms (each a "Renewal Term") unless notice is given at least six (6) months prior to the end of the Initial Term. Each Renewal Term may be terminated upon thirty (30) days written notice.

8) Licensor's Representations, Warranties and Covenants.

Licensor represents and covenants as follows:

- a) The Licensor has the corporate power to execute, deliver and perform its obligations under this License Agreement, and has taken all corporate action necessary to permit it to do so.
- b) Licensor represents that, to the best of its knowledge, the Marks and Copyrights do not, as of the date hereof, infringe any contract, copyright, trademark or other property right of any third party in the areas and on the products with respect to which the Marks and Copyrights are actually being used by Licensor.

9) Licensee's Representations, Warranties and Indemnity.

Licensee represents and warrants that:

- a) The execution and delivery of this Agreement and the performance by Licensee of the transactions contemplated hereby have been duly authorized by all appropriate corporate action.
- b) The performance by Licensee of any of the terms and conditions of this Agreement on its part to be performed will not constitute a breach or violation of any other agreement or understanding, written or oral, to which it is a party.

- c) Licensor will not be liable for any third party infringement claims based upon Licensee's use of the Marks and Copyrights on new products or services or in new areas.

10) Indemnification by Licensor.

Licensor agrees to indemnify and hold harmless Licensee from and against any and all claims, liabilities, costs, damages and expenses, including attorney's fees and accrued costs incurred by Licensee in connection with or arising from (a) any breach by Licensor of any of its covenants contained in this Agreement, and (b) any breach of any representation or warranty of Licensor contained in this Agreement.

11) Indemnification by Licensee.

Licensee agrees to indemnify and hold harmless Licensor from and against any and all claims, liabilities, costs, damages and expenses, including attorney's fees and court costs, incurred by Licensor in connection with or arising from (a) any breach by Licensee of any of its covenants contained in this Agreement, and (b) any breach of any representation or warranty of Licensee contained in this Agreement.

12) Rights Upon Termination or Expiration.

Licensee will, on expiration of this License Agreement, discontinue and cease to use the Marks and Copyrights and not initiate any promotional activities relating thereto.

13) Benefit and Assignment.

This Agreement is not assignable to any party without the consent of the remaining parties, provided, however, that (a) such consent will not be unreasonably withheld nor any compensation nor consideration be expected or required therefore, (b) Licensee may assign to another party in its own corporate group or to any of its affiliates, as long as it remains liable for the obligation hereunder.

14) Applicable Law.

This Agreement shall be governed by and construed in accordance with Indiana laws without reference to choice of law rules.

15) Waivers.

The failure of either party to insist upon the strict performance of the terms, conditions and provisions of this Agreement shall not be a waiver of future compliance or a waiver of any other provisions hereof. No waiver by either party of

any provisions hereof shall be deemed to have been made unless expressed in writing and signed by a duly authorized officer of such party.

16) Notice.

Any notice or communication required or permitted to be sent hereunder shall be duly made and shall be valid and effective if in writing and sent by certified or registered mail, postage prepaid, or if delivered:

a) If to Licensee:

Adriana A Ferreira
Hematologist
Hemocentro Regional de Juiz de Fora
Rua Barão de Cataguases, s/nº
Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP 36.015-370
Brazil

b) If to Licensor:

Nancy Hoard
Executive Director
Indiana Hemophilia & Thrombosis Center, Inc.
8326 Naab Road
Indianapolis, IN 46260
United States

16) Miscellaneous.

- a) No modifications, amendments or supplements to this agreement shall be effective for any purpose unless duly recorded in writing and signed by authorized representatives of all parties hereto or their successors or assigns.
- b) If any provision of this Agreement should be invalid or inoperable, this shall not affect the validity of the remaining provisions of this Agreement. The parties hereto shall in such event use their best efforts to substitute for any invalid or inoperable provision a valid or operable arrangement which achieves results as nearly equivalent as possible to the invalid or inoperable provision.
- c) Nothing contained herein shall be construed to place the parties in the relationship of agents, partners or joint venturers.
- d) This Agreement may be executed in one or more counterparts, each of which shall be considered an original.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Agreement to be executed by their respective authorized representatives to be effective as of the date written above.

Indiana Hemophilia Treatment Center, Inc.

By: Nancy F. Hoard Date: 11/26/2014

Nancy Hoard

Executive Director

Indiana Hemophilia & Thrombosis Center, Inc.

8402 Harcourt Rd., Suite 500

Indianapolis, IN 46260

Hemocentro Regional de Juiz de Fora

By: Adriana Ferreira Date: 12/02/2014

ATTN: Adriana Ferreira

Hematologist

Hemocentro Regional de Juiz de Fora

Avenida Barão de Cataguases, s/n

Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP 36.015-370

Brazil

Schedule 1(b)

Copyrights

MARK	CASE NO./SERIAL NO.
VERITAS-Pro Questionnaire	1-215821781
VERITAS-PRN Questionnaire	1-215821988

Schedule 1(d)

Trademarks

MARK	REGISTRATION/SERIAL NO.
VERITAS-PRN	77782527
VERITAS-Pro	77782539