

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA

**MEDICAMENTOS ORAIS MODIFICADORES DA DOENÇA DISPONÍVEIS NO SUS
PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: EFETIVIDADE E
SEGURANÇA NO CONTEXTO DE VIDA REAL**

CAMPO GRANDE

2025

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA

**MEDICAMENTOS ORAIS MODIFICADORES DA DOENÇA DISPONÍVEIS NO SUS
PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: EFETIVIDADE E
SEGURANÇA NO CONTEXTO DE VIDA REAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas.

Linha de pesquisa: Investigação de alvos terapêuticos, estudos epidemiológicos e pré-clínicos

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Terezinha Gubert.

Coorientadora: Profa. Dra. Elvira Maria Guerra Shinohara.

CAMPO GRANDE

2025

FOLHA DE APROVAÇÃO

CRISTIANE MUNARETTO FERREIRA

Tese intitulada “MEDICAMENTOS ORAIS MODIFICADORES DA DOENÇA DISPONÍVEIS NO SUS PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: EFETIVIDADE E SEGURANÇA NO CONTEXTO DE VIDA REAL,” apresentada à banca examinadora, como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas.

Campo Grande (MS), 26 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA:

Profª Drª Vanessa Terezinha Gubert
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Profª Drª Andréia Insabralde de Queiroz Cardoso
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – INISA/UFMS

Profª Drª Françoise Carmignan
Universidade Anhanguera-Uniderp – MS

Profª Drª Maria Christina dos Santos Verdam
Universidade de Brasília – UnB/DF

Profª Drª Mônica Cristina Toffoli Kadri
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – FACFAN/UFMS

Drª. Vania Claudia Olivon
Universidade Anhanguera-Uniderp – UNIDERP

DEDICATÓRIA

À minha família, amigos e professores que me motivaram a trilhar esse caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo suporte emocional durante a elaboração desta tese, especialmente ao meu esposo **Allan e meus filhos Matheus e Mariana**, aos quais sou muito grata pela compreensão diária, amor, paciência e por fazerem minha vida perfeita. Amo vocês!

À minha orientadora, **Dra. Vanessa Terezinha Gubert** pela oportunidade de cursar o doutorado e apoio à minha pesquisa. Sou muito grata por acreditar em mim!

À minha coorientadora, **Profa. Dra. Elvira Maria Guerra Shinohara**, por dividir comigo seu conhecimento e colaborar com meu desenvolvimento, oferecendo-me sua disponibilidade imensurável, carinho, e sobretudo, o privilégio da sua amizade. Espero ter retribuído à altura!

À **Profa. Dra. Maria Tereza e Prof. Dr. Teófilo Fernando**, por permitirem a realização deste trabalho.

As amigas e irmãs de coração, **Erica e Vanessa**, que fizeram parte dessa jornada, incentivando-me e auxiliando-me arduamente durante a elaboração desta tese. Sem a amizade, carinho, conselhos e o apoio psicológico de vocês não teria equilíbrio para trilhar esse caminho. O meu mais profundo agradecimento, vocês são fantásticas!

Ao **Dr. Pedro Rippel Salgado, Dr. João Américo Domingos e Dra. Vanessa Pereira de Alencar Souza**, por dividirem comigo seu conhecimento e seus atendimentos. Toda minha admiração e gratidão!

Aos **meus pais e sogros**, pelo carinho e apoio constante. Meu coração guarda uma gratidão enorme por toda atenção e dedicação.

Aos **pacientes**, por cederam seu tempo e compartilharam comigo suas experiências, enriquecendo esta pesquisa tanto na esfera científica quanto pessoal.

À **Secretaria de Estado de Saúde (SES)** que autorizou a realização da pesquisa.

“O real não está no início nem no fim, ele se mostra pra gente é no meio da travessia”

(Grande Sertão: Veredas – Guimarães Rosa)

RESUMO

Introdução: Os medicamentos fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila foram as primeiras opções terapêuticas orais disponibilizadas para controle de esclerose múltipla, uma doença autoimune, inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central. **Objetivo:** Analisar a efetividade clínica e segurança dos medicamentos orais modificadores da doença disponíveis no Sistema Único de Saúde para tratamento de esclerose múltipla. **Método:** Estudo observacional, prospectivo e longitudinal, em pacientes assistidos pelo programa Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Mato Grosso do Sul, em tratamento com teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode. Os dados foram coletados por dois anos com entrevista e consulta aos registros médicos de saúde a cada seis meses. Os desfechos avaliados foram a efetividade dos medicamentos sobre parâmetros clínicos e radiológicos da doença, a adesão pela verificação da razão de posse de medicamentos e Teste de Morisky-Green, a satisfação pelo Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso[®], a segurança e descontinuação do tratamento medicamentoso em dois anos de seguimento. O banco de dados e as análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*, versão 22.0 para *Windows*) e PRISM (*GraphPad Software*, versão 5.01 para *Windows*). Adotou-se como nível de significância $\alpha = 5\%$ para todos os testes estáticos realizados. **Resultado:** Foram incluídos 107 pacientes com idade mediana de 43 anos (32 – 52), 72,0% pertenciam ao sexo feminino e 79,4% autodeclarados brancos. O fenótipo remitente recorrente foi predominante (90,7%) e 80,4% da coorte estava em tratamento com fingolimode. Aqueles que utilizavam teriflunomida eram mais velhos ($p=0,029$) e possuíam maior tempo de doença em relação àqueles em uso de fumarato de dimetila ($p=0,048$). O grupo em uso de fingolimode apresentou aumento da taxa anual de surto entre o primeiro e segundo ano de seguimento ($0,09 \pm 0,48$ e $0,16 \pm 0,49$, $p=0,044$). A maioria dos tratados com fingolimode (67,1% e 74,6%) e teriflunomida (60,0% e 75,0%) alcançaram ausência de atividade de doença ao final desses períodos de seguimento. A proporção de aderentes ao tratamento com fingolimode, conforme razão de posse de medicamentos, manteve-se elevada durante o primeiro e segundo ano de seguimento (84,9% e 82,9%). Quanto a avaliação pelo Teste de Morisky-Green, a taxa de adesão ao fingolimode foi superior a 68,0% em todos os momentos analisados. Identificaram-se índices elevados de satisfação com o tratamento em todos os domínios do Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso[®]. O aumento das pontuações de satisfação atribuídas aos domínios efetividade ($p<0,001$), efeito colateral ($p<0,026$), conveniência ($p<0,001$) e satisfação global com o tratamento ($p<0,001$) foi observada apenas na terapia com fingolimode. Setenta e seis pacientes (71,0%) referiram pelo menos uma reação adversa à terapia medicamentosa, com menor frequência entre tratados com teriflunomida ($p=0,040$). As reações adversas reportadas foram de fácil manejo e não consideradas inesperadas. Destacam-se entre elas, infecção do trato urinário (21,5%), leucopenia (14,0%) e infecção respiratória (12,1%). A descontinuação de tratamento ocorreu em 40 pacientes (37,4%), principalmente em razão de falha terapêutica (50,0%) e reações adversas (20,0%). A taxa de descontinuação de tratamento foi menor para o fingolimode ($p=0,002$). **Conclusão:** O fingolimode demonstrou ser efetivo e seguro no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. No entanto, devido à baixa adoção da terapia com teriflunomida e fumarato de dimetila, nenhuma declaração conclusiva sobre a efetividade e segurança pode ser feita.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Farmacoterapia; Resultado do Tratamento; Estudo Observacional.

ABSTRACT

Introduction: Fingolimod, teriflunomide and dimethyl fumarate were the first oral therapeutic options for managing multiple sclerosis, an autoimmune, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system. **Objective:** Analyze the clinical effectiveness and safety of oral disease-modifying drugs available in the Brazilian Unified Health System for the treatment of multiple sclerosis. **Method:** This was an observational, prospective and longitudinal study involving patients treated under the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance in Mato Grosso do Sul with teriflunomide, dimethyl fumarate or fingolimod. Data were collected over two years through interviews and health record reviews every six months. The outcomes assessed were the effectiveness of the medications on clinical and radiological parameters of disease, adherence by verifying the medication possession ratio and the Morisky-Green Test, satisfaction by the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication[®], safety and discontinuation of medication treatment at follow-up. The database and statistical analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 22.0 for Windows) and PRISM (GraphPad Software, version 5.01 for Windows) statistical programs. The significance level adopted was $\alpha = 5\%$ for all static tests performed. **Results:** A total of 107 patients were included, with a median age of 43 years (32 - 52); 72.0% were female, and 79.4% self-identified as white. The relapsing-remitting phenotype was predominant (90.7%), and 80.4% of the cohort was being treated with fingolimod. Patients on teriflunomide were older ($p=0.029$) and had longer disease duration compared to those receiving dimethyl fumarate ($p=0.048$). Fingolimod showed an increase in the annual flare rate between the first and second year of follow-up (0.09 ± 0.48 and 0.16 ± 0.49 , $p=0.044$). The majority of treated with fingolimod (67.1% and 74.6%) and teriflunomide (60.0% and 75.0%) achieved no evidence of disease activity at the end of the follow-up periods. The proportion of adherents to treatment with fingolimod, according to the medication possession ratio, remained high during the first and second year of follow-up (84.9% and 82.9%). As for the Morisky-Green test, adherence to fingolimod was higher than 68.0% at all the times analyzed. High satisfaction levels were reported across all domains of the *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*[®]. The increase in satisfaction scores for the effectiveness ($p<0.001$), side effect ($p<0.026$), convenience ($p<0.001$) and overall satisfaction with treatment ($p<0.001$) domains was only observed with fingolimod. Seventy-six patients (71.0%) reported at least one adverse reaction to drug therapy, with a lower frequency among those treated with teriflunomide ($p=0.040$). The adverse reactions reported were easy to manage and not considered unexpected. They included urinary tract infection (21.5%), leukopenia (14.0%) and respiratory infection (12.1%). Treatment discontinuation occurred in 40 patients (37.4%), mainly due to therapeutic failure (50.0%) and adverse reactions (20.0%). The treatment discontinuation rate was lower for fingolimod ($p=0.002$). **Conclusion:** Fingolimod demonstrated effectiveness and safety in treating multiple sclerosis. However, due to the limited use of teriflunomide and dimethyl fumarate, no definitive conclusions about their effectiveness and safety can be drawn.

Key words: Multiple Sclerosis; Drug Therapy; Treatment Outcome; Observational Study.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APCs	<i>Antigen Presenting Cells</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BT	Bilirrubina total
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DP	Desvio padrão
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> (Escala Expandida de Estado de Incapacidade)
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla primeiramente progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGT	Gama glutamil transferase
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HLA	<i>Human ILukocyte Antigen</i> (antígeno leucocitário humano)
HU-MAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
IgG	imunoglobulina G
IM	Intramuscular
LSN	Limite superior de normalidade
mcg	Microgramas
mg	Miligramas
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm ³	Milímetros cúbicos
MMD	Medicamento modificador da doença
MMDs	Medicamentos modificadores da doença
NEDA	<i>No Evidence of Disease Activity</i> (Nenhuma Evidência de Atividade de Doença)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RPM	verificação da RPM e Teste de Morisky-Green
S1PR	Receptores de esfingosina-1-fosfato
SC	Subcutânea
SES/MS	Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul
SISMEDEX	Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais
SUS	Sistema Único de Saúde
RM	Ressonância magnética
TAS	Taxa anual de surto
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSQM [®]	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> [®] (Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso)
U/L	Unidades por litro
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i> (estudo laboratorial de doenças venéreas)
VO	Via oral

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fenótipos da esclerose múltipla de acordo com a incapacidade.....	23
Figura 2 - Medicamentos modificadores da doença incorporados ao SUS para tratamento de esclerose múltipla.	36
Figura 3 - Fluxograma de tratamento para esclerose múltipla no SUS.....	39
Figura 4 - Atividades realizados nos dias de coleta de dados dos pacientes em estudo.....	50
Figura 5 - Fluxograma do estudo. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.	58
Figura 6 - Frequência de comorbidades identificadas nos pacientes, nos pacientes em uso de fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila. Campo Grande/MS, 2021-2024. (n=53).64	
Figura 7 - Distribuição dos pacientes em relação ao tratamento farmacológico para EM prévio a inclusão, conforme medicamento oral modificador da doença utilizado. Campo Grande/MS, 2021 - 2024. (n=96).....	67
Figura 8 - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com fingolimode para cada domínio do TSQM [®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.....	75
Figura 9 - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com teriflunomida para cada domínio do TSQM [®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.....	78
Figura 10 - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com fumarato de dimetila para cada domínio do TSQM [®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).....	60
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).....	63
Tabela 3 - Características farmacoterapêuticas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).....	66
Tabela 4 - Desfechos de efetividade do tratamento nos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM de acordo com os períodos de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 - 2024.....	69
Tabela 5 - Desfechos de efetividade do tratamento de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado para EM durante os períodos de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.	70
Tabela 6 - Razão de posse de medicamento e adesão ao tratamento para cada um dos medicamentos orais modificadores da doença utilizados para EM e de acordo com os períodos de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 - 2024.	72
Tabela 7 - Razão de posse de medicamentos e adesão ao tratamento para EM durante os períodos de seguimento e de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.....	72
Tabela 8 - Adesão ao tratamento mensurado pelo Teste de Morisky-Green para cada um dos medicamentos orais modificadores da doença utilizados para EM e de acordo com momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.....	73
Tabela 9 - Adesão ao tratamento mensurado pelo Teste de Morisky-Green de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado para EM nos momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.....	74
Tabela 10 - Distribuição das pontuações de satisfação com o tratamento farmacológico para EM obtidas para os domínios do TSQM [®] em cada momento de avaliação e de acordo com o medicamento oral modificador da doença. Campo Grande/MS, 2021 - 2024.....	81
Tabela 11 - Reações adversas identificadas nos pacientes em tratamento com medicamento oral modificador da doença para EM, independente do período de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n=107).	83

Tabela 12 - Descontinuações do tratamento farmacológico para EM de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado, independente do período de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n=40)..... 84

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	18
2.3. FENÓTIPOS CLÍNICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	22
2.4. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	25
2.5. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	29
2.5.1. Tratamento farmacológico para surto	29
2.5.2. Terapias modificadoras da doença	30
2.6. TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA INCORPORADAS AO SUS	35
2.6.1. Medicamentos orais modificadores da doença disponíveis no SUS	40
2.7. ADESÃO E SATISFAÇÃO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO MODIFICADOR DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	43
3. OBJETIVOS	46
3.1. OBJETIVO GERAL.....	46
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
4. MÉTODOS.....	47
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	47
4.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	47
4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO	48
4.4. PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS	48
4.5. ORGANIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE DADOS	51
4.5.1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes.....	51
4.5.2. Efetividade do tratamento farmacológico para EM.....	51
4.5.3. Adesão ao tratamento farmacológico para EM.....	53
4.5.4. Satisfação com o tratamento farmacológico para EM.....	54
4.5.5. Segurança do tratamento farmacológico para EM.....	55
4.5.6. Descontinuação do tratamento farmacológico para EM.....	56
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	57

5. RESULTADOS	58
5.1. DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E FARMACOTERAPÊUTICAS DOS PACIENTES	59
5.2. RESULTADOS DE SEGUIMENTO DO TRATAMENTO DOS PACIENTES	68
5.2.1. Efetividade do tratamento farmacológico para EM.....	68
5.2.2. Adesão ao tratamento farmacológico para EM.....	71
5.2.3. Satisfação com o tratamento farmacológico para EM.....	74
5.2.4. Segurança do tratamento farmacológico para EM.....	82
5.2.5. Descontinuação do tratamento farmacológico para EM.....	84
6. DISCUSSÃO	86
7. CONCLUSÃO	98
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	128
APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS	130
ANEXO A - ESCALA EXPANDIDA DE ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS	134
ANEXO B - PARECER COSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA	138
ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO	147
ANEXO D - ARTIGO SUBMETIDO	148

1.INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), que afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas no mundo e aproximadamente 40.000 pessoas no Brasil (MSIF., 2020). Apesar de considerada uma doença rara em território nacional, é a principal causa de incapacidade física não traumática em jovens entre 20 a 40 anos e mais frequente em mulheres (Baecher-Allan; Kaskow; Weiner, 2018; MSIF., 2020).

As deficiências físicas e cognitivas ocasionadas pela desmielinização e destruição das células neuronais do encéfalo e medula espinhal comprometem a qualidade de vida do portador de EM e de seus familiares, além de impactar de maneira negativa a saúde pública, social e econômica (Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Gaitán; Correale, 2019).

O tratamento para EM envolve um alto consumo de recursos de saúde e, até a presente data, não existe terapêutica curativa para doença. O uso contínuo de terapias modificadoras da doença busca minimizar a frequência de surtos e desacelerar o curso natural de evolução da doença através de mecanismos imunomoduladores ou imunossupressores (Inojosa *et al.*, 2022).

No Brasil, pacientes com diagnóstico de EM podem obter medicamentos modificadores da doença (MMDs) por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Brasil, 2024). Nesse âmbito, até o ano de 2017, preparações injetáveis de betainterferonas e acetato de glatirâmer eram as únicas alternativas de primeira escolha para manejo daqueles acometidos pela doença (Brasil, 2017a), cuja forma de administração intramuscular ou subcutânea agrega preocupação, sobretudo os recém diagnosticados (Casanova; Quintanilla-Bordás; Gascón, 2022).

Neste contexto, a disponibilização dos medicamentos orais fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila no SUS, proporcionou melhoria na comodidade posológica e, supostamente, na qualidade de vida dos pacientes com EM (Duquette *et al.*, 2019; Gross; Corboy, 2019; Jonker *et al.*, 2020), embora sejam considerados tratamentos de maior risco e associados a uma carga significativa de monitoramento (Holstiege *et al.*, 2022; Inojosa *et al.*, 2022).

Em condições como a EM, que são progressivamente incapacitantes ao longo do tempo e agora dispõem de opções farmacológicas relativamente novas para controle da doença, é importante avaliar os resultados observados em ensaios clínicos controlados no contexto de

mundo real, onde os pacientes podem estar em pior estado geral de saúde e recebendo acompanhamento menos intensivo (Papeix *et al.*, 2022). À vista disso, a importância de estudos que utilizam dados de mundo real tem se mostrado crescente, particularmente uma necessidade quando se trata de doenças raras e essenciais para aprimoramento das práticas de tratamento, pois fornecem análises contínuas de risco-benefício das tecnologias em saúde aprovadas e, assim, complementam os resultados obtidos com ensaios clínicos controlados (Trojano *et al.*, 2017; Klonoff, 2020). Ademais, em processos de avaliação de tecnologias em saúde os dados provenientes de mundo real são fundamentais para analisar a viabilidade de implementação e monitorar os resultados alcançados após sua incorporação em sistemas de saúde (Vieira; Piola; Servo, 2022).

Deste exposto, e diante da escassez de estudos a respeito da utilização dos primeiros medicamentos orais modificadores da doença para EM em nosso país, analisar aspectos de efetividade e segurança desses tratamentos farmacológicos é fundamental para ampliar as evidências sobre o assunto e otimizar o manejo clínico desta doença.

2.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.ESCLEROSE MÚLTIPLA E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A EM é uma doença crônica, inflamatória e degenerativa das substâncias branca e cinzenta do SNC, que inclui o cérebro, medula espinhal e nervos ópticos (Filippi *et al.*, 2018). É resultante de uma resposta autoimune que compromete a bainha de mielina, estrutura lipídica que envolve as fibras nervosas, causando desmielinização, lesão axonal e gliose (Polman *et al.*, 2011; Filippi *et al.*, 2018). Em razão disso, a condução elétrica dos impulsos nervosos ao longo da fibra nervosa é prejudicada, levando a manifestações neurológicas de intensidade e frequência variadas, tais como comprometimento motor, distúrbios sensoriais e visuais (Compston; Coles, 2008; Milo; Miller, 2014).

Esta condição neurológica foi primeiramente descrita como doença em 1868 pelo neurologista francês Jean Martin Charcot e, nomeada por “esclerose em placas”, em razão das áreas circunscritas, disseminadas e endurecidas observadas no cérebro e medula espinhal dos portadores. Na época, os principais sinais clínicos associados a essa enfermidade consistiam em nistagmo (oscilações oculares repetidas e involuntárias que dificultam o foco da visão), tremor de intenção (incoordenação dos movimentos) e disartria (dificuldade de articulação da fala), nomeados como tríade de Charcot. Ainda, os pacientes apresentavam lentificação do raciocínio e problemas de memória (Orrell, 2005).

A doença é mais comum em adultos com idade entre 18 a 55 anos e raros são os casos que se iniciam fora dessa faixa etária (Vasconcelos *et al.*, 2016; MSIF., 2020). Os caucasianos são mais afetados em comparação a outros grupos raciais e as mulheres duas a três vezes mais acometidas que os homens (Evans *et al.*, 2013; Vasconcelos *et al.*, 2016; Baecher-Allan; Kaskow; Weiner, 2018; MSIF., 2020). Em países como Egito, Irã, Autoridade Palestina e Sudão, a proporção de mulheres com EM supera a proporção de três ou até quatro para cada homem (MSIF, 2020). Acredita-se que essa desproporção, em princípio, ocorra devido a fatores hormonais e genéticos, bem como a fatores de estilo de vida e maior busca dos serviços de saúde pelas mulheres (Voskuhl; Sawalha; Itoh, 2018).

Estimativas globais indicam aumento na prevalência e incidência de pessoas com EM em todas as regiões. Segundo *Atlas of Multiple Sclerosis*, em 2013 havia 2,3 milhões de pessoas

com a doença no mundo, em comparação a 2,8 milhões em 2020 (MSIF., 2020). Fatores como adoção global de critérios clínicos, aprimoramento dos métodos diagnósticos e maior divulgação dos dados relacionados a EM contribuíram para o diagnóstico cada vez mais precoce (MSIF., 2020; Hughes; Macaron, 2021).

A prevalência média global da doença é estimada em 36 casos por 100.000 habitantes, variando substancialmente conforme região geográfica estudada e etnia da população (MSIF., 2020). A incidência e prevalência são maiores em países afastados da linha do Equador, principalmente América do Norte e Europa (Thompson *et al.*, 2018b; Simpson *et al.*, 2019). A Europa, sul do Canada, norte dos Estados Unidos, Nova Zelândia e sul da Austrália são listadas como regiões de elevada prevalência da doença (Leray *et al.*, 2016). San Marino (337 por 100.000) e Alemanha (303 por 100.000) têm a maior prevalência no mundo, seguido pelos EUA (288 por 100.000). Em contraste, existem vários países com valores de prevalência abaixo de 40 por 100.000 na região europeia (MSIF., 2020; Hughes; Macaron, 2021).

No Brasil, a prevalência da EM é considerada baixa com estimativa média de 19 indivíduos por 100 mil habitantes (Wade, 2014; MSIF., 2020). Assim como no mundo, existe variabilidade na distribuição da doença entre os estados brasileiros. Em revisão sistemática que analisou 19 estudos sobre prevalência de EM, a prevalência estimada para região nordeste foi de 1,36 casos por 100 mil habitantes, enquanto na região sul essa taxa correspondeu a 27,2 por 100 mil habitantes. Para região centro-oeste, a taxa de prevalência foi 4 a 5 indivíduos com EM por 100.000 habitantes (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

Apesar de ser considerada uma doença rara em território nacional (Brasil, 2014a), estimativas da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla apontam que cerca de 45 mil brasileiros possuem a doença e destes, aproximadamente 77,5% são usuários do SUS (ABEM, 2016; Julian *et al.*, 2020). Em média, os indivíduos acometidos possuem 27,8 anos ao início dos sintomas e 32 anos no momento do diagnóstico (Vasconcelos *et al.*, 2016; Julian *et al.*, 2020).

2.2.MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Em geral, o quadro clínico da doença manifesta-se com aparecimento súbito de sintomas neurológicos variados e muitas vezes inespecíficos, decorrentes da localização e extensão do

processo inflamatório causado pelo ataque à mielina no SNC, e tipicamente conhecidos como surtos (Milo; Miller, 2014; Thompson *et al.*, 2018b).

As vias sensitivas e motoras, relacionadas ao equilíbrio, à visão e a cognição são mais frequentemente acometidas. Em vista disso, os sintomas mais comumente identificados são dormência e formigamento de membros, problemas de mobilidade, espasticidade, fraqueza muscular, incoordenação motora, vertigens, neurite óptica, diplopia, disfunções esfínterianas e comprometimento cognitivo (Lublin *et al.*, 2014; Howard; Trevick; Younger, 2016). Estes podem surgir de forma isolada ou em combinação (Glanz *et al.*, 2014; MSIF., 2020), durar dias ou semanas e serem seguidos de melhora clínica total ou deficiências permanentes, a depender da capacidade de regeneração do SNC (Markowitz, 2013).

O diagnóstico de EM é complexo, dada à heterogeneidade dos sintomas e ausência de biomarcador específico que comprovem a doença, sendo essencial a exclusão de outras doenças neurológicas que possam se assemelhar à EM, como anti-HIV (do inglês, *human immunodeficiency vírus*) e VDRL (do inglês, *Venereal Disease Research Laboratory*) e dosagem sérica de vitamina B12 (Siva, 2018; Brasil, 2024).

Para que o diagnóstico de EM seja estabelecido, utiliza-se aplicação de critérios específicos, acompanhado da anamnese e exame físico do paciente, juntamente com análise de imagem por ressonância magnética e avaliação da presença de bandas oligoclonais e/ou níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) do líquido cefalorraquidiano, está presente em mais de 90,0% dos pacientes com EM (Thompson *et al.*, 2018a; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021). Ainda, a avaliação de potencial evocado visual, que mede o tempo que leva para o cérebro receber mensagens dos olhos, poderá ser realizado quando houver dúvidas quanto ao envolvimento de dano no nervo óptico (MSIF., 2020; Brasil, 2024).

Com o objetivo de definir corretamente os casos de EM foram estabelecidos diferentes critérios de diagnóstico ao longo dos anos (Schumacher *et al.*, 1965; Poser *et al.*, 1983; McDonald *et al.*, 2001; Polman *et al.*, 2011; Thompson *et al.*, 2018a). A evolução desses critérios devido ao melhor entendimento sobre curso clínico da doença e aperfeiçoamento das técnicas radiológicas, tem possibilitado a identificação da EM em estágios cada vez mais precoces (MSIF., 2020).

O critério de McDonald 2017 revisado é referência mundial para o diagnóstico de EM, que requer fundamentalmente a documentação de disseminação espacial e temporal da doença no SNC, ou seja, acometer diferentes áreas do SNC com evolução ao longo do tempo (Thompson *et al.*, 2018a). Seguindo esse critério, o diagnóstico de EM é embasado pelo

reconhecimento de pelo menos um episódio de surto, corroborado pelo exame neurológico ou exame complementar. O surto é definido por episódio clínico de sintomas neurológicos relatado pelo paciente e documentado por exame neurológico, não relacionados com infecção ou febre, com duração de pelo menos 24 horas (Thompson *et al.*, 2018b; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021).

Na imagem de ressonância magnética, a disseminação no espaço pode ser demonstrada pela presença de uma ou mais lesões em diferentes áreas anatômicas do SNC. A disseminação no tempo compreende a demonstração de nova lesão nas sequências ponderadas em T2 ou lesão realçadas pelo gadolínio em ressonância magnética de seguimento, comparativamente a imagem anterior (Thompson *et al.*, 2018b; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021). Essa disseminação também pode ser evidenciada através do desenvolvimento de novos eventos clínicos que ocorrem em momentos distintos, separados por intervalos superiores a 30 dias (Thompson *et al.*, 2018b; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021). Da mesma forma, a avaliação da presença de bandas oligoclonais e/ou índice elevado de IgG no líquido cefalorraquidiano, indicando a síntese intratecal de anticorpos, pode ser usado para cumprir o critério de disseminação da doença no tempo (Rae-Grant *et al.*, 2018; Thompson *et al.*, 2018a; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021).

A descrição do critério de McDonald 2017 revisado utilizado para diagnóstico de EM está apresentada no quadro 1.

Quadro 1 - Critério de McDonald 2017 revisado para diagnóstico de esclerose múltipla.

Número de surtos	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(a)	Critérios adicionais para o diagnóstico de esclerose múltipla
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(b)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^(b)
2 ou mais surtos	1 lesão	<ul style="list-style-type: none"> Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no sistema nervosa central OU Ressonância Magnética^(c)
1 surto	2 ou mais lesões	<ul style="list-style-type: none"> Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU Ressonância Magnética^(d) OU Presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano^(e)
1 surto	Lesão	<ul style="list-style-type: none"> Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no sistema nervosa central OU Ressonância Magnética^(c) E Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU Ressonância Magnética^(d) OU Presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano^(e)

Fonte: Brasil (2024). ^(a) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela; ^(b) Nos critérios de McDonald revisão de 2017, não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem; ^(c) Ressonância Magnética para disseminação no espaço; ^(d) Ressonância Magnética para disseminação no tempo; ^(e) Presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

Em conjunto com as evidências clínicas, a ressonância magnética do encéfalo e medula espinhal compõem o principal exame para preenchimento dos critérios diagnósticos da EM, com 97,0% de sensibilidade para detectar e caracterizar focos de desmielinização típicos atribuídos a doença. Além da utilidade no diagnóstico inicial, a realização periódica de RM do encéfalo e/ou medula espinhal é convencionalmente utilizada para monitorar a atividade da doença e resposta terapêutica dos pacientes após instituído o tratamento para EM (Lublin *et al.*, 2014). Este acompanhamento é fundamentado na observação do surgimento de novas lesões ou alterações do volume cerebral (McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021; Brasil, 2024).

A presença de lesões detectadas na imagem de ressonância magnética incluindo sequências anatômicas ponderadas em T1, T2 e impregnadas pelo agente de contraste paramagnético com gadolínio, serve como marcador de atividade da doença (Rae-Grant *et al.*, 2018; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021; Brasil, 2024). A utilização desse agente paramagnético por administração intravenosa favorece a visualização das lesões mais recentes, que são realçadas pelo gadolínio, diferenciando-as das mais antigas (Thompson *et al.*, 2018a). Portanto, a captação do contraste com gadolínio marca as lesões ativas, indicando a presença de infiltrado resultante da permeabilidade da barreira hematoencefálica (Haider *et al.*, 2014).

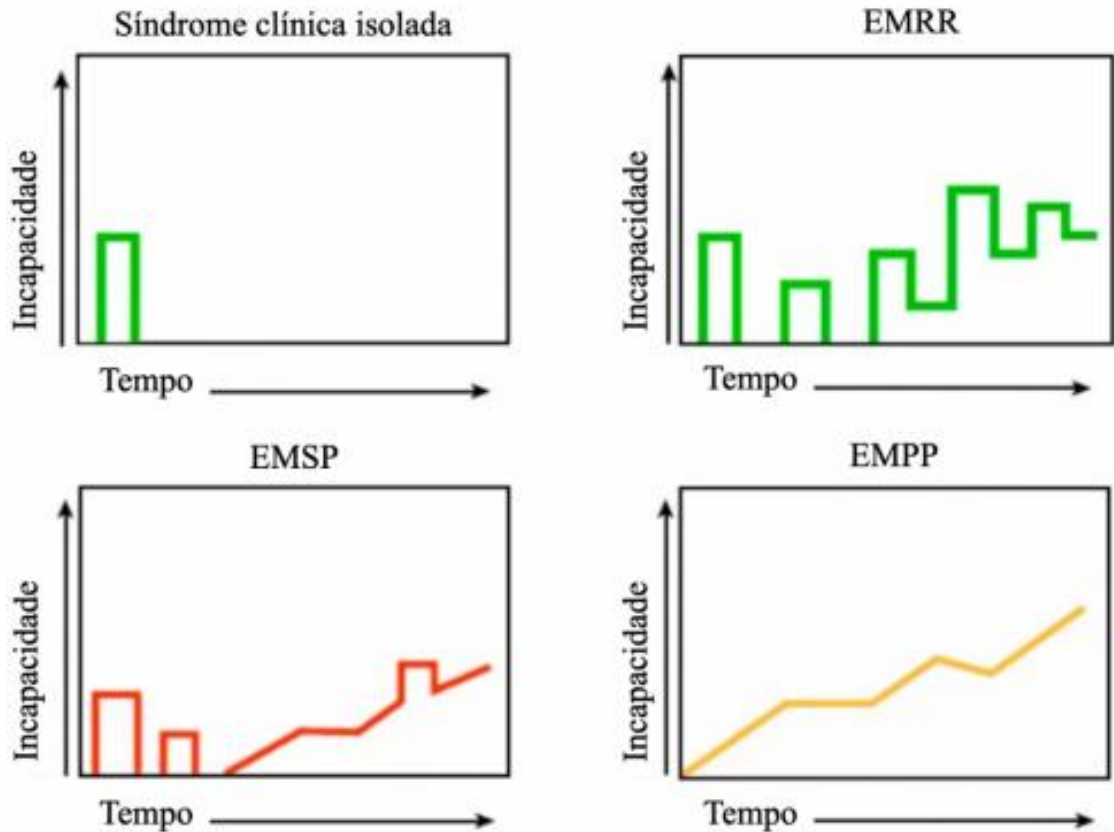
2.3.FENÓTIPOS CLÍNICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Por tratar-se de uma condição extremamente heterogênea do ponto de vista clínico, classicamente, foram definidas quatro variações fenotípicas da EM baseadas nas características clínico-evolutivas da doença: síndrome clínica isolada, esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) e esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) (Lublin *et al.*, 2014).

A síndrome radiologicamente isolada, embora não seja considerada um fenótipo da doença, é usada para classificar casos sem sinais e sintomas clínicos de desmielinização, mas que apresentam anormalidades na ressonância magnética do encéfalo e/ou medula espinhal consistentes com lesões de EM (Lublin *et al.*, 2014; NMSS, 2022). Cerca de 50,0% dos indivíduos com síndrome radiologicamente isolada desenvolvem esclerose múltipla subsequentemente (Lebrun-Frenay *et al.*, 2020).

A Figura 1 ilustra os fenótipos da esclerose múltipla e a evolução da incapacidade funcional dos pacientes ao longo do tempo.

Figura 1 - Fenótipos da esclerose múltipla de acordo com a incapacidade.



Fonte: Pitombeira (2022). EMRR= esclerose múltipla remitente-recorrente. EMSP= esclerose múltipla secundariamente progressiva. EMPP= esclerose múltipla primariamente progressiva.

A síndrome clínica isolada consiste no primeiro episódio inflamatório de desmielinização do SNC, incapaz de cumprir os critérios claramente definidos para EM (Lublin *et al.*, 2014; Brasil, 2001). Porém, com alta chance de conversão (40,0 a 80,0%) para a doença, quando acompanhadas por achados de lesões em ressonância magnética do encéfalo e/ou medula espinhal. Nestes casos, há evidências de que o tratamento com uma terapia modificadora do curso da doença pode prevenir um segundo episódio neurológico e, portanto, a conversão para EM clinicamente definida (NMSS, 2022). Entretanto, as diretrizes brasileiras de tratamento preconizam uso de medicamento modificador da doença (MMD) apenas para casos confirmados de EM (Brasil, 2024).

Na maioria dos indivíduos que desenvolvem EM, o fenótipo remitente-recorrente é o mais comum, responsável por 85,0% de todos os casos iniciais, e para o qual há maior número

de medicamentos disponíveis (Hauser; Goodin, 2015; Thompson *et al.*, 2018b; Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Brasil, 2024). Esta forma de evolução é caracterizada pela alternância entre episódios de surtos e períodos de remissão completa ou incompleta dos sintomas (Thompson *et al.*, 2018b).

A regressão dos sintomas é atribuída à resolução do processo inflamatório com remielinização parcial e compensação da perda axonal (Podbielska *et al.*, 2013). Entretanto, a remielinização é relativamente pouco observada em pacientes cuja duração da doença é superior a 10 anos (Filippi *et al.*, 2012). A cada surto há redução da reserva neuronal, fazendo com que a recuperação se torne incompleta. Com isso, ocorre acúmulo de déficits neurológicos que levam, gradualmente, às incapacidades (Markowitz, 2013). É descrito que a presença de sequelas residuais após um período de seis meses ao último surto indica dano neurológico permanente (Ferro; Pimentel, 2013).

Em decorrência ao processo contínuo de progressão, dentro de 5 a 35 anos do início da doença sob o fenótipo EMRR, há evolução para forma secundariamente progressiva na maioria dos pacientes. Pelo caráter neurodegenerativo deste subtipo, a progressão da doença ocorre independente da presença de surtos (Ransohoff; Hafler; Lucchinetti, 2015).

A conversão da EMRR em EMSP é gradual e diretamente relacionada ao controle da doença (Lorscheider *et al.*, 2016). Em coortes não tratadas, demonstrou-se que aproximadamente 50% dos pacientes com EM desenvolveram a forma secundária progressiva dentro de 10 anos do início clínico da doença e mais de 80,0% dos pacientes em 25 anos (Runmarker; Andersen, 1993; Nandoskar *et al.*, 2017). Enquanto que, com o uso dos MMDs, apenas 18,1% dos pacientes diagnosticados evoluíram para este subtipo da doença após quase 17 anos de acompanhamento (Capra *et al.*, 2017). Isso indica que estes medicamentos contribuem para retardar o desenvolvimento do curso secundariamente progressivo ou até mesmo impedem que ele aconteça (Thompson *et al.*, 2018b).

A EMPP, forma clínica mais debilitante da doença, ocorre em aproximadamente 15,0% de todos os casos, mais frequente em indivíduos do sexo masculino (Thompson *et al.*, 2018b). Apresenta-se com agravamento progressivo da função neurológica desde o início dos sintomas, sem a presença dos surtos ou remissões, o que torna seu diagnóstico mais difícil (Hauser; Goodin, 2015).

Segundo Lublin e colaboradores (2014), esses fenótipos podem ainda ser estratificadas conforme atividade e progressão da doença. A atividade da doença é determinada com base na frequência e gravidade de surtos clínicos ou evidências na imagem de ressonância magnética

do encéfalo e/ou medula espinhal que indiquem presença de lesão com realce ao gadolínio e/ou aumento da carga lesional. Estima-se que 22,0% dos pacientes com EMRR apresentam a forma altamente ativa da doença, reconhecida quando: 1) pacientes virgens de tratamento manifestam dois ou mais surtos e/ou novas lesões em exame de ressonância magnética (lesão com realce ao gadolínio ou incremento de pelo menos duas lesões) no último ano; 2) a despeito da utilização adequada de MMD, o paciente apresenta no mínimo um surto clínico e evidência de novas lesões em ressonância magnética (pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou uma lesão com realce ao gadolínio) dentro de um ano. A EM classificada como de baixa ou moderada atividade, apresenta evidências de atividade da doença, porém sem atender os critérios de doença altamente ativa (Lublin *et al.*, 2014; Brasil, 2024).

A progressão clínica é definida pelo agravamento da doença ao longo de um ano, independente da manifestação de surto, e seu monitoramento é realizado regularmente pela aplicação da Escala Expandida de Estado de Incapacidade de Kurtzke ou EDSS (do inglês, *Expanded Disability Status Scale*) (Kurtzke, 1983). Por ser a escala mais tradicional, é universalmente utilizada para quantificar e descrever a progressão da incapacidade funcional causada pela evolução da EM, bem como avaliar a eficácia das intervenções farmacoterapêuticas (Meyer-Moock *et al.*, 2014; Brasil, 2021). Além do monitoramento na rotina clínica, a escala EDSS é amplamente utilizada em estudos com medida de desfecho (Izquierdo *et al.*, 2017; Biernacki *et al.*, 2022; Papeix *et al.*, 2022).

A avaliação e classificação da escala EDSS é realizada por médico neurologista, com base no exame neurológico de oito sistemas funcionais (funções piramidais; funções cerebelares; funções do tronco cerebral; funções sensitivas; funções vesicais; funções intestinais; funções visuais e funções mentais), pontuando conforme grau de severidade do acometimento (Kurtzke, 1983). O escore final da escala pode variar de 0 (sem alterações perceptíveis ao exame neurológico) a 10 pontos (morte associada à EM), e os avanços são de 0,5 ponto (Anexo A) (Brasil, 2024).

2.4. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Os mecanismos etiológicos da EM não são completamente compreendidos, todavia, presume-se que a doença seja desencadeada pela combinação de fatores de suscetibilidade

genética e influências ambientais, como exposição viral e deficiência de vitamina D (Glanz *et al.*, 2012; Kamm; Uitdehaag; Polman, 2014). Essa interação multifatorial parece desempenhar importante papel na forma de apresentação da doença e nas diferentes respostas terapêuticas (Comini-Frota; Vasconcelos; Mendes, 2017; Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018).

Apesar da EM não ser considerada uma doença hereditária, a recorrência familiar é de aproximadamente 20,0% (Kamm; Uitdehaag; Polman, 2014). Já foram identificadas mais de 50 regiões gênicas distintas relacionadas ao risco de expressão da doença (Tan *et al.*, 2014; Lill, 2014; Axisa; Hafler, 2016). Dentre os prováveis genes envolvidos na susceptibilidade, destaque-se que a presença de alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe II, principalmente HLA-DRB1*15:01 (do inglês, *human leukocyte antigen*), confere ao indivíduo risco três vezes maior de predisposição à EM (Filippi *et al.*, 2012; Patsopoulos *et al.*, 2013; Sacramento; Lemaire, 2018). Outro fator individual associado à ativação do sistema imunitário e desencadeamento da doença, por meio de mecanismos ainda não definidos, é a disbiose intestinal (Chen *et al.*, 2016). Este desequilíbrio da microbiota contribui para o aumento da permeabilidade intestinal, favorecendo a entrada de moléculas exógenas que provocam respostas imunológicas locais e sistêmicas (Wekerle, 2017).

Com relação aos possíveis gatilhos ambientais, é conhecido que a infecção pelo vírus Epstein-Barr, tabagismo ativo ou passivo e obesidade durante a adolescência estão fortemente associados ao risco de desenvolvimento da EM (Olsson; Barcellos; Alfredsson, 2017; Nourbakhsh; Mowry, 2019). Segundo Olsson e colaboradores (2017), a associação entre susceptibilidade genética e exposição a gatilhos ambientais gera um efeito combinado que determina risco significativamente aumentado para desenvolvimento da doença. Como exemplo, tem-se que o tabagismo quando somado ao fator genético HLA-DRB1*15 representa risco aproximado de 14 vezes para surgimento da EM, em comparação a 1,6 vezes considerando o hábito de fumar como único fator de risco presente (Olsson; Barcellos; Alfredsson, 2017).

Outro possível fator ambiental relacionado ao desenvolvimento e distribuição geográfica da EM é a deficiência ou insuficiência dos níveis de vitamina D no sangue. Isso pode explicar por que pessoas que residem em regiões mais afastadas latitudinalmente da linha do Equador têm maior risco da doença (Tao *et al.*, 2016; Sabel *et al.*, 2021). Elas estão menos expostas à irradiação solar ultravioleta, o que reduz a conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D ativa, cuja ação sobre a regulação e diferenciação de linfócitos, macrófagos, células *natural killer* e produção de citocinas parece influenciar na etiologia da EM (Mostafa; Hegazy, 2015; Zorzella-Pezavento *et al.*, 2022).

Embora o processo fisiopatológico da EM seja apenas parcialmente esclarecido, compreende-se que ele envolve a interação entre resposta autoimune, neuroinflamação e neurodegeneração. Inicialmente, pensava-se que a esclerose múltipla era principalmente uma doença do sistema imunológico adaptativo (Gandhi; Laroni; Weiner, 2010). No entanto, investigações subsequentes mostraram que tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo, que consistem em células efetoras como macrófagos ativados, linfócitos T e B, são parte crucial na patogênese da EM (Thompson *et al.*, 2018b).

Presume-se que a fase da resposta autoimune comece com a ativação periférica das células T específicas contra proteínas do SNC, como proteína básica de mielina, glicoproteína de oligodendrócitos da mielina e glicoproteína associada à mielina. Isso ocorre quando as células T específicas entram em contato com um antígeno externo quebrando os mecanismos de tolerância periférica ou sobrevivem a seleção negativa do timo, fugindo aos mecanismos de tolerância central (Hartung *et al.*, 2014). Fatores genéticos e ambientais, incluindo agentes infecciosos, contribuem para o insucesso dos mecanismos de autotolerância periférica (Dendrou; Fugger; Friese, 2015).

A ativação das células T efetoras por meio das células apresentadoras de antígenos (APCs do inglês, *Antigen Presenting Cells*) promove a diferenciação em células T *helper* efetoras que secretam citocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas induzem a expansão clonal de células T autorreativas e recrutamento de outras células como células B e macrófagos. O aumento da secreção de quimiocinas resulta no aumento da expressão de selectinas, integrinas e moléculas de adesão na superfície do endotélio vascular que permite a migração das células efetoras pela barreira hematoencefálica, em direção ao SNC. Uma vez no SNC, as células T *helper* são reativadas novamente por APCs que apresentam autoantígenos proteicos e lipídicos do SNC, amplificando a resposta imunológica (Tullman, 2013).

As células B ativadas produzem anticorpos específicos para antígenos do SNC. Por funcionarem como APCs potentes e seletivas, as células B ativadas levam a expansão antígeno-dependente das células T e formação de células de memória. Os macrófagos modulam a resposta pró-inflamatória de células T e células B e fagocitam os oligodendrócitos, contribuindo com o dano axonal (Claes *et al.*, 2015). As células micróglias presentes no SNC tem funções semelhantes à dos macrófagos no sistema nervoso periférico, contribuindo para o desenvolvimento da doença através da secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da liberação de glutamato (Hartung *et al.*, 2014).

Juntas, as células imunológicas autorreativas ativadas (linfócitos T *helper*, T citotóxicas, linfócitos B, macrófagos/micróglia), os anticorpos, citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, óxido nítrico e radicais livres de oxigênio iniciam a cadeia de eventos que resulta na destruição dos oligodendrócitos produtores de mielina, desmielinização e, secundariamente, dano neuro-axonal (Hartung *et al.*, 2014; Milo; Miller, 2014).

As áreas de desmielinização, tipicamente localizadas na substância branca do SNC, são demonstradas em imagem de ressonância magnética e constituem placas de tecido cicatricial denominadas lesões, que correspondem à característica patológica clássica da EM (Milo; Miller, 2014). Porém, essas lesões desmielinizantes também podem acometer a substância cinzenta do córtex cerebral (Filippi *et al.*, 2012). As áreas desmielinizadas podem ser parcialmente ou completamente reparadas pela remielinização espontânea que ocorre principalmente no início da doença, mas em grau altamente variável (Podbielska *et al.*, 2013).

À medida que a doença progride, ocorre a perda permanente das células nervosas tanto no cérebro quanto na medula espinhal, resultando em declínio cognitivo e aumento gradual da incapacidade funcional dos portadores. Este dano tecidual difuso no SNC é associado a atrofia cerebral e caracteriza o curso neurodegenerativo da EM (Milo; Miller, 2014; Dendrou; Fugger; Friese, 2015). O processo de atrofia cerebral ocorre naturalmente durante o envelhecimento a uma taxa de 0,1 a 0,3% ao ano. Entretanto, na EM, essa taxa é maior que o esperado para a faixa etária, com variação de 0,5 a 1,3% (Giorgio *et al.*, 2010; De Stefano *et al.*, 2014).

Embora esses processos neuroinflamatórios e neurodegenerativos ocorram de forma contínua e simultânea em todos os pacientes, a contribuição relativa de cada um deles muda durante o curso da doença (Inojosa *et al.*, 2022). Durante os estágios iniciais da doença há predomínio da apresentação inflamatória desmielinizante, manifestada clinicamente pelos surtos (Kamm; Uitdehaag; Polman, 2014). Enquanto a fase mais tardia configura o componente degenerativo, associada ao curso progressivo da doença e diminuição dos surtos clínicos (Dendrou; Fugger; Friese, 2015).

2.5. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Até o momento, não existe terapêutica curativa para EM ou meio de restaurar a mielina danificada. Entretanto, a doença pode ser controlada por meio de tratamentos farmacológicos orientados pelo neurologista, os quais minimizam a atividade inflamatória e previnem o curso natural de evolução da doença, beneficiando o prognóstico (McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021; Inojosa *et al.*, 2022; Brasil, 2024).

Desse modo, o manejo farmacológico da EM inclui tanto o uso de glicocorticoides para tratamento dos episódios agudos de desmielinização caracterizado por surtos clínicos, quanto de MMDs para manutenção e profilaxia de novos surtos a longo prazo (Montalban *et al.*, 2018; Dobson; Giovannoni, 2019; Brasil, 2024). Existem ainda medicamentos utilizados para gerenciamento dos sintomas decorrentes da evolução da EM, os quais contribuem para melhorar a qualidade de vida do paciente (Dobson; Giovannoni, 2019).

Dentre os medicamentos frequentemente prescritos para manejo sintomático estão anticolinérgicos para disfunções urinárias, antidepressivos tricíclicos, gabapentina e pregabalina para desconforto e dor neuropática, baclofeno para rigidez muscular e amantadina para fadiga (Frahm; Hecker; Zettl, 2019).

2.5.1. Tratamento farmacológico para surto

Conforme mencionado anteriormente, o surto da EM é reconhecido pelo aparecimento súbito de novos sintomas neurológicos ou agravamento de sintoma já existente, com duração de pelo menos 24 horas e não relacionados a infecção ou febre (Thompson *et al.*, 2018b; MSIF., 2020). Esses episódios agudos da doença podem entrar em remissão espontaneamente ou necessitar de pulsoterapia com altas doses de corticoide por curto período (Yamasaki *et al.*, 2016; Dargahi *et al.*, 2017; Filippi *et al.*, 2018).

Quando indicado, a pulsoterapia tem como principal objetivo atenuar a intensidade da atividade inflamatória e, com isso, antecipar a recuperação do paciente (Filippi *et al.*, 2018). Este tratamento é feito com o glicocorticoide metilprednisolona, administrada diariamente na dosagem de um grama, por via intravenosa, durante 3 a 5 dias (Berkovich, 2013; Le Page *et al.*,

2015; Brasil, 2024). Entretanto, este recurso terapêutico não é indicado para prevenção contínua de novos surtos (Thompson *et al.*, 2018a; Brasil, 2024). Para os casos que não respondem adequadamente a pulsoterapia com metilprednisolona, a plasmaférese pode ser considerada visando à rápida redução dos níveis de autoanticorpos, complexos imunes e citocinas da circulação plasmática (Bunganic *et al.*, 2022; Brasil, 2024).

2.5.2. Terapias modificadoras da doença

O uso contínuo de MMDs para EM tem por objetivo reduzir número e intensidade de novos surtos, prevenir o surgimento de lesões no SNC e incapacidades neurológica através de ação imunomoduladora ou imunossupressora (Dargahi *et al.*, 2017). Os primeiros MMDs com resultados positivos no manejo desta condição surgiram na década de 90, quando a agência regulatória dos Estados Unidos autorizou a comercialização dos imunomoduladores injetáveis betainterferona e acetato de glatirâmer (Diebold; Derfuss, 2016). Antes deles, terapias imunossupressoras menos específicas foram usadas para tratamento da EM, incluindo azatioprina, imunoglobulina intravenosa e corticosteroides (McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021).

Nos últimos 20 anos, opções farmacológicas potencialmente mais eficazes foram disponibilizados comercialmente. Atualmente, existem aproximadamente 20 MMDs aprovados para manejo de pacientes com EM, os quais incluem formulações de administração auto injetável, infusão intravenosa e via oral, com variados mecanismos de ação e posologias (Makhani; Tremlett, 2021; Gross; Corboy, 2024). Por enquanto, todos os MMDs licenciados para tratamento desta condição devem ser utilizados em monoterapia, com maior eficácia durante a fase neuroinflamatória, em detrimento a neurodegenerativa da doença (Hauser; Cree, 2020).

No Quadro 02 estão relacionadas as terapias modificadoras da doença aprovadas para tratamento de pacientes com EM. Destas, a única indicada para casos de EMPP é ocrelizumabe (Roche Brasil, 2018). Quando essas mostram-se insuficientes no controle da EM, outras opções farmacológicas podem ser empregadas para tentar retardar a progressão da doença. Algumas delas são metotrexato, mitoxantrone, azatioprina e ciclofosfamida, todos aprovados pelo FDA, mas de uso *off label* para o tratamento da EM (Casanova; Quintanilla-Bordás; Gascón, 2022).

Quadro 2 - Terapias licenciadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento de pacientes com esclerose múltipla, segundo via de administração.

	Medicamento (nome comercial)	Posologia	Aprovação FDA ¹	Aprovação ANVISA ²
INJETÁVEIS	Betainterferona 1B (Betaferon®)	250 mcg, em dias alternados, SC	1995	1996
	Acetado de glatirâmer (Copaxone®)	20 mg, uma vez ao dia, SC	1996	1998
	Betainterferona 1A (Avonex®)	30 mcg, uma vez por semana, IM	1997	1999
	Betainterferona 1A (Rebif®)	22 mcg ou 44 mcg, três vezes na semana, SC	1998	1998
	Acetado de glatirâmer (Copaxone®)	40mg, três vezes na semana, SC	2014	2017
	Betainterferona 1A peguilhado (Plegridy®)	125 mcg, cada duas semanas, SC ou IM (63 mcg na 1.ª dose, 94 mcg na 2.ª dose, 125 mcg a partir da 3.ª dose)	2014	2018
	Ofatumumabe (Kesimpta®)	20 mg, cada 4 semanas, SC (20 mg na semana 0, 1 e 2, seguido de administração mensal)	2020	2021
ORAIS	Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg, uma vez ao dia, VO	2010	2011
	Teriflunomida (Aubagio®)	14 mg, uma vez ao dia, VO	2012	2014
	Fumarato de dimetila (Tecfidera®)	240 mg, cada 12 horas, VO (1ª semana 120 mg, cada 12 horas)	2013	2015
	Cladribina (Mavenclad®)	10 mg, em dois ciclos de tratamento anuais de 1,75 mg/kg por ano, VO. Cada ciclo consiste em 2 semanas de terapia, em que o paciente recebe um ou dois comprimidos (dependendo do peso corporal) em dose única diária, por 4 ou 5 dias.	2019	2019
	Siponimode (Mayzent®)	2 mg, uma vez ao dia, VO (0,25 mg/dia no 1º e 2º dia, 0,5 mg/dia no 3º dia, 0,75/mg/dia no 4º dia, 1,25 mg/dia no 5º dia e 2 mg/dia a partir do 6º dia).	2019	2021

(continua)

Quadro 2 (continuação) - Terapias licenciadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento de pacientes com esclerose múltipla, segundo via de administração.

	Medicamento (nome comercial)	Posologia	Aprovação FDA ¹	Aprovação ANVISA ²
ORAIS	Fumarato de diroximel (Vumerity®)	462 mg, cada 12 horas, VO (1ª semana 231 mg, cada 12 horas)	2019	*
	Ozanimode (Zeposia®)	0,92 mg, uma vez ao dia, VO (0,23 mg/dia do 1º ao 4º, 0,46 mg/dia do 5º ao 7º dia e 0,92 mg a partir do 8º dia).	2020	*
	Fumarato de monometila (Bafiertam™)	190 mg, cada 12 horas, VO (1ª semana 95 mg, cada 12 horas)	2020	*
	Ponesimode (Ponvory™)	20 mg, uma vez ao dia, VO (Os 14 dias iniciais do tratamento, a dose utilizada aumenta gradualmente (2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg. até atingir 20 mg	2021	*
INFUSIONAIS	Natalizumabe (Tysabri®)	300 mg, cada quatro semanas, IV	2006	2008
	Alentuzumabe (Lemtrada®)	12 mg, diariamente, durante cinco dias e após 12 meses, 12 mg/dia durante três dias consecutivos.	2014	2014
	Ocrelizumabe (Ocrevus®)	600 mg, cada seis meses, IV (1ª dose administrada em 2 infusões de 300 mg espaçadas por intervalo de duas semanas. Doses subsequentes administradas por infusão única de 600 mg).	2017	2018

Fonte: Adaptado de Havla (2016). SC= subcutânea. IM= intramuscular. IV= intravenoso. VO= via oral. * Medicamentos ainda não aprovados pela ANVISA. ¹(MSAA, 2022). ²(ANVISA, 2022).

As alternativas farmacológicas elencadas no Quadro 2 diferem com relação ao mecanismo de controle imunológico, visto que podem atuar na regulação de citocinas pró e anti-inflamatórias, proliferação e depleção do número de linfócitos circulantes ou ainda bloqueando a infiltração leucocitária para dentro do SNC (Napier *et al.*, 2019). Em razão dos seus efeitos sobre o sistema imune, cada MMD apresenta eficácia clínica e perfil de segurança distinto (Lucchetta *et al.*, 2018; Burton; Freedman, 2018; Taskapilioglu, 2018). Dessa forma, ao iniciar ou mudar a terapia farmacológica, é essencial monitorar continuamente os riscos relacionados ao medicamento, bem como avaliar a resposta terapêutica do indivíduo (Giovannoni *et al.*, 2016; Inojosa; Schriefer; Ziemssen, 2020).

Com base na capacidade de reduzir a taxa anual de surtos, os MMDs podem ser distribuídos em dois grupos, terapias de eficácia moderada (30,0 a 50,0%) ou de alta eficácia (superior a 50,0% (Papp *et al.*, 2021; Filippi *et al.*, 2022). Segundo esta classificação, todas as betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila são considerados como terapias de moderada eficácia. Enquanto fingolimode, cladribina, natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe compõem as terapias de alta eficácia (Apóstolos *et al.*, 2022; Casanova; Quintanilla-Bordás; Gascón, 2022).

A multiplicidade de MMDs permitiu flexibilidade na indicação da melhor opção terapêutica de acordo com o perfil de cada paciente, ponderando suas comorbidades, tolerabilidade e preferência, fatores de prognóstico e gravidade, além de segurança, custo e disponibilidade (Marques *et al.*, 2018). Apesar da disponibilidade de consensos que auxiliam os neurologistas nas indicações terapêuticas (Comini-Frota; Vasconcelos; Mendes, 2017; Vasconcelos *et al.*, 2016; Montalban *et al.*, 2018; Rae-Grant *et al.*, 2018), é válido mencionar que os algoritmos de tratamento diferem entre os países, a depender da disponibilidade dos MMDs e prática clínica local (MSIF., 2020; Schriefer *et al.*, 2022). O elevado custo destes medicamentos, os recursos disponíveis para saúde em cada país, assim como a prevalência e gravidade da doença são alguns dos fatores que podem contribuir para estas diferenças (Kobelt *et al.*, 2017; MSIF., 2020; Schriefer *et al.*, 2022).

De maneira geral, há essencialmente duas estratégias para seleção da terapia farmacológica após estabelecido diagnóstico de EM (Pardo; Jones, 2017). A forma clássica, denominada terapia de escalonamento, que é focada no perfil de segurança do fármaco. Nesse formato, inicia-se o tratamento dos pacientes com opções farmacológicas menos eficazes (primeira linha), mas relativamente mais seguras. Caso o paciente não se adapte à terapia prescrita ou apresente critérios de falha terapêutica, o tratamento é modificado dentro da mesma

linha terapêutica ou escalonado para uma opção mais eficaz (Pardo; Jones, 2017). As diretrizes terapêuticas da EM são baseadas na terapia de escalonamento em diversas agências reguladoras, inclusive no SUS (Brasil, 2024).

A segunda estratégia de tratamento é conhecida como terapia de indução, a qual prioriza a eficácia da terapêutica e preferida para os casos com perfil de doença altamente ativa. Nesse formato, o tratamento de primeira linha é iniciado com imunossuppressores de alta eficácia, por exemplo, natalizumabe, mas associados a riscos de eventos adversos mais graves a longo prazo (Pardo; Jones, 2017; Ontaneda *et al.*, 2019).

Em geral, quanto mais eficaz o MMD, maior o risco de desenvolvimento de efeitos adversos associados ao seu uso (McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021). As reações adversas observadas durante a farmacoterapia convencional para tratamento da EM variam desde reações no local da injeção, mialgias, infecções e anormalidades laboratoriais, até eventos mais graves, como bloqueios cardíacos e leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma doença viral que pode levar à morte se não diagnosticada precocemente (Filippi *et al.*, 2018; Apóstolos *et al.*, 2022). Por isso, é importante realizar avaliação individualizada da relação risco-benefício de cada terapia e monitorar periodicamente a segurança e efetividade do tratamento (Montalban *et al.*, 2018; Apóstolos *et al.*, 2022).

Em relação à efetividade das terapias farmacológicas para EM, há uma variedade de medidas utilizadas para avaliar a resposta terapêutica dos pacientes, tanto em ensaios clínicos quanto na prática clínica (Tur *et al.*, 2018; Lucchetta *et al.*, 2020; Brasil, 2024). Dentre as mais comumente empregadas estão as avaliações da taxa anual de surto, alterações no escore EDSS que demonstram progressão da incapacidade funcional e atividade radiológica na imagem de RM (Giovannoni *et al.*, 2016; Uitdehaag, 2018; Inojosa; Schriefer; Ziemssen, 2020; Lucchetta *et al.*, 2020). Os resultados desses parâmetros são relacionados a diferentes processos fisiopatológicos da doença. Enquanto a taxa anual de surto avalia atividade inflamatória e as alterações no EDSS demonstram o acúmulo da incapacidade funcional decorrente de processos neurodegenerativos, a neuroimagem é capaz de demonstrar ambos processos (Uitdehaag, 2018).

Com os avanços no desenvolvimento dos tratamentos farmacológicos para EM, medidas compostas como o conceito “nenhuma evidência de atividade de doença” ou NEDA (do inglês, *No Evidence of Disease Activity*) surgiram como nova meta terapêutica (Pandit, 2019). Descrita pela primeira vez em 2014, essa medida combina três resultados relacionados a atividade da doença: avaliação de surtos, progressão da incapacidade e atividade radiológica (Rudick *et al.*,

2014). Deste modo, a tríade (i) ausência de surtos clínicos, (ii) ausência de progressão da incapacidade e (iii) ausência de lesões realçadas por gadolínio e/ou lesões hiperintensas novas ou aumentadas, foi nomeada NEDA-3 (Giovannoni *et al.*, 2015).

Posteriormente, o parâmetro radiológico perda de volume cerebral, como medida da atrofia, integrou o conceito NEDA para fornecer uma avaliação mais abrangente do declínio cognitivo, atividade e progressão da doença a longo prazo. Assim, com a inclusão deste quarto parâmetro, perda anual de volume cerebral total menor ou igual a 0,4%, foi introduzida a definição NEDA-4, que tem sido cada vez mais reconhecida como padrão ouro na avaliação dos MMD para EM (Kappos *et al.*, 2016; Rotstein *et al.*, 2022).

Frequentemente usada como desfecho em ensaios clínicos, a aplicação do NEDA-4 em estudos de mundo real é menos difundida devido aos desafios de incorporar a medida do volume cerebral (Bazzurri *et al.*, 2023). Estes incluem disponibilidade limitada da avaliação do volume cerebral em muitos centros clínicos, baixa reprodutibilidade dessa medição entre centros e métodos, e vulnerabilidade das alterações do volume cerebral decorrentes de fatores como estado de hidratação do paciente e uso de corticosteroides (Rotstein *et al.*, 2022). Vale ressaltar que consumo de álcool, tabagismo e comorbidades como o diabetes também influenciam o volume cerebral (Rocca *et al.*, 2017; Andorra *et al.*, 2018).

À medida que outras pesquisas foram desenvolvidas, a incorporação novos biomarcadores de imagem, de líquido cefalorraquidiano ou sérico, como a quantificação de neurofilamentos de cadeia leve, passaram a integrar o conceito NEDA (Pandit, 2019; Inojosa; Schriefer; Ziemssen, 2020). Embora o uso combinados desses biomarcadores para definir a ausência de atividade da doença seja frequente em ensaios clínicos de EM, ainda são pouco acessíveis para implementação na prática clínica (Newsome *et al.*, 2023).

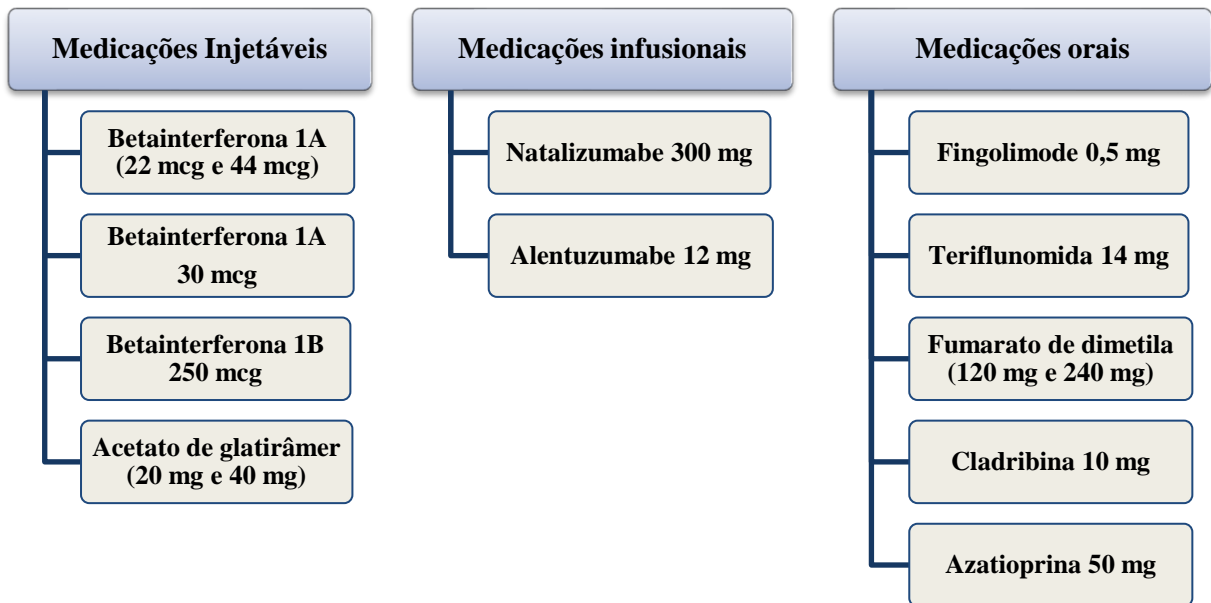
2.6.TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA INCORPORADAS AO SUS

No cenário brasileiro, vários MMDs para tratamento de pacientes com EM são disponibilizados na rede pública de saúde, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Brasil, 2024), e também na rede privada por regulamentação da Agência Nacional da Saúde. Ainda, as necessidades não atendidas podem ser requisitadas ao Estado por meio de processo judicial.

No âmbito do SUS, a terapia farmacológica para EM é parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (Brasil, 2013). Dentro deste escopo, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, é a estratégia que garante o acesso e assegura a integralidade do tratamento medicamentoso em atendimento ambulatorial para doenças consideradas de alto custo, como a EM (Brasil, 2009). Estima-se que o CEAF atenda mais de 70,0% da população com EM em tratamento com MMD no país (Julian *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2020).

A Figura 2 resume as terapias modificadoras da doença para EM incorporadas à política pública do SUS, através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde e a dispensação é realizada pelas farmácias do CEAF espalhadas por todo o Brasil (Brasil, 2010; Ferreira *et al.*, 2020; Brasil, 2024).

Figura 2 - Medicamentos modificadores da doença incorporados ao SUS para tratamento de esclerose múltipla.



Fonte: Brasil (2024).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM, desenvolvido pelo Ministério da Saúde desde 2001, normatiza a utilização das terapias modificadoras da doença incorporadas ao SUS. Nele, estão definidos os critérios de diagnóstico e algoritmo de tratamento da EM no Brasil, além de parâmetros clínicos e laboratoriais para monitoramento do efeito dos tratamentos preconizados. Ainda, recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços

especializados para avaliação diagnóstica e acompanhamento do tratamento por médico neurologista (Brasil, 2024). No estado de Mato Grosso do Sul, o ambulatório de neurologia pertencente ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) é o principal centro especializado vinculado ao SUS para atendimento de pacientes com EM, que também dispõe de programa de assistência farmacêutica (Ferreira *et al.*, 2020).

As atualizações desse documento, elaboradas pela CONITEC e fundamentadas em evidências científicas, permitem inclusão de novas opções terapêuticas licenciadas para uso no país, alterações nas linhas de tratamento e nos critérios para diagnóstico da doença (Brasil, 2001). Conforme o protocolo vigente, nominada sob a Portaria Conjunta Nº 8, de 12 de setembro de 2024, o tratamento modificador de doença é direcionado apenas aos pacientes diagnosticados com as formas EMRR e EMSP.

As opções farmacológicas preconizadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM estão classificadas em primeira, segunda e terceira linha terapêutica, conforme sua eficácia clínica e perfil de segurança. A indicação farmacoterapêutica para cada paciente deve seguir as linhas de tratamento estabelecidas, pautando-se na intensidade de atividade da doença (Brasil, 2024). Para qualquer uma das farmacoterapias preconizadas, a troca do medicamento é determinada pela falha do tratamento. Entende-se por falha no tratamento a ocorrência de intolerância ao medicamento, reações adversas não controláveis, falta de adesão ao tratamento ou falha terapêutica (Brasil, 2024). Esta última definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de, no mínimo, quatro novas lesões em T2 no período de um ano (Sormani *et al.*, 2013; Ingwersen; Aktas; Hartung, 2016).

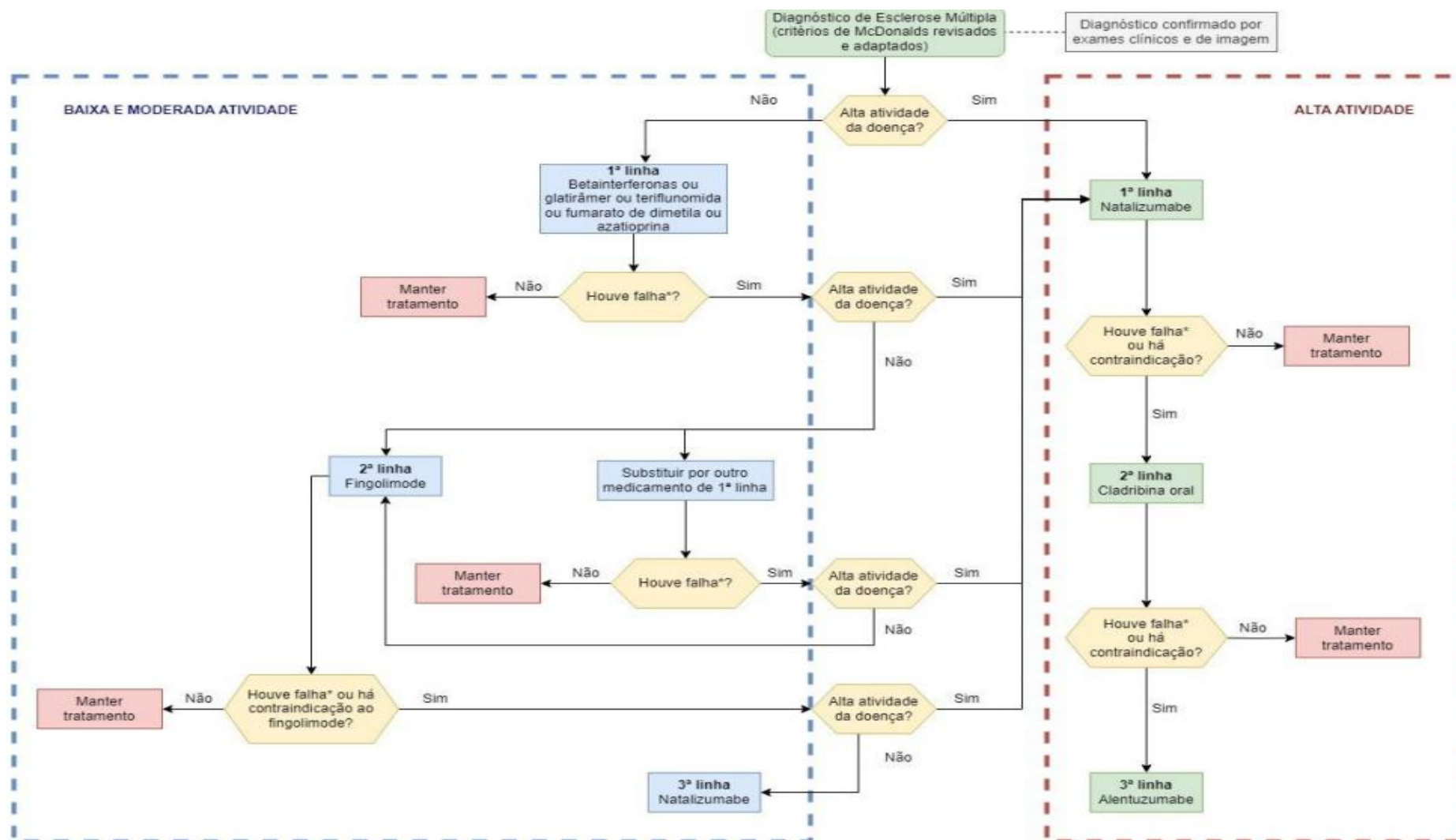
Assim, para pacientes com EM de baixa e moderada atividade, as opções de primeira escolha para início do tratamento são as betainterferonas (disponível nas formas recombinantes betainterferona 1A e betainterferona 1B), acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou azatioprina (1ª linha). A azatioprina 50 mg é uma opção menos eficaz, cujo uso é limitado as situações de baixa adesão às formas parenterais. É administrada via oral, 1-3 mg/kg de peso corporal ao dia (Brasil, 2024). Em caso de falha a qualquer um dos medicamentos de primeira escolha, o tratamento pode ser substituído por outro da mesma linha ou pelo fingolimode (2ª linha). Diante da falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode, pode-se utilizar o natalizumabe (3ª linha) (Brasil, 2024).

Para os casos de EM altamente ativa, o natalizumabe pode ser iniciado como primeira opção de tratamento, seja o paciente virgem de tratamento ou previamente tratado com outro MMD (1ª linha). Diante de falha ou contraindicação ao tratamento com natalizumabe, deve-se

iniciar o uso da cladribina oral (2ª linha), opção farmacológica recentemente preconizada nas diretrizes nacionais de tratamento. Diante de falha no tratamento ou contra indicação ao uso da cladribina oral, pode-se utilizar o alentuzumabe (3ª linha) (Brasil, 2024).

A Figura 3 resume o fluxograma de tratamento com MMDs para EM no SUS, conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM (Brasil, 2024). É importante pontuar que dentre os medicamentos orais incorporados no SUS, três estavam disponíveis para tratamento de esclerose múltipla quando o projeto começou (fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila). A cladribina foi incorporada em setembro de 2024 e não esteve disponível para dispensação na rede pública durante o período deste estudo, portanto, não foi incluída na análise.

Figura 3 - Fluxograma de tratamento para esclerose múltipla no SUS.



Fonte: Brasil (2024). * Falha definida como: Falha terapêutica (definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de, no mínimo, quatro novas lesões em T2 no período de 12 meses); intolerância ao medicamento; reações adversas não controláveis; falta de adesão ao tratamento.

2.6.1. Medicamentos orais modificadores da doença disponíveis no SUS

Segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, até 2015, betainterferonas, acetato de glatirâmer e natalizumabe eram as únicas terapias modificadoras da doença disponíveis para o tratamento de pacientes com EM no Brasil (Brasil, 2018). A forma de administração injetável e frequente desses medicamentos, somado a eventos adversos como reações no local de aplicação, dores de cabeça e sintomas gripais, contribuíam para baixa adesão ao tratamento e descontinuação da farmacoterapia (Mäurer *et al.*, 2019; Casanova; Quintanilla-Bordás; Gascón, 2022).

Neste sentido, os medicamentos orais fingolimode, fumarato de dimetila e teriflunomida, trouxeram maior comodidade posológica aos pacientes, principalmente em relação à facilidade de administração e armazenamento, bem como ausência de reações cutâneas relacionados à aplicação das terapias injetáveis (Kim *et al.*, 2015; Holstiege *et al.*, 2022).

O fingolimode, primeiro medicamento via oral para controle da EM recidivante aprovada no mundo em 2010, foi incorporado ao SUS em 2014. Sua disponibilização pelo sistema de saúde ocorreu em 2015, inicialmente como opção terapêutica de quarta linha de tratamento e, posteriormente, para uso como terapia de segunda escolha. É administrado em cápsulas de 0,5 mg ingeridas uma vez ao dia (Brasil, 2014b; Novartis Biociências Ltda., 2015; Brasil, 2018).

Trata-se de um pró-fármaco que é metabolizado *in vivo* pela enzima esfingosinaquinase no metabólito ativo fingolimode-fosfato, análogo estrutural sintético da esfingosina 1-fosfato. Atua como modulador não seletivo do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR) envolvido na modulação imunológica e diretamente na supressão das respostas imunes inatas das células T (Pérez-Jeldres; Alvarez-Lobos; Rivera-Nieves, 2021). A ligação do composto ao S1PR leva à internalização do receptor, o que bloqueia a migração dos linfócitos T dos gânglios linfáticos para o SNC (Kappos *et al.*, 2010; Calabresi *et al.*, 2014). Em razão disso, há redução de 20,0 a 70,0% nos linfócitos circulantes, o que reduz a frequência e gravidade dos surtos de EM. (Soliven; Miron; Chun, 2011).

Outro mecanismo exercido resulta na regulação da migração de células B e menor produção de citocinas pró-inflamatórias, devido aos S1PR expressos nos astrócitos (Cohen;

Chun, 2011). Dessa forma, o fingolimode reduz a atividade inflamatória e as respostas autoimunes específicas da mielina (Calabresi *et al.*, 2014; Cohen *et al.*, 2010; Kappos *et al.*, 2010).

O início da terapêutica com fingolimode requer atenção especial para a primeira dose, pois ao afetar os S1PR presentes nos miócitos atriais, há possibilidade de eventos adversos cardiovasculares, como bradicardia (1,0 a 3,0%) e bloqueio atrioventricular (<1,0%) nas seis horas iniciais após ingestão deste medicamento (Camm *et al.*, 2014).

Outros potenciais efeitos adversos relacionados ao fingolimode durante os ensaios clínicos incluíram infecções do trato respiratório e urinário, cefaleia, diarreia, hipertensão, elevação de enzimas hepáticas, câncer de pele e edema macular (Cohen *et al.*, 2010; Kappos *et al.*, 2010; Calabresi *et al.*, 2014). Desta forma, sugere-se que durante o tratamento com fingolimode os pacientes sejam monitorados laboratorialmente com exames de hemograma, transaminases hepáticas e bilirrubinas, sorologias para herpes, sarampo e rubéola, bem como avaliação oftalmológica e dermatológica para neoplasias de pele, principalmente carcinoma basocelular (Apóstolos *et al.*, 2022).

A teriflunomida e o fumarato de dimetila foram incorporados ao SUS em 2017 e disponibilizados para distribuição em 2018 e 2019, respectivamente (Brasil, 2017a, Brasil, 2017b). Atualmente, ambos compõem primeira linha de tratamento para EM recidivante (Brasil, 2024), apesar do fumarato de dimetila ter sido inicialmente classificado como opção terapêutica após falha de alguns medicamentos de primeira linha (Brasil, 2018).

A teriflunomida é um imunomodulador administrado em comprimidos de 14 mg, uma vez por dia (Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2018). Apresenta efeito citostático sobre a proliferação de linfócitos T e B ativos, limitando seu envolvimento nos processos inflamatórios atribuídos a patogênese da EM. Esse efeito terapêutico ocorre devido a inibição da enzima diidroorotato desidrogenase, envolvida na síntese de pirimidina e replicação de DNA de células altamente proliferativas (O'Connor *et al.*, 2011; Confavreux *et al.*, 2014).

Os efeitos adversos mais frequentes durante os estudos com teriflunomida foram cefaleia, náusea, diarreia, afilamento capilar, exantema, acne e aumento transitório de enzimas hepáticas, com potencial risco de hepatotoxicidade (O'Connor *et al.*, 2011; Confavreux *et al.*, 2014). Por isso, recomenda-se monitoramento quinzenal da função hepática nos primeiros seis meses de tratamento com este fármaco (Apóstolos *et al.*, 2022). Além disso, devido à teratogenicidade em estudos com animais, seu uso não é recomendado em mulheres com idade

reprodutiva ou homens que desejam conceber. Para os casos de reação adversa grave ou gravidez acidental, recomenda-se acelerar a eliminação da teriflunomida com colestiramina ou carvão ativado, uma vez que a sua eliminação natural leva em média oito meses ou mais (O'Connor *et al.*, 2011; Confavreux *et al.*, 2014).

O fumarato de dimetila é um imunomodulador cujo mecanismo de ação na EM não é totalmente compreendido (Biogen Idec Inc, 2015). Acredita-se que o efeito terapêutico desse medicamento seja mediado pela ativação do fator nuclear eritroide-2 da via de resposta antioxidante, cuja modulação farmacológica promove a produção de moléculas com ação antioxidante capaz de neutralizar as toxinas produzidas pelos macrófagos e micróglia, que lesam a bainha de mielina. Outra ação importante demonstrada foi que o uso do medicamento levou a regulação negativa da liberação de citocinas pró-inflamatórias mediadas por Th1 e Th17, e induziu a produção anti-inflamatória (Th2), com diminuição do número total de células T circulantes em aproximadamente 30% durante o primeiro ano de tratamento (Fox *et al.*, 2012; Gold *et al.*, 2012). As capsulas de fumarato de dimetila são administradas via oral, inicialmente na dose de 120 mg duas vezes ao dia por sete dias, seguida pela dose contínua de 240 mg duas vezes ao dia (Biogen Idec Inc, 2015).

Os efeitos adversos mais comumente relatados durante os estudos com fumarato de dimetila incluem rubor e problemas gastrointestinais (náusea, diarreia e vômito), que são piores nas primeiras semanas de tratamento (Fox *et al.*, 2012; Gold *et al.*, 2012). Ainda, podem ocorrer distúrbios renais (proteinúria ou hematúria), hepáticos (aumento das transaminases séricas e elevação dos níveis totais de bilirrubina), linfopenia e, mais raramente, infecções graves como a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Em razão disso, recomenda-se realizar monitoramento laboratorial da função renal, hepática e hemograma dos pacientes antes e durante o tratamento com fumarato de dimetila (Biogen Idec Inc, 2015; Gold *et al.*, 2020; Jordan *et al.*, 2022). Assim como nas demais terapias, se faz necessário reavaliações clínicas periódicas dos pacientes em tratamento, considerando as taxas de surto, progressão da incapacidade (EDSS), resultados de ressonância magnética e relatos de eventos adversos (Apóstolos *et al.*, 2022).

Apesar desses medicamentos serem considerados seguros e eficazes em ensaios clínicos controlados, no contexto de vida real o risco-benefício pode variar entre os pacientes (Calabresi *et al.*, 2014; Gold *et al.*, 2012; O'Connor *et al.*, 2011). À vista disso, a produção de evidências

do mundo real permite informar estratégias de tratamento na prática clínica e melhorar os cuidados em condições de saúde como na EM (Aboseif *et al.*, 2024).

É crescente a aplicação dessas evidências pelos sistemas de saúde em todo mundo, em especial pelas companhias farmacêuticas, que já costuma incluir esse tipo de informação na documentação submetida à avaliação das agências regulatórias (Brown *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2020). Em contraste com coortes criteriosamente selecionadas de ensaios clínicos, estudos observacionais que utilizam dados de vida real incluem populações de pacientes heterogêneas e mais inclusivas, com variabilidade de acesso e adesão ao tratamento, o que permite compreender o desempenho de uma tecnologia de saúde no contexto em que foi inserida (Giovannoni *et al.*, 2016; Trojano *et al.*, 2017; Klonoff, 2020; Inojosa *et al.*, 2022).

No que tange a terapêutica para EM, muitos dos MMDs disponíveis são relativamente novos e, portanto, é essencial monitorar continuamente os riscos relacionados ao tratamento, identificar possíveis eventos adversos raros, bem como avaliar a resposta terapêutica de longo prazo e fornecer informações sobre a persistência dos pacientes na terapia (Giovannoni *et al.*, 2016; Inojosa; Schriefer; Ziemssen, 2020). Assim, em combinação com resultados de ensaios clínicos randomizados, dados de vida real a respeito da farmacoterapia para EM contribuem para apoiar estratégias de manejo da doença, além de colaborar para entender melhor a jornada do paciente no sistema de saúde (Cohen *et al.*, 2020; Klonoff, 2020; Hillert *et al.*, 2021).

2.7.ADESÃO E SATISFAÇÃO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO MODIFICADOR DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A adesão ao tratamento farmacológico prescrito na doença crônica é fator crítico para uma resposta terapêutica bem sucedida e essencial para melhor prognóstico dos casos (Sánchez Martínez *et al.*, 2020). Segundo a Organização Mundial da Saúde, adesão se refere ao comportamento do indivíduo, seja em relação à utilização de medicamentos ou ao seguimento de medidas não farmacológicas, que coincide com as recomendações acordadas com o profissional de saúde (WHO, 2003). No contexto do tratamento medicamentoso, a adesão corresponde a utilização, em pelo menos 80,0%, do total dos medicamentos prescritos,

observando aspectos relacionados a horários, dose e duração do tratamento (Cramer *et al.*, 2008; Reynolds *et al.*, 2010).

Entre os pacientes utilizando MMD para EM, estima-se que 41,0 a 88,0% não seguem o regime terapêutico conforme prescrito, com grande parte das interrupções de tratamento ocorrendo nos primeiros dois anos da terapia (Menzin *et al.*, 2013; Haase; Kullmann; Ziemssen, 2016; Nicholas *et al.*, 2020). Diversos fatores podem influenciar a adesão e persistência à farmacoterapia para EM, e estes podem variar ao longo da doença. Entre as causas comumente relacionadas ao comportamento de não adesão estão os longos períodos de remissão em que o paciente pensa que está curado, esquecimento do uso do medicamento, complexidade do esquema terapêutico prescrito, que inclui o número de doses ingeridas diariamente, horários das doses e forma de armazenamento, e presença de eventos adversos intoleráveis, os quais afetam a satisfação do paciente em relação ao tratamento prescrito (Klotz *et al.*, 2019; Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022).

Em condições como a EM, o comportamento de baixa adesão à terapia medicamentosa é associado a surtos frequentes, o que pode promover danos irreversíveis ao paciente devido à progressão da doença (Nicholas *et al.*, 2020; Al-Roughani *et al.*, 2023). Enfatizar esses aspectos e monitorar o comportamento de adesão terapêutica são essenciais no atendimento ao paciente com EM (Nicholas *et al.*, 2020).

Existem diferentes métodos que permitem aos profissionais de saúde acompanhar e avaliar o comportamento do paciente em relação a adesão ao tratamento farmacológico proposto, os quais podem ser adotadas de modo isolado ou associadas (Oigman, 2006). No entanto, os métodos indiretos de verificação, incluindo o monitoramento da razão de posse de medicamentos (RPM) (do inglês, *medication possession ratio*) e a aplicação de questionário de adesão, são os mais comumente empregados devido à comodidade, facilidade de aplicação e viabilidade econômica (Morisky; Green; Levine, 1986; Kozma *et al.*, 2013; Dabés; Almeida; Acurcio, 2015; Lima-Dellamora *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2020). Todavia, ao utilizar-se a verificação indireta, há que se considerar a não comprovação da ingestão do medicamento pelo paciente e superestimação de adesão (Oigman, 2006).

A RPM é uma medida estimada com base em registros administrativos de dispensação e amplamente aceita como uma medida de adesão porque é capaz de indicar lacunas no cumprimento da terapia (Lima-Dellamora *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2020). Sua aplicação é apropriada para condições de saúde onde o paciente permanece em terapia de longo prazo

(Kozma *et al.*, 2013; Dabés; Almeida; Acurcio, 2015; Lima-Dellamora *et al.*, 2017). Enquanto o Teste de Morisky-Green, questionário amplamente adotado para avaliação de adesão, é capaz de identificar atitudes e comportamentos dos indivíduos frente à ingestão de medicamentos (Morisky; Green; Levine, 1986; Sánchez Martínez *et al.*, 2020). Os resultados dessas avaliações podem ser úteis na diferenciação entre baixa adesão e não resposta ao tratamento. Além disso, permitem subsidiar tomada de decisões relacionadas a farmacoterapia e intervenções para melhorar o comportamento relacionado à adesão em pacientes com necessidade de terapia de longo prazo e, conseqüentemente, os benefícios do tratamento (Al-Roughani *et al.*, 2023).

A satisfação dos pacientes é considerada preditor de adesão ao tratamento, visto que pacientes satisfeitos têm maior probabilidade de aderir ao regime terapêutico e participar ativamente do manejo de sua condição de saúde (Atkinson *et al.*, 2005; Khedr *et al.*, 2024). A satisfação com o tratamento medicamentoso pode ser definida como a percepção do paciente sobre o processo de utilizar o medicamento e os resultados associados ao seu uso (Tur *et al.*, 2018).

As informações obtidas na perspectiva do paciente permitem identificar suas preferências e a influência da farmacoterapia em seu dia-a-dia (Trojano *et al.*, 2017). Nesse contexto, um instrumento validado e mundialmente utilizado para avaliar o nível de satisfação em relação ao tratamento medicamentoso de diferentes doenças crônicas é o *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – TSQM[®] Version II* [Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso – versão II] (Atkinson *et al.*, 2005; Tur *et al.*, 2018). A aplicação regular deste instrumento pode ajudar a monitorar o risco de baixa adesão devido a componentes insatisfatórios de sua medicação e fornecer informações para apoiar decisões de manejo da EM (Haase; Kullmann; Ziemssen, 2016; Liberato *et al.*, 2016; Cohen *et al.*, 2020).

Estudos prévios que utilizaram o TSQM[®] para avaliar a satisfação dos pacientes em relação às diferentes estratégias farmacológicas prescritas para EM, evidenciaram que os medicamentos orais foram associados à maior satisfação em termos de eficácia, efeitos colaterais e/ou conveniência do tratamento, comparativamente as terapias injetáveis tradicionais (Sánchez Martínez *et al.*, 2020; Alonso *et al.*, 2022). No Brasil, devido à disponibilidade relativamente recente de medicamentos orais para EM, há escassez de estudos relacionados à satisfação com o tratamento. Logo, torna-se importante fornecer dados sobre a satisfação dos pacientes em tratamento com fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila (Spessotto *et al.*, 2016; Sánchez Martínez *et al.*, 2020; Alonso *et al.*, 2022).

3.OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GERAL

Analisar a efetividade e segurança dos medicamentos orais modificadores da doença disponíveis no SUS para tratamento de esclerose múltipla no contexto de vida real.

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Descrever as características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes;
- b. Verificar a efetividade dos medicamentos orais modificadores da doença em relação aos parâmetros clínicos e radiológicos de controle da EM;
- c. Verificar a adesão dos pacientes em relação ao tratamento com medicamentos orais modificadores da doença;
- d. Avaliar a satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com medicamentos orais modificadores da doença.
- e. Descrever as reações adversas reportadas durante o tratamento com medicamentos orais modificadores da doença;
- f. Analisar as descontinuações de tratamento com medicamentos orais modificadores da doença;

4.MÉTODOS

Este estudo é resultado do projeto de pesquisa “Epidemiologia e terapia oral modificadora da esclerose múltipla” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS em 29 de abril de 2021, por meio do parecer nº 4.679.262, CAAE: 45440721.8.0000.0021 (Anexo B) e publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, sob nº RBR-9x6yxbv, em 29 de dezembro de 2021. Todos os participantes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Apêndice A). O estudo foi conduzido segundo estabelecido na Resolução nº. 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

4.1.DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é observacional, prospectivo e longitudinal, e incluiu pacientes com esclerose múltipla em tratamento com teriflunomida 14 mg, fumarato de dimetila 240 mg ou fingolimode 0,5 mg, seguida por 24 meses.

4.2.LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido na Farmácia Escola Profa. Ana Maria Cervantes Baraza da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e no ambulatório de neurologia do HUMAP, localizados no município de Campo Grande/MS, no período de junho de 2021 a outubro de 2024.

Em Mato Grosso do Sul, o ambulatório de neurologia do HUMAP e a Farmácia Escola da UFMS são referência no cuidado aos portadores de EM. Esta é responsável pelo acompanhamento farmacoterapêutico e dispensação dos medicamentos para tratamento da

doença no SUS, e atende em média 200 pacientes por mês. Enquanto o ambulatório de neurologia atende aproximadamente 78,0% dos pacientes assistidos pelo CEAF no Estado.

4.3.POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída de pacientes com diagnóstico de EM, classificação G-35, conforme 10ª edição do Código Internacional de Doenças, em tratamento com teriflunomida 14 mg, fumarato de dimetila 240 mg ou fingolimode 0,5 mg disponibilizados no SUS por meio do CEAF em Mato Grosso do Sul.

Os critérios de inclusão foram:

- ✓ Idade igual ou superior a 18 anos;
- ✓ Ser acompanhado no ambulatório de neurologia do HUMAP ou cadastrado no polo de dispensação da FE/UFMS;
- ✓ Concordar em participar da pesquisa e assinar o TCLE (Apêndice A).

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Tempo de tratamento com teriflunomida 14 mg, fumarato de dimetila 240 mg ou fingolimode 0,5 mg inferior há três meses;
- ✓ Gravidez e amamentação;
- ✓ Estar em reavaliação do diagnóstico de EM

4.4.PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS

Os pacientes com EM foram informados sobre o projeto de pesquisa durante o atendimento na Farmácia Escola da UFMS ou enquanto aguardavam consulta clínica regular no ambulatório de neurologia do HUMAP. Estes foram esclarecidos sobre o sigilo das informações pessoais e o direito de desistir da participação a qualquer momento, sem que

houvesse prejuízo de seu atendimento. Após apresentação verbal da pesquisa a ser realizada, o paciente foi convidado a ler e assinar o TCLE. Aqueles que aceitaram, documentaram sua decisão mediante assinatura do TCLE, em que deu sua anuência para uso dos dados coletados em publicações científicas. Uma via do TCLE assinado pelo participante e pela pesquisadora responsável ficou com o participante, e a outra via, com a pesquisadora responsável.

Deste modo, os pacientes foram sequencialmente incluídos durante o período de junho de 2021 a outubro de 2022, conforme critérios de elegibilidade.

Os dados foram coletados conforme formulário elaborado especificamente para esta pesquisa e preenchido pelo pesquisador executor do projeto (Apêndice B). Por meio de entrevista e consulta as informações constantes em prontuários médicos disponíveis no HUMAP, processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF e Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX), foram coletados dados para caracterização sociodemográfica, clínica e farmacoterapêutica de cada paciente, além de informações para verificação da efetividade, adesão, segurança, descontinuação e satisfação com o tratamento farmacológico em uso para EM.

A coleta de dados iniciou-se em junho de 2021 e finalizou em outubro de 2024, sendo realizada no momento da inclusão e, posteriormente, em intervalos de seis meses por dois anos (6°, 12°, 18° e 24° mês). Este intervalo foi adotado a fim de minimizar viés de informação e garantir melhor qualidade dos dados. Além disso, rotineiramente, o monitoramento clínico e laboratorial para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes com EM e renovação do tratamento prescrito acontece a cada seis meses.

As atividades realizadas nos dias de coleta de dados estão sumarizadas na Figura 4.

Figura 4 - Atividades realizadas nos dias de coleta de dados dos pacientes em estudo.

	Inclusão	6º mês	12º mês	18º mês	24º mês
Entrevista	Dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos	X			
	Relato de reações adversas	X	X	X	X
	Aplicação do Teste de Morisk-Green	X	X	X	X
	Aplicação do TSQM [®] versão II	X	X	X	X
Consulta de documentos-fonte	História clínica e farmacoterapêutica para EM	X			
	Pontuação EDSS	X	X	X	X
	Número de surtos		X	X	X
	RM do neuroeixo			X	X
	Histórico de dispensação		X	X	X
	Exames laboratoriais	X	X	X	X
	Registro de reações adversas	X	X	X	X
	Descontinuação da farmacoterapia		X	X	X

Documentos-fonte= prontuários médicos, processos administrativos de solicitação de medicamentos e SISMEDEX. RM do neuroeixo= ressonância magnética do encéfalo/medula espinhal. EDSS= Escala Expandida de Estado de Incapacidade. TSQM[®]= *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*[®].

As entrevistas foram realizadas individualmente, em ambiente privativo na FE/UFMS, conforme questionário semiestruturado elaborado para esta pesquisa (Apêndice B). Cada uma das questões foi lida pelo pesquisador e registrada conforme resposta do paciente. Todas as entrevistas foram conduzidas pelo próprio pesquisador nos dias em que o paciente compareceu à FE/UFMS para retirada mensal do medicamento ou após consulta médico no ambulatório de neurologia do HUMAP.

Os prontuários médicos disponíveis no HUMAP e os processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF de cada paciente foram consultados semestralmente para obter os dados referente a história clínica e farmacoterapêutica para EM, além de resultados de exames laboratoriais e de neuroimagem.

O SISMEDEX, acessado em www.sismedex.matogrossodosul.pr.gov.br foi utilizado para identificação do total de pacientes com EM cadastrados no CEAF, confirmação dos MMDs utilizados, tempo de permanência no tratamento farmacológico e histórico mensal de dispensação. O referido sistema se trata de uma base de dados de domínio regional, utilizado pela Coordenadoria Estadual de Assistência Farmacêutica Especializada para atendimento aos usuários e de acesso direto da FE/UFMS, mediante Acordo de Cooperação nº 45/2024, entre a Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul (SES/MS) e a UFMS.

4.5. ORGANIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE DADOS

Os dados foram agrupados de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado, uma vez que estes possuem eficácia clínica e perfil de segurança distintos, e compõem diferentes linhas de tratamento no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM (Brasil, 2024).

4.5.1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes

A identificação das características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes que utilizavam medicamentos orais modificadores da doença ocorreu durante entrevista realizadas no momento da inclusão, e consulta as informações constantes nos prontuários médicos e SISMEDEX, executada preferencialmente no mesmo dia.

4.5.2. Efetividade do tratamento farmacológico para EM

A verificação da efetividade foi realizada considerando o efeito terapêutico do medicamento sobre parâmetros clínicos e radiológicos que indicam atividade da doença. Para isto, foram considerados os seguintes desfechos:

- a. Taxa anual de surto: definida pelo número médio de surtos clínicos confirmados por paciente, ajustada pela duração anual do seguimento (Biernacki *et al.*, 2022; Brasil, 2024).
- b. Proporção de pacientes livres de surto: calculada pela razão entre o número de pacientes que não apresentaram surto clínico desde a inclusão no estudo e o número de pacientes acompanhados, durante o primeiro e segundo seguimento (Biernacki *et al.*, 2022; Brasil, 2024).

- c. Proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade: calculada pela razão entre o número de pacientes sem progressão da pontuação EDSS e o número de pacientes que realizaram esta avaliação clínica, durante o primeiro e segundo ano de seguimento (Biernacki *et al.*, 2022; Brasil, 2024).
- d. Proporção de pacientes livres de atividade radiológica da doença: obtida pela razão entre o número de pacientes cujos laudos de imagem de ressonância magnética do encéfalo e/ou medula espinhal evidenciaram estabilidade da doença e o número de pacientes que se submeteram ao exame, durante o primeiro e segundo ano de seguimento (Biernacki *et al.*, 2022; Brasil, 2024).
- e. Proporção de pacientes com NEDA-4: calculada pela razão entre o número de pacientes que alcançaram NEDA-4 em relação e o número de pacientes avaliáveis para este desfecho, durante o primeiro e segundo ano de seguimento (Pandit, 2019).

As definições adotadas para os componentes surto, progressão da incapacidade, atividade radiológica da doença em imagem de ressonância magnética e NEDA-4 seguiram a literatura publicada da seguinte forma:

- Surto: novos sintomas neurológicos ou agravamento de sintoma previamente estável, com duração de pelo menos 24 horas e não relacionados a infecção ou febre, separados por intervalo mínimo de 30 dias (Thompson *et al.*, 2018b; MSIF., 2020). O número de surtos da EM foi identificado com base nos registros médicos de saúde de cada paciente e considerando a prescrição de pulsoterapia com 1000 mg de metilprednisolona como um marcador de surto (Pavelek *et al.*, 2020). Não foram incluídos na análise surtos que ocorreram durante os três meses iniciais do tratamento farmacológico, uma vez que a resposta terapêutica deve ser avaliada após o efeito clínico completo ser alcançado (Freedman *et al.*, 2020). Para fins deste estudo, foram contabilizados somente os surtos documentados por médico neurologista, conferindo maior confiabilidade à coleta de dados e evitando a inclusão de pseudosurtos.
- Progressão da incapacidade: quando confirmado aumento de pelo menos 1,5 pontos se a pontuação EDSS fosse zero, de pelo menos 1,0 pontos se EDSS fosse de 1,0 a 5,0, e 0,5 pontos se EDSS $\geq 5,5$ em comparação a última avaliação

clínica, sustentada por pelo menos três meses (Ziemssen *et al.*, 2019; Biernacki *et al.*, 2022).

- Atividade radiológica da doença em imagem de ressonância magnética: demonstração de lesão com realce ao gadolínio em sequência T1 e/ou demonstração de aumento do número ou no volume de lesões hiperintensas em sequência T2 de imagem e/ou redução anual do volume cerebral $\geq 0,4\%$ (Kappos *et al.*, 2016; Hou *et al.*, 2021). A estabilidade radiológica da doença foi identificada pela ausência de alterações significativas desses três aspectos, comparativamente a estudo de imagem anterior, conforme descrito nos laudos de ressonância magnética.
- NEDA-4: medida composto que consiste na ausência de surtos clínicos, ausência de progressão da incapacidade, ausência de lesão com realce ao gadolínio em sequência T1, bem como ausência de aumento do número ou no volume de lesões hiperintensas em sequência T2, e perda anual de volume cerebral menor ou igual a 0,4%, ou seja, ausência de exacerbação do grau de atrofia cerebral (Pandit, 2019).

4.5.3. Adesão ao tratamento farmacológico para EM

A adesão ao tratamento medicamentoso foi avaliada de maneira indireta por meio da verificação da RPM e Teste de Morisky-Green, o qual foi inserido no formulário de coleta de dados e aplicado durante as entrevistas (Morisky; Green; Levine, 1986; Dabés; Almeida; Acurcio, 2015).

A RPM foi estimada através dos registros administrativos de dispensações, dividindo-se o número total de dias em que o paciente ficou em posse do medicamento pelo número total de dias do período de segmento (Dabés; Almeida; Acurcio, 2015; Setayeshgar *et al.*, 2019). Os pacientes que atingiram RPM de pelo menos 0,80 foram considerados aderentes ao tratamento farmacológico, enquanto aqueles com RPM inferior a 0,80 foram considerados não aderentes (Peterson *et al.*, 2007; Kozma *et al.*, 2013; Munsell *et al.*, 2016).

Os dias em posse do medicamento foram obtidos considerando as datas de dispensações e as quantidades de doses dispensadas mensalmente, conforme registrado no sistema (SISMEDEX) utilizado para atendimento dos usuários. De acordo com as doses preconizadas para uso, 30 capsulas de fingolimode 0,5 mg, 30 comprimidos de teriflunomida 14 mg e 60 capsulas de fumarato de dimetila 240 mg, fornecem 30 dias de posse do medicamento (Brasil, 2024). A data da primeira dispensação foi determinada com base no mês de entrada do participante no estudo.

O Teste de Morisky-Green consiste no inquérito de quatro perguntas com respostas dicotômicas em todas as questões, as quais avaliam fatores relacionados ao comportamento de adesão dos indivíduos frente a ingestão de medicamentos (Morisky; Green; Levine, 1986; Melo, 2005). Utilizando-se de forma padrão um período recordatório de 30 dias, os pacientes foram questionados durante as entrevistas de inclusão e seguimento quanto: 1 - Esquece de tomar o medicamento? 2- Descuida com os horários de tomar o medicamento? 3- Quando se encontra bem, deixa de tomar o medicamento? 4- Quando se sente mal, deixa de tomar o medicamento? Os pacientes foram classificados como aderentes ao tratamento farmacológico quando as respostas para todas as perguntas foram negativas e como não aderentes quando houve uma ou mais respostas afirmativas.

4.5.4.Satisfação com o tratamento farmacológico para EM

Para avaliar a satisfação dos pacientes em relação ao tratamento farmacológico oral para EM foi utilizada a versão brasileira do instrumento *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* - TSQM[®] versão II [Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso], validado em diversas doenças crônicas, incluindo a EM (Atkinson *et al.*, 2005). Destaca-se que os direitos autorais do referido instrumento pertencem a IQVIA and Pfizer Inc., cuja licença para uso, sob nº 2751348 de 24 de maio de 2021, foi obtida junto ao proprietário.

Este questionário consiste em 11 perguntas que avaliam quatro domínios-chave da satisfação em relação ao tratamento medicamentoso: efetividade, efeitos colaterais, conveniência e satisfação global. As respostas dos itens do TSQM[®] versão II são mensuradas

em uma escala Likert de cinco pontos (1 = extremamente insatisfeito a 5 = nada insatisfeito) e sete pontos (1 = extremamente insatisfeito a 7 = extremamente satisfeito). As pontuações de cada domínio são transformadas em escores (calculados como recomendado pelos autores do instrumento) que variam de 0 a 100, cujos valores mais altos indicam maior satisfação (Atkinson *et al.*, 2005). Para fins de análise, 10 itens são computados – um item (item 3), dicotômico, é utilizado apenas como filtro para a continuidade das respostas no domínio efeito colateral e, portanto, não é incluído na análise.

Este instrumento foi aplicado como parte da entrevista para facilitar a compreensão das perguntas pelos pacientes. Assim, cada uma das questões foi lida pelo pesquisador e registrada conforme resposta do paciente. Dessa forma, avaliou-se o nível de satisfação no momento da inclusão na pesquisa e a cada seis meses de seguimento.

4.5.5. Segurança do tratamento farmacológico para EM

A avaliação da segurança do tratamento com medicamento oral modificador da doença para EM consistiu na identificação de quaisquer reações adversas relatadas pelo paciente ou documentadas em seus registros médicos de saúde durante todo o seguimento, mas sem uma relação causal necessária com o medicamento.

A Organização Mundial da Saúde define reação adversa medicamentosa como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre ao fazer uso de um medicamento em doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002). Seguindo essa definição, a cada entrevista os pacientes foram questionados quanto ao surgimento de sinal ou sintoma indesejável durante tratamento farmacológico oral para EM. Para facilitar o rastreamento, foi utilizado um questionário semiestruturado com as principais reações adversas informadas em bula da teriflunomida, fumarato de dimetila e fingolimode (Biogen Idec Inc, 2015; Novartis Biociências Ltda., 2015; Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2018). Deste modo, queixas generalizadas, anormalidades dos parâmetros laboratoriais hematológicos e hepáticos, infecções, distúrbios gastrointestinais, cutâneos, cardiovasculares, neurológicos e visuais representaram os eventos de principal interesse (Brasil, 2019b).

A identificação de anormalidades laboratoriais dos parâmetros hepáticos durante o tratamento com fingolimode, teriflunomida ou fumarato de dimetila incluiu valor sérico de fosfatase alcalina (FA) 2,5 vezes acima do limite superior de normalidade (LSN), bilirrubina total (BT) 1,5 vezes acima do LSN, gama glutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) três vezes acima do LSN, conforme preconizado nas diretrizes terapêuticas da esclerose múltipla (Brasil, 2015, Brasil, 2024).

Com relação aos parâmetros hematológicos, os pacientes foram monitorados quanto à leucopenia e linfopenia indicadas no exame de hemograma. A primeira, identificada pela contagem de leucócitos totais abaixo de três mil células/mm³ para qualquer um dos tratamentos. A segunda, identificada pelo número absoluto de linfócitos inferior a 500 células/mm³ para tratamento com fumarato de dimetila ou teriflunomida (Fischer *et al.*, 2021). No caso do fingolimode, embora seja descrito como clinicamente relevante a contagem de linfócitos circulantes abaixo de 200 células/mm³ (Fischer *et al.*, 2021) na prática médica deste centro especializado realiza-se manejo da linfopenia quando o número absoluto de linfócitos circulantes atinge valor inferior a 320 células/mm³. Em vista disso, adotou-se este valor para identificação de linfopenia durante o tratamento com fingolimode.

4.5.6.Descontinuação do tratamento farmacológico para EM

A descontinuação foi expressa pela proporção de pacientes que durante os 24 meses de seguimento mudaram para outro MMD ou interromperam por mais de 90 dias consecutivos o tratamento farmacológico oral prescrito, conforme registro de dispensação do medicamento no sistema (SISMEDEX) (Evans *et al.*, 2012). As razões para a descontinuação foram identificadas e o tempo de duração do tratamento foi estimado com base nas datas da primeira e última dispensação de cada medicamento. Nos casos em que o tratamento farmacológico foi descontinuado e reiniciado em várias ocasiões durante o período do estudo, a data do primeiro episódio foi mantida como referência (Setayeshgar *et al.*, 2019).

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados e as análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*, versão 22.0 para *Windows*) e PRISM (*GraphPad Software*, versão 5.01 para *Windows*).

Realizou-se análise estatística descritiva das variáveis consideradas no estudo segundo grupos de tratamento. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa, e comparadas por meio do teste de *Likelihood Ratio* e teste exato de Fisher, conforme apropriado. A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada por meio dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Aquelas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC 95%), enquanto os dados com distribuição não normal foram apresentados como mediana e intervalos interquartílicos (Percentil 25/ Percentil 75). Para os resultados de taxa anual de surto, RPM e domínios relacionados a satisfação com o tratamento medicamentoso, optou-se por apresentar as variáveis contínuas sem distribuição normal com uso de média \pm DP, a fim de viabilizar a comparação com outros estudos.

Comparações entre os grupos de tratamento foram conduzidas por meio do teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA um fator seguidos pelo teste de múltiplas comparações de Dunns ou teste de Tukey, se necessário. Para comparação de grupos relacionados foram usados teste de Wilcoxon ou teste Friedman e a seguir o teste de múltiplas comparações de Dunns, se necessário. Adotou-se como nível de significância $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) para todos os testes estatísticos realizados.

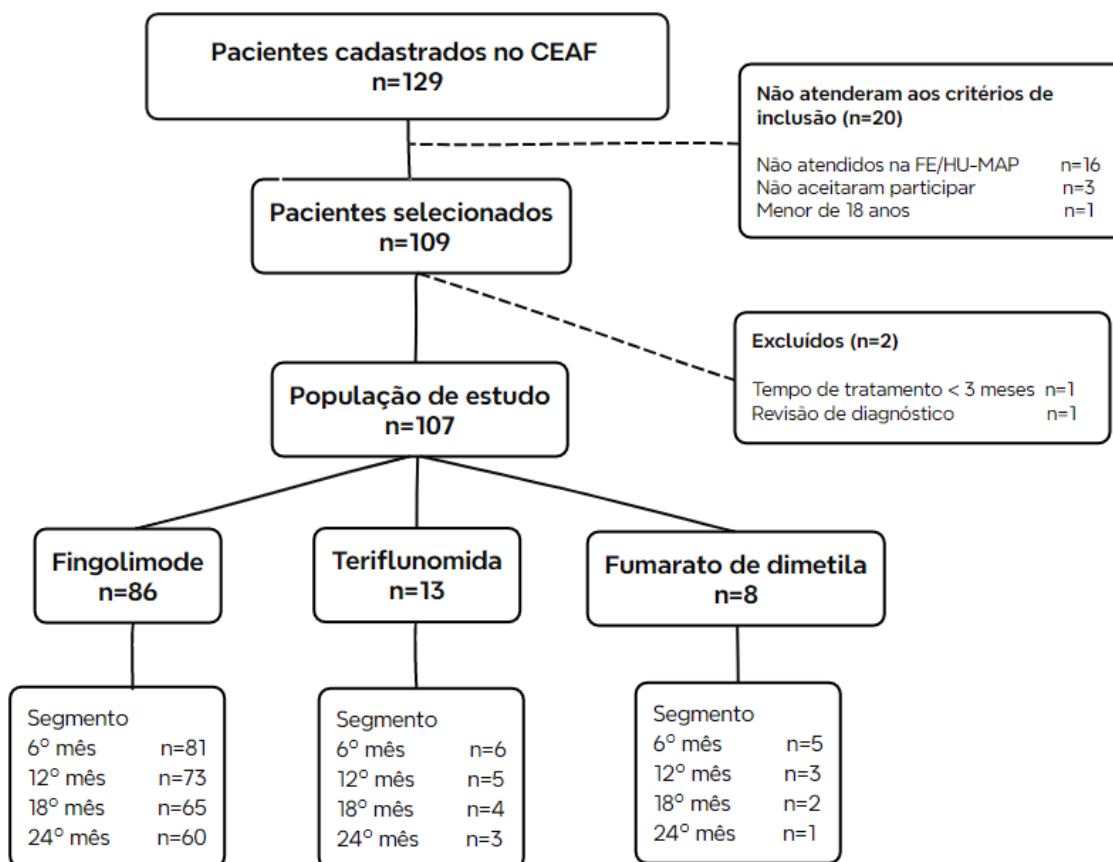
5.RESULTADOS

No período de recrutamento, junho de 2021 a outubro de 2022, identificou-se total de 129 pacientes com EM utilizando medicamentos orais modificadores da doença por meio do CEAF no Estado, conforme dados do SISMEDEX.

De acordo com os critérios de elegibilidade, 107 pacientes foram incluídos e seguidos para análise dos dados. Destes, 82 pacientes completaram um ano de seguimento e 64 permaneceram até o fim do estudo. O tempo médio de seguimento foi de 18,1 meses (IC 95%, 16,6 – 19,7).

O fluxo de inclusão e seguimento dos pacientes em tratamento com medicamentos orais modificadores da doença para EM é demonstrado na Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma do estudo. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.



CEAF= Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. FE= Farmácia Escola. HU-MAP= Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian.

Durante o seguimento, 40 pacientes (37,4%) descontinuaram o tratamento prescrito e outros três (2,8%) deixaram o estudo devido à mudança de unidade federativa (2) e houve um paciente que foi a óbito (1). As razões para a descontinuação do tratamento serão tratadas no subitem 5.2.5 (Descontinuação do tratamento farmacológico para EM).

5.1.DESCRICÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E FARMACOTERAPÊUTICAS DOS PACIENTES

Considerando toda a coorte, 80,4% dos pacientes estavam em tratamento com fingolimode, enquanto os demais utilizavam teriflunomida (12,1%) ou fumarato de dimetila (7,5%). A idade dos pacientes em estudo variou de 19 a 77 anos, com a maioria pertencente ao sexo feminino (72,0%) e autodeclarados brancos (79,4%). Na comparação entre grupos de tratamento, observou-se que pacientes tratados com teriflunomida eram mais velhos ($p=0,029$), em comparação àqueles recebendo fumarato de dimetila, e possuíam menos anos de estudo, comparado aos tratados com fingolimode ($p=0,018$). Na Tabela 1 estão relatadas as variáveis sociodemográficas referentes aos 107 pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).

Características	Medicamentos			p	Coorte total n = 107
	Fingolimode n = 86	Teriflunomida n = 13	Fumarato de dimetila n = 8		
Idade, anos	42,0 (32,7 – 51,0) ^{a,b}	50,0 (42,5 – 63,5) ^b	32,5 (24,0 – 49,5) ^a	0,029*	43,0 (32,0 – 52,0)
Faixa etária					
18 a 29 anos	13 (15,1)	1 (7,7)	3 (37,5)	0,317 [†]	17 (15,9%)
30 a 59 anos	65 (75,6)	9 (69,2)	4 (50,0)		78 (72,9%)
60 anos ou mais	8 (9,3)	3 (23,1)	1 (12,5)		12 (11,2%)
Sexo					
Feminino	66 (76,7)	6 (46,2)	5 (62,5)	0,076 [†]	77 (72,0)
Masculino	20 (23,3)	7 (53,8)	3 (37,5)		30 (28,0)
Cor autodeclarada					
Branco	68 (79,1)	11 (84,6)	6 (75,0)	0,505 [†]	85 (79,4)
Preto	8 (9,3)	1 (7,7)	2 (25,0)		11 (10,3)
Pardo	10 (11,6)	1 (7,7)	0 (0,0)		11 (10,3)
Escolaridade, anos de estudo	15,0 (11,0 – 17,0) ^a	11,0 (7,5 – 11,5) ^b	15,0 (5,5 – 16,7) ^{a,b}	0,018*	14,0 (11 – 16)
Escolaridade por categoria					
1 a 4 anos	2 (2,3) ^a	1 (7,7) ^{a,b}	2 (25,0) ^b	0,007[†]	5 (4,7)
5 a 9 anos	15 (17,4) ^a	4 (30,8) ^a	0 (0,0) ^a		19 (17,8)
10 a 12 anos	14 (16,3) ^a	6 (46,2) ^b	1 (12,5) ^{a,b}		21 (19,6)
13 a 16 anos	33 (38,4) ^a	2 (15,4) ^a	3 (37,5) ^a		38 (35,5)
Acima de 16 anos	22 (25,6) ^a	0 (0,0) ^b	2 (25,0) ^{a,b}		24 (22,4)
Característica ocupacional					
Em atividade remunerada	35 (40,7)	4 (30,8)	3 (37,5)	0,183 [†]	42 (39,9)
Aposentado	24 (27,9)	6 (46,2)	1 (12,5)		31 (29,0)
Em afastamento temporário	13 (15,1)	1 (7,7)	0 (0,0)		14 (13,1)

(continua)

Tabela 1 (continuação) - Características sociodemográficas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).

Características	Medicamentos			p	Coorte total n = 107
	Fingolimode n = 86	Teriflunomida n = 13	Fumarato de dimetila n = 8		
Característica ocupacional					
Dona de casa	7 (8,1)	2 (15,4)	1 (12,5)	0,183 [†]	10 (9,3)
Estudante	5 (5,8)	0 (0,0)	3 (37,5)		8 (7,5)
Desempregado	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (1,9)
Procedência					
Capital	70 (81,4)	11 (84,6)	8 (100,0)	0,206 [†]	89 (83,2)
Interior	16 (18,6)	2 (15,4)	0 (0,0)		18 (16,8)
Acesso ao Sistema de Saúde					
Saúde suplementar	52 (60,5)	6 (46,2)	3 (37,5)	0,322 [†]	61 (57,0)
Sistema Único de Saúde	34 (39,5)	7 (53,8)	5 (62,5)		46 (43,0)
Fumante					
Sim	7 (8,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,523 [†]	8 (7,5)
Não	79 (91,9)	12 (92,3)	8 (100,0)		99 (92,5)

Os dados apresentados correspondem ao número de pacientes e a porcentagem entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em mediana e intervalos interquartílicos.

*Foi utilizado teste de Kruskal-Wallis e a seguir o teste de múltiplas comparações de *Dunns*. [†]Foi utilizado o teste de *Likelihood Ratio*. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos. A categorização da cor autodeclarada seguiu a classificação do IBGE (Brasil, 2019a).

Quanto ao perfil clínico, a coorte total de pacientes possuía idade mediana de 30 anos (23,0 – 38,0) ao primeiro surto clínico e tempo mediano de 12 meses (2,4 – 36,0) para estabelecimento do diagnóstico de EM. Enquanto para 66,4% (71) dos pacientes a doença foi diagnosticada em até dois anos após surgimento dos primeiros sinais e sintomas clínicos, 19,6% (21) levaram mais que dois anos (2,1 a 7 anos) e para 14,0% (15) este intervalo excedeu sete anos. Não foi observada diferença no tempo decorrido até o diagnóstico de EM entre os grupos ($p=0,228$).

O fenótipo EMRR foi predominante e correspondeu a 90,7% (97) de todos os casos no momento da inclusão. Nesta ocasião, a pontuação EDSS mediana foi 2,0 (1,0 – 4,0) e o nível de incapacidade menor que 3,5 pontos em 70,1% (75) dos pacientes, o que representa baixa gravidade da doença.

A Tabela 2 detalha as principais características clínicas dos pacientes e mostra que o grupo em tratamento com teriflunomida possuíam maior tempo de doença, em comparação àqueles em uso de fumarato de dimetila. Os grupos de tratamento não diferiram significativamente em relação à pontuação EDSS.

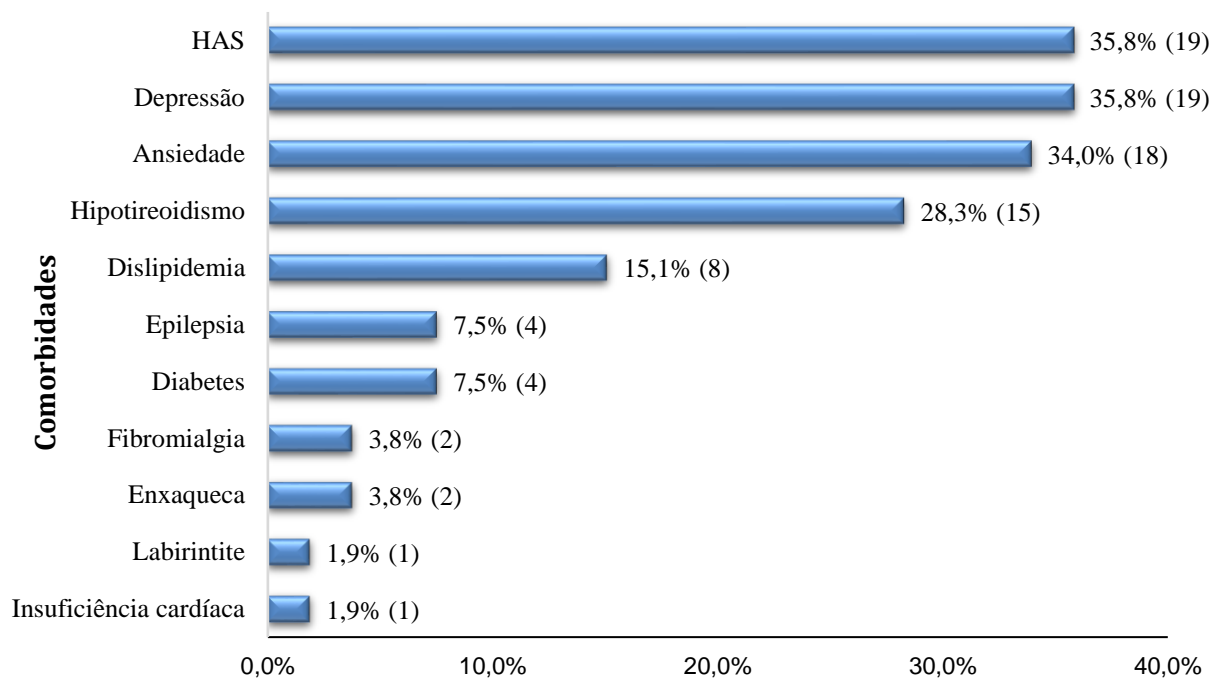
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).

Características	Medicamentos			p	Coorte total n = 107
	Fingolimode n = 86	Teriflunomida n = 13	Fumarato de dimetila n = 8		
Idade ao primeiro surto, anos	29,0 (23,0 – 28,0)	35,0 (25,5 – 43,5)	31,0 (22,2 – 34,5)	0,311*	30,0 (23,0 – 38,0)
Idade ao diagnóstico, anos	32,5 (25,0 – 42,0) ^a	43,0 (32,5 – 47,5) ^b	31,0 (23,2 – 34,5) ^{a,b}	0,023**	33,0 (26,0 – 43,0)
Tempo de doença, anos	7,0 (3,0 – 13,0) ^{a,b}	9,0 (6,5 – 18,0) ^b	1,6 (1,0 – 5,9) ^a	0,048*	7,0 (3,0 – 13,0)
Classificação da EM					
EMRR	78 (90,7)	11 (84,6)	8 (100,0)		97 (90,7)
EMSP	6 (7,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,646 [†]	7 (6,5)
EMPP	2 (2,3)	1 (7,7)	0 (0,0)		3 (2,8)
Pontuação EDSS	2,0 (1,0 – 4,0)	2,0 (1,5 – 6,5)	1,5 (1,0 – 3,7)	0,269*	2,0 (1,0 – 4,0)
IMC (kg/m²)	24,8 (22,6 – 28,8)	27,8 (20,6 – 31,0)	26,9 (18,5 – 33,5)	0,735**	25,3 (22,4 – 29,0)
Classificação do IMC					
Baixo peso (< 18,5)	4 (4,7)	1 (7,7)	2 (25,0)		7 (6,5)
Eutrófico (18,5 – 24,9)	40 (46,5)	3 (23,1)	1 (12,5)	0,239 [†]	44 (41,1)
Sobrepeso (25 – 29,9)	24 (27,9)	5 (38,5)	3 (37,5)		32 (29,9)
Obeso (≥ 30)	18 (20,9)	4 (30,8)	2 (25,0)		24 (22,4)
Comorbidade					
Sim	43 (50,0)	7 (53,8)	3 (37,5)		53 (49,5)
Não	43 (50,0)	6 (46,2)	5 (62,5)	0,751 [†]	54 (50,5)

EM= esclerose múltipla. EMRR= esclerose múltipla remitente-recorrente. EMSP= esclerose múltipla secundariamente progressiva. EMPP= esclerose múltipla primariamente progressiva. Comorbidade= pelo menos uma doença atual ou anterior coexiste com EM. EDSS= Escala Expandida de Estado de Incapacidade. IMC= Índice de massa corpórea. Os dados apresentados correspondem ao número de pacientes e a porcentagem entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em mediana e intervalos interquartílicos. *Foi utilizado teste de Kruskal-Wallis e a seguir o teste de múltiplas comparações de *Dunns*. **Foi utilizado teste ANOVA um fator e a seguir o teste de múltiplas comparações de *Tukey*. [†]Foi utilizado o teste de *Likelihood Ratio*. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos.

A existência de pelo menos uma comorbidade associada à EM foi observada em 53 (49,5%) pacientes, sem diferença entre os grupos de tratamento ($p=0,751$). Nesses, identificou-se número médio de 1,72 ($\pm 1,15$) comorbidades. A frequência de comorbidades não diferiu significativamente em relação ao sexo ($p=0,074$), estimada em 54,5% (42/77) entre mulheres e 36,7% (11/30) para homens. A Figura 6 ilustra a distribuição das comorbidades para as quais os 53 pacientes recebiam tratamento farmacológico.

Figura 6 - Frequência de comorbidades identificadas nos pacientes em uso de fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila. Campo Grande/MS, 2021-2024. (n=53).



HAS: hipertensão arterial sistêmica. Os dados apresentados correspondem a porcentagem de cada comorbidade e o número de pacientes entre parênteses.

O principal medicamento utilizado para tratamento de cada comorbidade foi a sertralina (depressão, 4/19; 21,0%), seguida por escitalopram (ansiedade, 6/18; 33,3%), losartana + hidroclorotiazida (HAS, 8/19; 42,1%), levotiroxina (hipotireoidismo, 15/15; 100,0%), sinvastatina (dislipidemia, 4/9; 44,4%), metformina (diabetes mellitus tipo II, 3/4; 75,0%), fenobarbital (epilepsia, 3/4; 75,0%), ciclobenzaprina (fibromialgia, 2/2; 100,0%), betaistina (labirintite, 1/1; 100,0%), amitriptilina (enxaqueca, 2/2; 100,0%) e propatilnitrito (insuficiência coronariana, 1/1; 100,0%).

Além das comorbidades apresentadas, identificaram-se outras condições sintomáticas associadas à EM, para as quais 23,4% (n=25) da população de estudo realizava tratamento

farmacológico. Dentre elas, referiu-se dor neuropática (12/25; 48,0%), insônia (8/25; 32,0%), espasticidade (4/25; 16,0%), incontinência urinária (3/25; 12,0%), fadiga (3/25; 12,0%) e problemas de locomoção (1/25; 4,0%). As condições sintomáticas totalizam número maior que 25 porque quatro pacientes apresentavam mais de uma dessas condições.

Os medicamentos mais comumente utilizados para aliviar as condições sintomáticas não classificadas como comorbidades incluíram ansiolíticos e antiepiléticos (pregabalina, 7/25; 28,0% – zolpidem, 4/25; 16,0% – gabapentina, 1; 4,0% – carbamazepina, 1/25; 4,8% – divalproato, 1/25; 4,0%), antidepressivos (trazodona, 3/25, 12,0%; eszopiclona – 1/25; 4,0% – bupropiona, 1/25; 4,0% – amitriptilina, 1/25; 4,0%), relaxantes musculares (baclonefo, 4/25; 16,0% – ciclobenzaprina, 2/25; 8,0%) e urológicos (nitrofurantoína, 3/25; 12,0% – oxibutinina, 1/25; 4,0%). Amantadina e o canabidiol foram utilizados para manejo de fadiga e alívio da dor, respectivamente, cada um em 12,0% (3) dos pacientes, enquanto a fampridina foi utilizada como tratamento para dificuldade de locomoção em 4,0% (1). Além disso, identificou-se que 73,9% (79) da população de estudo realizava suplementação de vitamina D3 como adjuvante ao tratamento da EM, em doses que variam de 1.000 UI a 80.000 UI/dia.

Com relação às características farmacoterapêuticas, os resultados encontram-se na Tabela 3. Nota-se que 89,7% (96) dos pacientes incluídos receberam tratamento farmacológico prévio para EM, sendo falha terapêutica a principal razão de mudança para farmacoterapia oral. A frequência de pacientes que realizaram tratamento farmacológico anterior para EM foi significativamente maior no grupo recebendo fingolimode, em comparação ao fumarato de dimetila. Não foi observada diferença quanto ao tempo em uso da farmacoterapia atual entre os grupos.

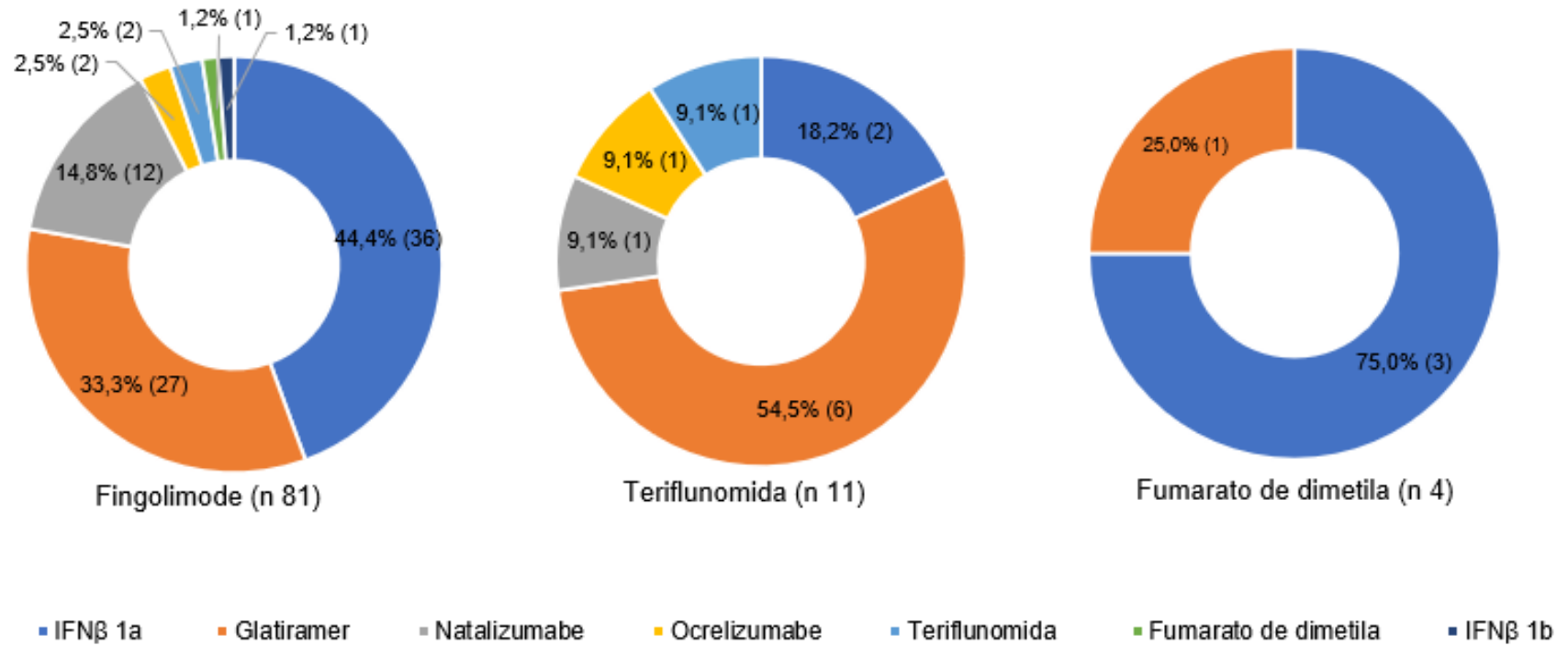
Dentre os 96 pacientes que haviam realizado tratamento farmacológico para EM anteriormente, os medicamentos injetáveis betainterferonas 1A e acetato de glatirâmer foram os mais frequentes, utilizado em 78,1% (75) dos casos. A Figura 7 ilustra a distribuição desses pacientes em relação ao MMD utilizado previamente a inclusão no estudo.

Tabela 3 - Características farmacoterapêuticas dos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n = 107).

Histórico medicamentoso para EM	Medicamentos			p	Coorte total n = 107
	Fingolimode n = 86	Teriflunomida n = 13	Fumarato de dimetila n = 8		
Tempo em uso do MMD atual, meses	17,0 (3,0 – 32,0)	23,0 (4,0 – 27,0)	10,0 (3,2 – 18,5)	0,427	17,0 (3,0 – 27,7)
Tratamento prévio com MMD	81 (94,2) ^a	11 (84,6) ^{a,b}	4 (50,0) ^b	0,005	96 (89,7)
Número de tratamento prévio com MMD					
Nenhum	5 (5,8)	2 (15,4)	4 (50,0)	0,090	11 (10,3)
Um	47 (54,7)	5 (38,5)	4 (50,0)		56 (52,3)
Dois	24 (27,9)	4 (30,8)	0 (0,0)		28 (26,2)
Três ou mais	10 (11,7)	2 (15,4)	0 (0,0)		12 (11,1)
Motivo da mudança para o MMD atual					
Falha terapêutica	40 (46,5)	3 (23,1)	3 (37,5)	0,248	46 (43,0)
Reação adversa	26 (30,2)	5 (38,4)	0 (0,0)		31 (29,0)
Vírus John Cunningham positivo	11 (12,8)	1 (7,7)	0 (0,0)		12 (11,2)
Baixa tolerabilidade à forma injetável	4 (4,7)	2 (15,4)	1 (12,5)		7 (6,5)

EM= esclerose múltipla. MMD= Medicamento modificador da doença. Os dados apresentados correspondem ao número de pacientes e a porcentagem entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em mediana e intervalos interquartílicos. Foi utilizado teste de *Likelihood Ratio* para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos.

Figura 7 - Distribuição dos pacientes em relação ao tratamento farmacológico para EM prévio a inclusão, conforme medicamento oral modificador da doença utilizado. Campo Grande/MS, 2021 - 2024. (n=96).



IFN-β= interferon beta. Os dados correspondem a porcentagem em cada grupo e o número de pacientes entre parênteses.

5.2.RESULTADOS DE SEGUIMENTO DO TRATAMENTO DOS PACIENTES

5.2.1.Efetividade do tratamento farmacológico para EM

No decorrer dos 24 meses de seguimento foram registrados 18 episódios de surto, com variação de um a três surtos por paciente. No grupo em tratamento com fingolimode, 15,1% (13/86) dos pacientes apresentaram surto, enquanto nos grupos tratados com fumarato de dimetila ou teriflunomida, 12,5% (1/8) e 7,7% (1/13), respectivamente.

Os resultados dos desfechos clínicos e radiológicos relacionados a efetividade dos tratamentos farmacológicos para EM estão apresentados na Tabela 4. Diferença estatisticamente significativa foi demonstrada apenas em pacientes que utilizavam fingolimode. Neste grupo de pacientes, observou-se aumento da taxa anual de surto entre o primeiro e segundo ano de seguimento. Quanto aos grupos teriflunomida e fumarato de dimetila, o resultado da análise das variáveis relacionados a efetividade não demonstrou diferença significativa entre os períodos comparados.

Ainda sobre a efetividade dos tratamentos farmacológicos, a Tabela 5 fornece a comparação dos desfechos clínicos e radiológicos entre os três grupos. Não foram observadas diferenças significativas em termos de taxa anual de surto, proporção de pacientes livres de surto, livres de progressão da incapacidade, livres atividade radiológica e NEDA-4 entre os grupos de tratamento.

Tabela 4 - Desfechos de efetividade do tratamento nos pacientes utilizando medicamento oral modificador da doença para EM de acordo com os períodos de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 - 2024.

	Desfechos	Seguimento				p
		0 - 12 meses	n	13 - 24 meses	n	
Fingolimode	Taxa anual de surto	0,09 ± 0,48	86	0,16 ± 0,49	70	0,044
	Livre de surto	80 (93,0)	86	62 (88,6)	70	0,403
	Livre de progressão da incapacidade	75 (87,2)	86	60 (90,9)	66	0,606
	Livre de atividade radiológica	64 (78,0)	82	50 (84,7)	59	0,388
	NEDA-4	55 (67,1)	82	44 (74,6)	59	0,357
Teriflunomida	Taxa anual de surto	0,45 ± 1,63	13	0,00 ¹	4	1,000
	Livre de surto	12 (92,3)	13	4 (100,0)	4	1,000
	Livre de progressão da incapacidade	8 (80,0)	10	3 (75,0)	4	1,000
	Livre de atividade radiológica	8 (72,7)	11	4 (100,0)	4	0,516
	NEDA-4	6 (60,0)	10	3 (75,0)	4	1,000
Fumarato de dimetila	Taxa anual de surto	0,25 ± 0,71	8	0,00 ²	2	1,000
	Livre de surto	7 (87,5)	8	2 (100,0)	2	1,000
	Livre de progressão da incapacidade	4 (66,7)	6	1 (50,0)	2	1,000
	Livre de atividade radiológica	2 (40,0)	5	1 (50,0)	2	1,000
	NEDA-4	2 (40,0)	5	0 (0,0)	2	1,000

n= número de pacientes com dados disponíveis. NEDA-4= *No Evidence of Disease Activity* sob quatro parâmetros. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. As variáveis contínuas são expressas em média e desvio padrão. Foi utilizado teste exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Wilcoxon para variáveis contínuas. ¹Quatro pacientes tiveram taxa anual de surto igual a zero, por isso não foi apresentado dado de dispersão. ²Dois pacientes tiveram taxa anual de surto igual a zero, por isso não foi apresentado dado de dispersão. O número total de pacientes no período de 0 – 12 meses para o grupo fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila correspondeu a 86, 13 e 8, respectivamente. O número total de pacientes no período de 13 – 24 meses para o grupo fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila correspondeu a 70, 4 e 2, respectivamente.

Tabela 5 - Desfechos de efetividade do tratamento de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado para EM durante os períodos de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.

Desfechos	Medicamentos						p	
	Fingolimode	n	Teriflunomida	n	Fumarato de dimetila	n		
0 - 12 meses	Taxa anual de surto	0,09 ± 0,48	86	0,45 ± 1,63	13	0,25 ± 0,71	8	0,726
	Livre de surto	80 (93,0)	86	12 (92,3)	13	7 (87,5)	8	0,870
	Livre de progressão da incapacidade	75 (87,2)	86	8 (80,0)	10	4 (66,7)	6	0,413
	Livre de atividade radiológica	64 (78,0)	82	8 (72,7)	11	2 (40,0)	5	0,205
	NEDA-4	55 (67,1)	82	6 (60,0)	10	2 (40,0)	5	0,459
13 - 24 meses	Taxa anual de surto	0,16 ± 0,49	70	0,00 ¹	4	0,00 ²	2	0,686
	Livre de surto	62 (88,6)	70	4 (100,0)	4	2 (100,0)	2	0,498
	Livre de progressão da incapacidade	60 (90,9)	66	3 (75,0)	4	1 (50,0)	2	0,253
	Livre de atividade radiológica	50 (84,7)	59	4 (100,0)	4	1 (50,0)	2	0,267
	NEDA-4	44 (74,6)	59	3 (75,0)	4	0 (0,0)	2	0,070

n= número de pacientes com dados disponíveis. NEDA-4= *No Evidence of Disease Activity* sob quatro parâmetros. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. As variáveis contínuas são expressas em média e desvio padrão. Foi utilizado teste de *Likelihood Ratio para variáveis categóricas* e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. ¹Quatro pacientes tiveram taxa anual de surto igual a zero, por isso não foi apresentado dado de dispersão. ¹Dois pacientes tiveram taxa anual de surto igual a zero, por isso não foi apresentado dado de dispersão. O número total de pacientes no período de 0 – 12 meses para o grupo fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila correspondeu a 86, 13 e 8, respectivamente. O número total de pacientes no período de 13 – 24 meses para o grupo fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila correspondeu a 70, 4 e 2, respectivamente.

A falha em alcançar NEDA-4 foi principalmente motivada pela demonstração de achados radiológicos em imagem de ressonância magnética, os quais indicaram doença ativa em 70,6% (24/34) e 55,6% (10/18) dos pacientes que não alcançaram este desfecho ao primeiro e segundo ano do seguimento, respectivamente.

Para os 24 pacientes com evidências radiológicas de doença ativa, as imagens de ressonância magnética mostraram que 70,8% (17) apresentavam aumento do número ou no volume de lesões hiperintensas em sequência T2, em 37,5% (9) houve ao menos uma nova lesão com realce ao gadolínio em sequência T1 e 15,5% (3) apresentavam exacerbação do grau de atrofia cerebral. Os achados de imagem totalizam mais de 24 porque identificou-se mais de um novo sinal radiológico em cinco pacientes. A proporção de pacientes que apresentaram aumento do número ou no volume de lesões hiperintensas ($p=0,967$), lesão com realce ao gadolínio ($p=0,144$) e atrofia ($p=0,426$) não diferiu entre os grupos de tratamento.

Para os 10 pacientes com evidências radiológicas que indicavam doença ativa durante o segundo ano do estudo, o aumento do número ou no volume de lesões hiperintensas em sequência T2 foi demonstrado em 80,0% (8), enquanto a presença de ao menos uma nova lesão com realce ao gadolínio em sequência T1 foi evidenciada em 30,0% (3) dos casos. Os achados de imagem totalizam mais de 10 porque um paciente apresentou mais de um novo sinal radiológico. A proporção de pacientes apresentando aumento do número ou no volume de lesões hiperintensas ($p=0,436$) e lesão com realce ao gadolínio ($p=0,131$) não diferiu entre os grupos de tratamento.

5.2.2. Adesão ao tratamento farmacológico para EM

A avaliação do comportamento de adesão à farmacoterapia por meio da RPM evidenciou taxa média de posse com variação de 0,79 ($\pm 0,22$) a 0,94 ($\pm 0,13$). Observou-se redução significativa da RPM entre o primeiro e segundo ano de seguimento dos pacientes recebendo fingolimode ($p=0,020$), apesar disso o valor manteve-se elevado (RPM $>0,90$) em ambos períodos. Ao considerar o critério RPM $\geq 0,80$, 50,0% a 84,9% dos pacientes foram classificados como aderentes à terapia. Estes resultados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Razão de posse de medicamento e adesão ao tratamento para cada um dos medicamentos orais modificadores da doença utilizados para EM e de acordo com os períodos de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 - 2024.

Medicamentos	Seguimento				p
	0-12 meses	n	13-24 meses	n	
Fingolimode					
RPM	0,94 ± 0,13 ¹	86	0,91 ± 0,15 ²	70	0,020
Aderentes	73 (84,9)		58 (82,9)		
Teriflunomida					
RPM	0,83 ± 0,28	13	0,79 ± 0,22	4	0,655
Aderentes	9 (69,2)		2 (50,0)		
Fumarato de dimetila					
RPM	0,83 ± 0,23	8	0,83 ± 0,23	2	1,000
Aderentes	5 (75,0)		1 (50,0)		

n= número de pacientes. RPM= razão de posse de medicamento. RPM \geq 0,80 foram considerados aderentes. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. As variáveis contínuas são expressas em média e desvio padrão. Foi utilizado teste exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Wilcoxon para variáveis contínuas. ¹Intervalo de confiança de 95%: 0,91 – 0,97. ²Intervalo de confiança de 95%: 0,87 – 0,94.

Quando separados por períodos de seguimento, a comparação entre os três grupos de tratamento mostrou semelhança em termos de RPM e frequência de pacientes considerados aderentes, ou seja, com RPM \geq 0,80. Estes resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Razão de posse de medicamentos e adesão ao tratamento para EM durante os períodos de seguimento e de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.

Seguimento	Medicamentos						p
	Fingolimode	n	Teriflunomida	n	Fumarato de dimetila	n	
0-12 meses							
RPM	0,94 ± 0,13	8	0,83 ± 0,28	1	0,83 ± 0,23	8	0,441
Aderentes	73 (84,9)	6	9 (69,2)	3	6 (75,0)		
13-24 meses							
RPM	0,91 ± 0,15	7	0,79 ± 0,22	4	0,83 ± 0,23	2	0,261
Aderentes	58 (82,9)	0	2 (50,0)		1 (50,0)		

n= número de pacientes. RPM= razão de posse de medicamento. RPM \geq 0,80 foram considerados aderentes. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. As variáveis contínuas são expressas em média e desvio padrão. Foi utilizado teste de *Likelihood Ratio* para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

O comportamento em relação à ingestão do medicamento pode ser estimado em 107, 90, 80, 70 e 63 pacientes que responderam ao Teste de Morisky-Green nos cinco momentos de avaliação de adesão. Ao avaliar as respostas obtidas dentro de cada grupo de tratamento, a

frequência de pacientes classificados como aderentes a terapia medicamentosa prescrita não variou significativamente durante as avaliações longitudinais. Esses resultados estão apresentados na Tabela 8. Para todos os grupos, os fatores esquecimento e descuido com os horários foram relatados como principais razões para falha na adesão ao tratamento.

Tabela 8 - Adesão ao tratamento mensurado pelo Teste de Morisky-Green para cada um dos medicamentos orais modificadores da doença utilizados para EM e de acordo com momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.

Medicamento	Seguimento					p
	Inclusão	6ºmês	12ºmês	18ºmês	24ºmês	
Fingolimode						
Aderentes	66 (76,6) n=86	64 (80,0) n=80	61 (83,6) n=73	55 (84,6) n=65	41 (68,3) n= 60	0,162
Teriflunomida						
Aderentes	7 (53,8) n=13	3 (50,0) n=6	1 (20,0) n=5	1 (25,0) n=4	0 (0,0) n=3	0,273
Fumarato de dimetila						
Aderentes	5 (62,5) n=8	2 (50,0) n=4	0 (0,0) n=2	0 (0,0) n=1	- ¹	0,194

n= número de pacientes com dados disponíveis. Os dados correspondem ao número de pacientes e porcentagem entre parênteses a. Foi utilizado teste de *Likelihood Ratio*. ¹Nenhum paciente respondeu a avaliação no 24º mês. O número total de pacientes no momento da inclusão, ao 6º, 12º, 18º e 24º mês correspondeu a 86, 81, 73, 65 e 60, respectivamente, para o fingolimode; 13, 6, 5, 4 e 3, respectivamente, para teriflunomida; 8, 5, 2, 2 e 1, respectivamente, para fumarato de dimetila.

Entre os três grupos de tratamento, a maior frequência de pacientes aderentes correspondeu àqueles recebendo fingolimode, com variação de 68,3% a 84,6%, conforme descrito na Tabela 9. A partir do 12º mês de seguimento, a frequência de pacientes aderentes ao tratamento com fingolimode mostrou-se significativamente maior, em comparação aos demais grupos.

Tabela 9 - Adesão ao tratamento mensurado pelo Teste de Morisky-Green de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado para EM nos momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021 – 2024.

Seguimento	Medicamentos						p
	Fingolimode	n	Teriflunomida	n	Fumarato de dimetila	n	
Inclusão							
Aderentes	66 (76,6)	86	7 (53,8)	13	5 (62,5)	8	0,200
6º mês							
Aderentes	64 (80,0)	80	3 (50,0)	6	2 (50,0)	4	0,145
12º mês							
Aderentes	61 (83,6) ^a	73	1 (20,0) ^b	5	0 (0,0) ^b	2	0,001
18º mês							
Aderentes	55 (84,6) ^a	65	1 (25,0) ^b	4	0 (0,0) ^b	1	0,008
24º mês							
Aderentes	41 (68,3) ^a	60	0 (0,0) ^b	3	- ¹	0	0,039[‡]

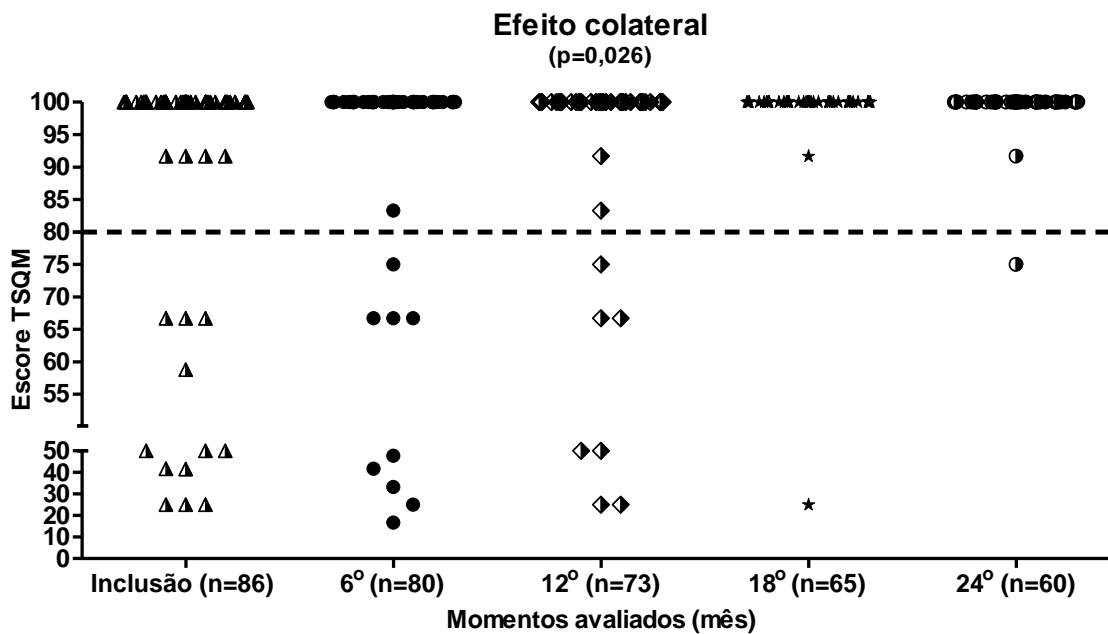
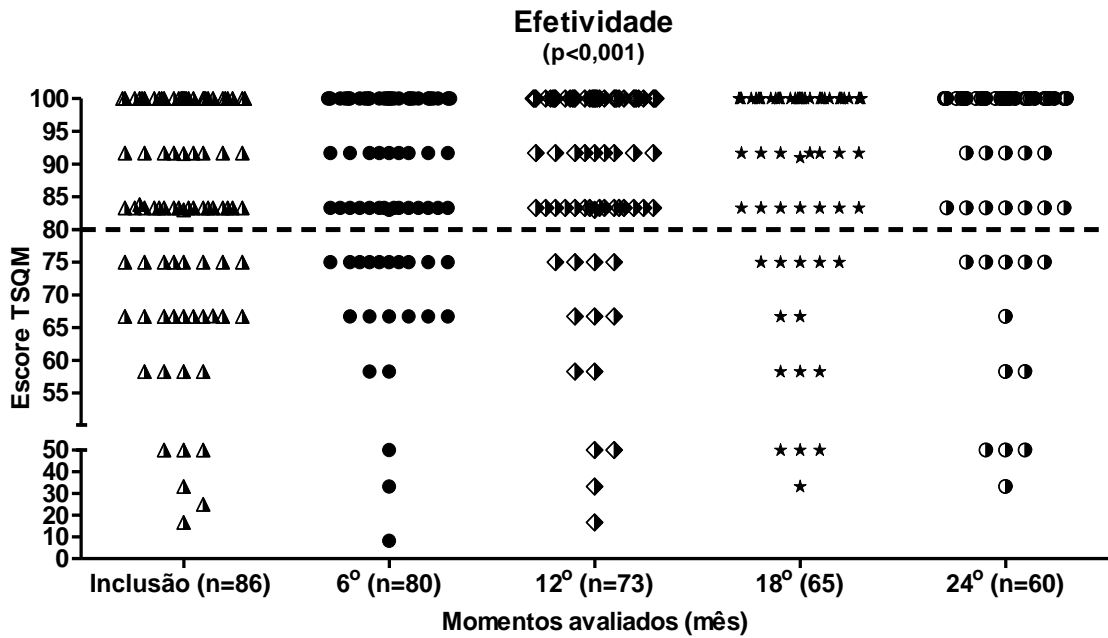
n= número de pacientes com dados disponíveis. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. Foi utilizado teste de *Likelihood Ratio*. [‡]Foi utilizado teste exato de Fisher. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos. ¹Nenhum paciente respondeu a avaliação no 24º mês. O número total de pacientes no momento da inclusão, ao 6º, 12º, 18º e 24º mês correspondeu a 86, 81, 73, 65 e 60, respectivamente, para o fingolimode; 13, 6, 5, 4 e 3, respectivamente, para teriflunomida; 8, 5, 2, 2 e 1, respectivamente, para fumarato de dimetila.

5.2.3.Satisfação com o tratamento farmacológico para EM

Conforme avaliado pelo TSQM[®], as Figuras 8 a 10 ilustram a distribuição das pontuações obtidas para cada domínio de satisfação com o tratamento durante as avaliações longitudinais, segundo MMD em uso.

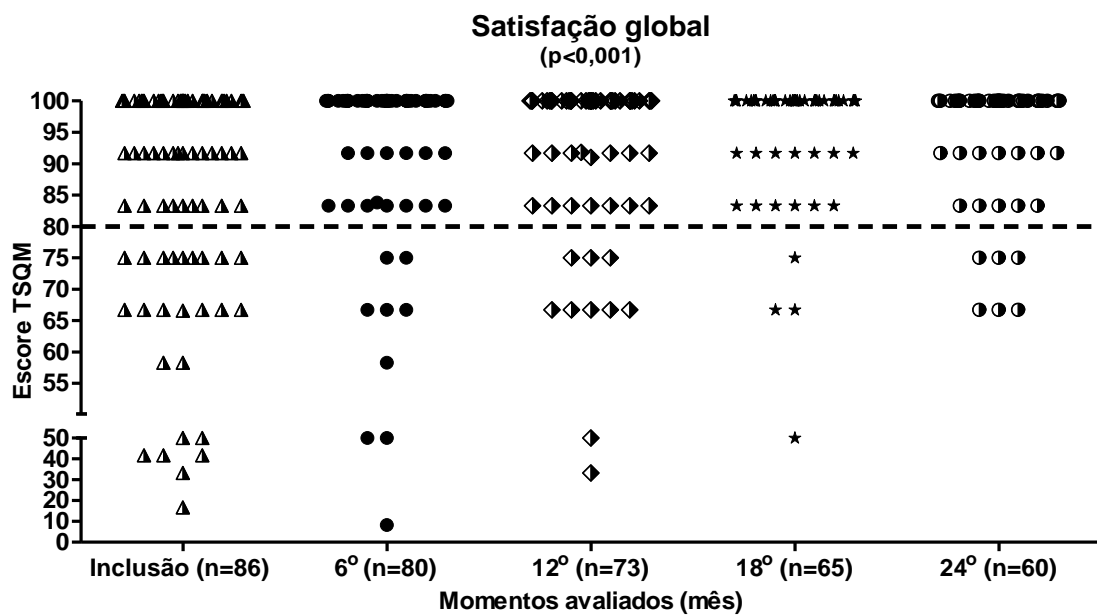
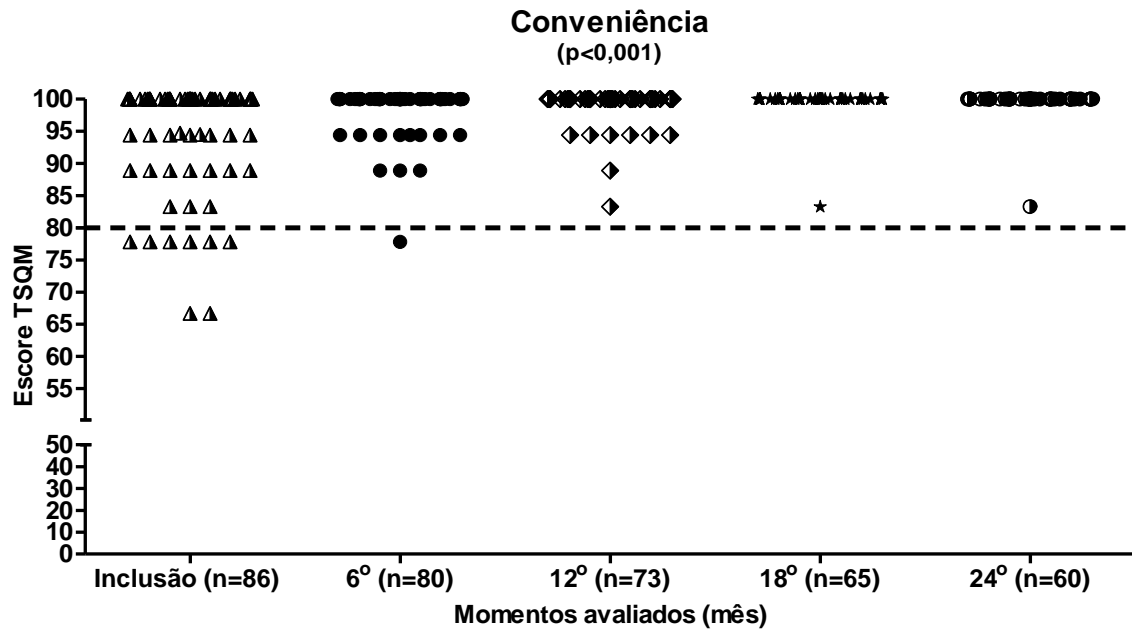
Com relação aos pacientes em tratamento com fingolimode (Figura 8), identificou-se aumento significativo das pontuações de satisfação atribuídas aos domínios efetividade, efeito colateral, conveniência e satisfação global no decorrer do seguimento.

Figura 8 - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com fingolimode para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.



(continua)

Figura 8 (continuação) - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com fingolimode para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.

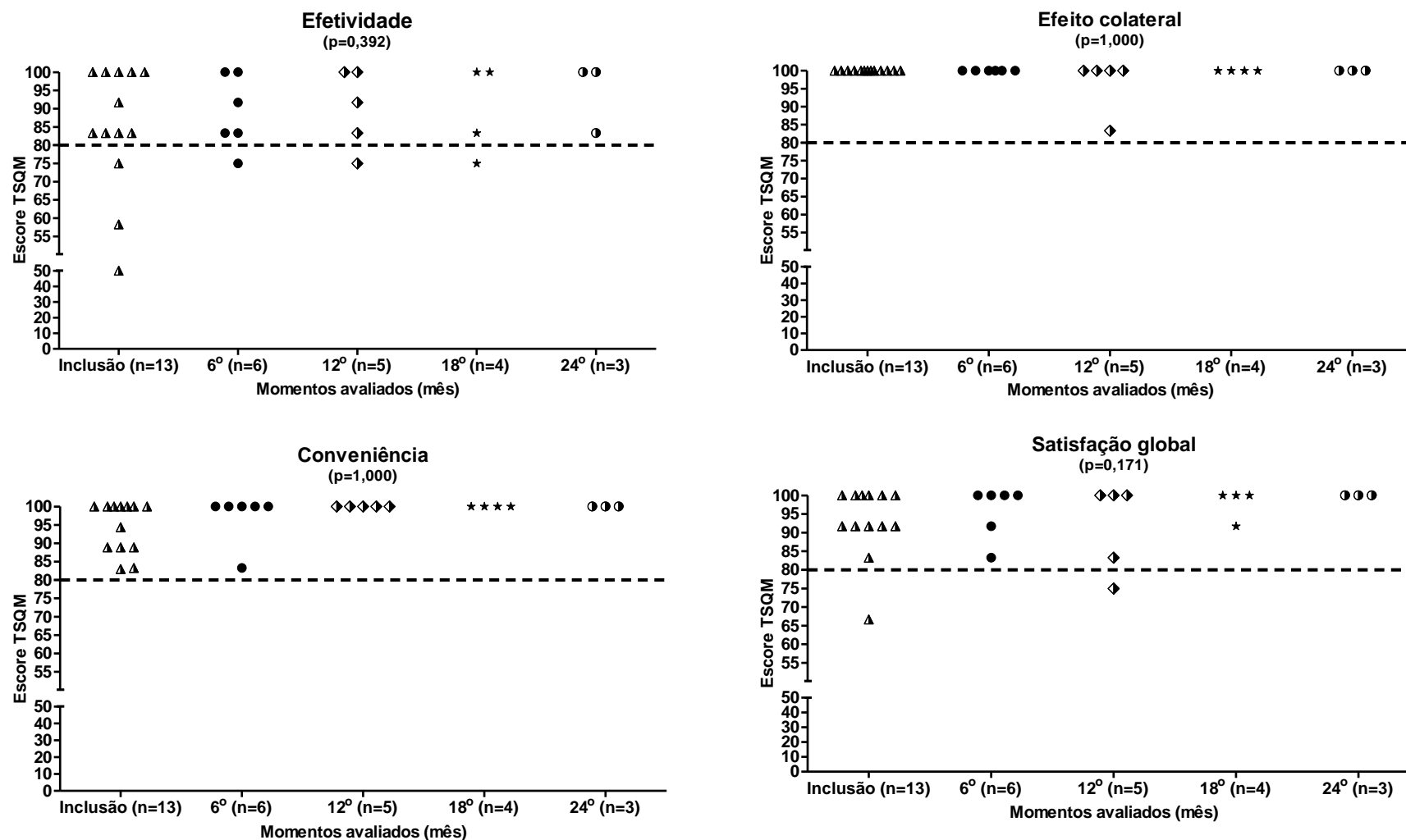


TSQM[®]= *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. n= número de pacientes com dados disponíveis. Gráfico de dispersão representando todos os valores dos dados e a linha tracejada corresponde ao valor de 80 pontos. Foi utilizado teste de Friedman e a seguir o teste de múltiplas comparações de *Dunns*. O número total de pacientes no momento da inclusão, ao 6º, 12º, 18º e 24º mês correspondeu a 86, 81, 73, 65 e 60, respectivamente.

Para pacientes em tratamento com teriflunomida, a análise por domínios do TSQM[®] revelou semelhança das pontuações atribuídas entre os diferentes momentos de avaliação (Figura 9). Percebe-se que para o domínio efeito colateral as pontuações atingiram valor máximo (100,0) durante todo o seguimento, demonstrando que o tratamento com teriflunomida foi tolerado com extrema satisfação.

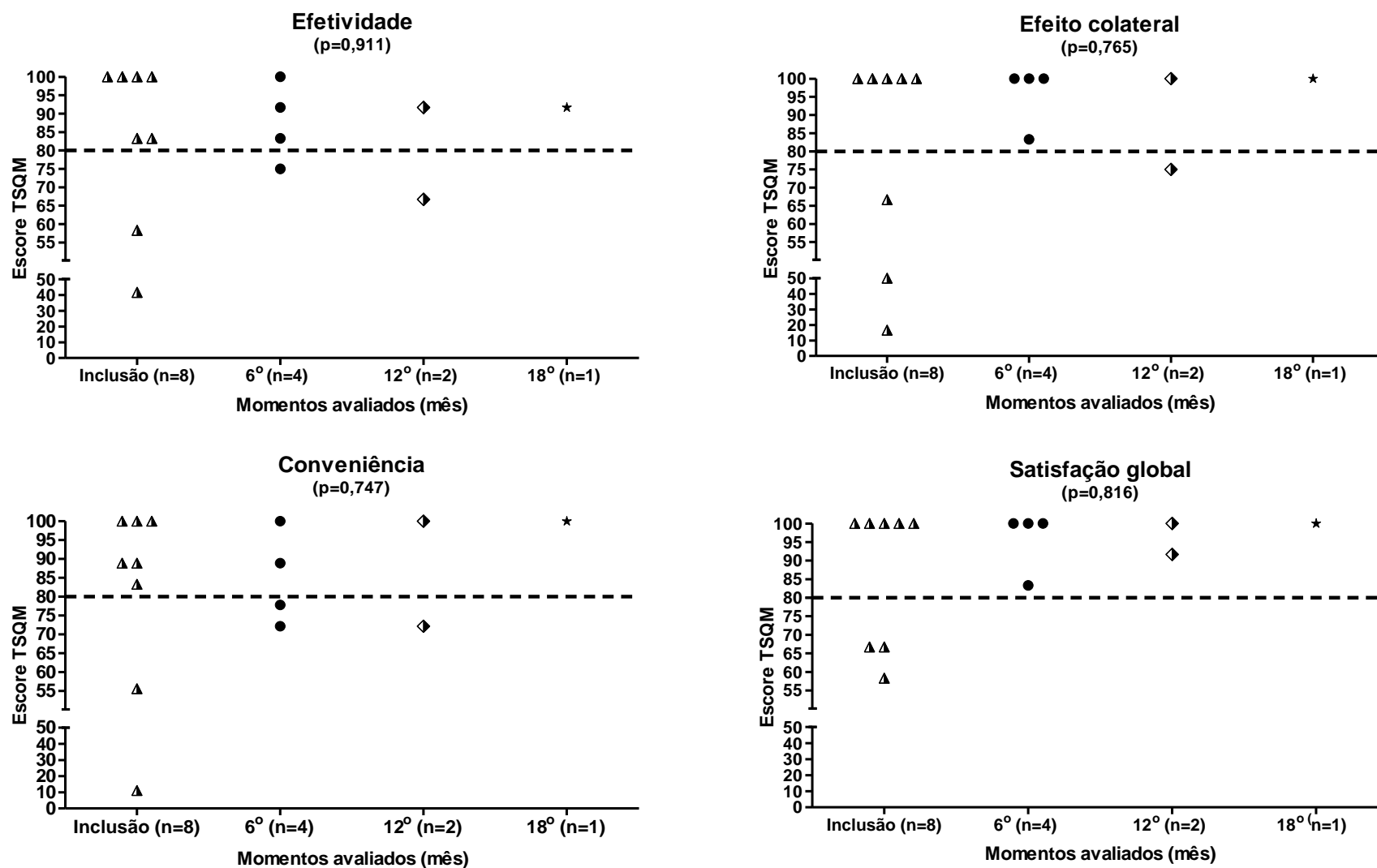
No tocante a satisfação dos pacientes durante tratamento com fumarato de dimetila, a análise demonstrou semelhança entre as pontuações atribuídas, com pontuações mais baixas geralmente conferidas ao domínio conveniência (Figura 10).

Figura 9 - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com teriflunomida para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.



TSQM[®]= *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. n= número de pacientes com dados disponíveis. Gráfico de dispersão representando todos os valores dos dados e a linha tracejada corresponde ao valor de 80 pontos. Foi utilizado teste de Friedman. O número total de pacientes no momento da inclusão, ao 6°, 12°, 18° e 24° mês correspondeu a 13, 6, 5, 4 e 3, respectivamente.

Figura 10 - Resultados de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento com fumarato de dimetila para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Campo Grande/MS, 2021- 2024.



TSQM[®] = *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. n= número de pacientes com dados disponíveis. Gráfico de dispersão representando todos os valores dos dados e a linha tracejada corresponde ao valor de 80 pontos. Foi utilizado teste de Friedman. Nenhum paciente respondeu a avaliação no 24° mês. O número total de pacientes no momento da inclusão, ao 6°, 12°, 18° e 24° mês correspondeu a 8, 5, 2, 2 e 1, respectivamente.

Quando comparada a satisfação dos pacientes entre os diferentes medicamentos orais utilizados, não foram observadas diferenças significativas nos momentos avaliados. Exceto para o domínio conveniência do tratamento com fumarato de dimetila, cuja a pontuação média atribuída mostrou-se significativamente menor ao 6º mês de seguimento ($p=0,002$), não se mantendo significante nos demais momentos, conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição das pontuações de satisfação com o tratamento farmacológico para EM obtidas para os domínios do TSQM[®] em cada momento de avaliação e de acordo com o medicamento oral modificador da doença. Campo Grande/MS, 2021 - 2024.

Domínios TSQM [®]		Medicamentos			p
		Fingolimode n = 86	Teriflunomida n = 13	Fumarato de dimetila n = 8	
Inclusão	Efetividade	82,9 ± 18,29	85,2 ± 16,38	83,3 ± 22,27	0,885
	Efeito colateral	92,2 ± 19,19	100,0 ± 0,00	79,2 ± 31,79	0,073
	Conveniência	95,6 ± 8,03	94,4 ± 6,85	78,5 ± 30,92	0,070
	Satisfação global	85,7 ± 18,55	92,9 ± 9,52	86,4 ± 18,86	0,604
		Fingolimode n = 80	Teriflunomida n = 6	Fumarato de dimetila n = 4	p
6º mês	Efetividade	86,7 ± 16,80	88,9 ± 10,10	87,5 ± 10,77	0,965
	Efeito colateral	94,0 ± 17,62	100,0 ± 0,00	95,8 ± 8,35	0,543
	Conveniência	97,7 ± 3,53 ^a	97,2 ± 6,81 ^a	84,7 ± 12,32 ^b	0,002
	Satisfação global	92,9 ± 15,23	95,8 ± 6,98	95,8 ± 8,35	0,983
		Fingolimode n = 73	Teriflunomida n = 5	Fumarato de dimetila n = 2	p
12º mês	Efetividade	88,0 ± 16,78	90,0 ± 10,87	79,2 ± 17,68	0,527
	Efeito colateral	95,0 ± 15,63	100,0 ± 7,47	87,5 ± 17,68	0,344
	Conveniência	99,1 ± 2,73	100,0 ± 0,00	86,1 ± 19,66	0,110
	Satisfação global	92,6 ± 13,36	91,7 ± 11,80	95,8 ± 5,87	0,943
		Fingolimode n = 65	Teriflunomida n = 4	Fumarato de dimetila n = 1	p
18º mês	Efetividade	90,1 ± 14,94	89,6 ± 12,51	100,0 ± 0,00	0,856
	Efeito colateral	98,7 ± 9,34	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	0,925
	Conveniência	99,7 ± 2,07	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	0,962
	Satisfação global	91,4 ± 9,78	97,9 ± 4,15	100,0 ± 0,00	0,825
		Fingolimode n = 60	Teriflunomida n = 3	Fumarato de dimetila n = 0	p
24º mês	Efetividade	99,4 ± 3,38	94,4 ± 9,64	- ¹	0,728
	Efeito colateral	99,7 ± 2,15	100,0 ± 0,00	- ¹	0,750
	Conveniência	99,7 ± 2,16	100,0 ± 0,00	- ¹	0,823
	Satisfação global	94,7 ± 9,57	100,0 ± 0,00	- ¹	0,274

TSQM[®]= *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. n= número de pacientes com dados disponíveis. Os valores apresentados correspondem a média ± desvio padrão. Foi utilizado teste de Kruskal-Wallis e a seguir o teste de múltiplas comparações de *Dunns*. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos. ¹Nenhum paciente respondeu a avaliação no 24º mês. O número total de pacientes no momento da inclusão, ao 6º, 12º, 18º e 24º mês correspondeu a 86, 81, 73, 65 e 60, respectivamente, para o fingolimode; 13, 6, 5, 4 e 3, respectivamente, para teriflunomida; 8, 5, 2, 2 e 1, respectivamente, para fumarato de dimetila.

5.2.4.Segurança do tratamento farmacológico para EM

Durante o seguimento, 76 pacientes (71,0%) referiram pelo menos uma reação adversa à terapia medicamentosa, sem necessidade de hospitalizações e óbitos relacionados ao tratamento, totalizando 238 reações. Desses pacientes, 65 (75,6%) pertenciam ao grupo em tratado com fingolimode, seis (75,0%) recebiam fumarato de dimetila e cinco (38,5%) teriflunomida, o que demonstra menor proporção de pacientes com reações adversas à teriflunomida ($p=0,040$).

Nenhuma reação adversa inesperada surgiu durante o estudo. Infecção do trato urinário (23; 21,5%), leucopenia (15; 14,0%) e infecção respiratória (13; 12,1%) foram as mais frequentes entre os pacientes. Ademais, houve um caso de bradicardia, reação adversa considerada grave. Treze pacientes (17,1%) tiveram o tratamento temporariamente interrompido para manejo de linfopenia (10), elevação de GGT (2) e elevação de transaminases (1). Em todos os casos a interrupção seguiu orientação médica e durou entre sete a 14 dias.

A comparação entre os grupos de tratamento demonstrou semelhança em relação a maioria das reações identificadas. Diferenças foram observadas em termo de queixa de prurido, mais frequente nos pacientes do grupo fumarato de dimetila ($p=0,004$), e leucopenia ($p=0,028$) e infecção do trato respiratório ($p=0,047$), mais frequente naqueles em uso de fingolimode.

A Tabela 11 lista as diferentes reações adversas reportadas durante o seguimento, conforme grupos de tratamento.

Tabela 11 - Reações adversas identificadas nos pacientes em tratamento com medicamento oral modificador da doença para EM, independente do período de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n=107).

Reações Adversas	Medicamentos			p
	Fingolimode n = 86	Teriflunomida n = 13	Fumarato de dimetila n = 8	
Infecções				
Trato urinário	20 (23,3)	1 (7,7)	2 (25,0)	0,360
Trato respiratório superior	13 (15,1)	- ¹	- ¹	0,047
Herpes simplex	9 (10,5)	- ¹	1 (12,5)	0,252
Herpes zoster	6 (7,0)	- ¹	- ¹	0,258
Candidíase	5 (5,8)	- ¹	- ¹	0,326
Pielonefrite	2 (2,3)	- ¹	- ¹	0,643
Otite	1 (1,2)	- ¹	- ¹	0,803
Sinusite	4 (4,7)	- ¹	- ¹	0,410
Conjuntivite	2 (2,3)	- ¹	- ¹	0,652
Sistema nervoso				
Cefaleia	10 (11,6)	1 (7,7)	1 (12,5)	0,902
Tontura	4 (4,7)	1 (7,7)	- ¹	0,610
Sonolência	5 (5,8)	- ¹	- ¹	0,326
Gastrointestinal				
Diarreia	2 (2,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	0,519
Dor abdominal	2 (2,3)	2 (15,4)	1 (12,5)	0,122
Náuseas/Vômito	2 (2,3)	2 (15,4)	1 (12,5)	0,122
Cardiovasculares				
HAS	7 (8,1)	- ¹	- ¹	0,204
Bradicardia	1 (1,2)	- ¹	- ¹	0,803
Tecido cutâneo				
Alopecia	5 (5,8)	1 (7,7)	- ¹	0,599
Prurido	4 (4,7) ^a	1 (7,7) ^a	4 (50,0) ^b	0,004
Dermatite seborreica	- ¹	1 (7,7)	1	0,117
Rubor	- ¹	- ¹	1 (12,5)	0,070
Carcinoma basocelular	2 (2,3)	- ¹	- ¹	0,643
Sistema sanguíneo				
Leucopenia	15 (17,4)	- ¹	- ¹	0,028
Linfopenia	10 (11,6)	- ¹	- ¹	0,100
Enzimas hepáticas				
Elevação de transaminases	2 (2,3)	- ¹	- ¹	0,643
Elevação de GGT	6 (7,0)	1 (7,7)	- ¹	0,567
Outros				
Perda de peso	1 (1,2)	- ¹	- ¹	0,803
Hipersensibilidade	1 (1,2)	- ¹	- ¹	0,803

n= número de pacientes. HAS= hipertensão arterial sistêmica. GGT= gama glutamil transferase. Os dados apresentados correspondem ao número de pacientes e a porcentagem entre parênteses. Bradicardia: <60 batimentos por minuto. Leucopenia: leucócitos totais <3.000/mm³. Linfopenia: linfócitos totais <500/mm³ para tratamento com fumarato de dimetila e teriflunomida e <320/mm³ para tratamento com fingolimode. Elevação das transaminases: Alanina aminotransferase >120U/L. Aspartato aminotransferase >123U/L. Elevação da GGT >126U/L em mulheres e >213U/L em homens. Foi utilizado o teste de *Likelihood Ratio*. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos. Reação adversa relatada por um paciente várias vezes foram contados apenas uma vez. ¹Não houve paciente.

5.2.5.Descontinuação do tratamento farmacológico para EM

Dos 107 pacientes em tratamento com teriflunomida, fumarato de dimetila e fingolimode, 37,4% (40/107) descontinuaram o tratamento prescrito por diferentes razões, principalmente falha terapêutica (20/40; 50,0%) e reações adversas (8/40; 20,0%). Essas reações consistiram em leucopenia associado à linfopenia (2), bradicardia (1), hipersensibilidade (1) e elevação de GGT (1) em pacientes em tratamento com fingolimode, e desconforto gastrointestinal (1), elevação de GGT (1) e prurido associado à dermatite seborreica (1) naqueles tratados com teriflunomida.

A taxa de descontinuação foi estimada em 29,1% (25/86) para pacientes em tratamento com fingolimode, 69,2% (9/13) para teriflunomida e 75,0% (6/8) para aqueles tratados com fumarato de dimetila. Dessa forma, demonstrou-se com significância estatística menor taxa de descontinuação nos pacientes do grupo fingolimode ($p=0,002$). Ademais, não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos em termos do tempo de duração do tratamento e razões que motivaram a descontinuação, conforme detalhado na Tabela 12.

Tabela 12 - Descontinuações do tratamento farmacológico para EM de acordo com o medicamento oral modificador da doença utilizado, independente do período de seguimento. Campo Grande/MS, 2021 – 2024. (n=40).

	Medicamentos			p
	Fingolimode n = 25	Teriflunomida n = 9	Fumarato de dimetila n = 6	
Duração do tratamento, meses	25,0 (18,0 – 42,0)	29,0 (17,5 – 39,0)	10,5 (6,7 – 31,0)	0,271
Tempo de seguimento, meses	12,0 (6,0 – 16,0)	3,0 (2,0 – 12,5)	7,0 (2,5 – 13,5)	0,121
Razões para descontinuação				
Falha terapêutica	13 (52,0)	3 (33,3)	4 (66,7)	0,419
Reação adversa	5 (20,0)	3 (33,3)	¹	0,169
Gestação	3 (12,0)	¹	¹	0,227
Abandono de tratamento	3 (12,0)	2 (22,2)	2 (33,3)	0,454
Risco-benefício desfavorável	¹	1 (12,5)	¹	0,210
Preferência médica	1 (4,0)	¹	¹	0,620

n= número de pacientes. Os dados apresentados correspondem ao número de pacientes e a porcentagem entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas a mediana e intervalos interquartílicos. Foi utilizado teste de *Likelihood Ratio* para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. ¹Não houve paciente.

Dentre os pacientes descontinuados, quatro reiniciaram o tratamento com o mesmo MMD. Para outros 29 pacientes, foi prescrito novo medicamento. Nestes casos, as opções terapêuticas de substituição foram natalizumabe (17), ocrelizumabe (5), fingolimode (4), acetato glatirâmer (2) e teriflunomida (1).

Até o final do período de estudo, seis pacientes não haviam reiniciado o tratamento modificador da doença e utilizavam apenas medicamentos destinados ao manejo dos sintomas relacionados à EM. Um paciente aceitou participar de estudo clínico sobre novas terapias para pessoas com EM, por isso não retomou o tratamento com MMD aprovado.

6.DISCUSSÃO

Este estudo foi o primeiro a fornecer dados provenientes do contexto de vida real sobre efetividade e segurança dos medicamentos fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila para tratamento de pacientes com EM nesta região. Ao considerar a baixa prevalência desta doença no país, a representatividade desta coorte de pacientes contribui para validar os resultados da presente pesquisa e gerar evidências para gestão da EM.

Em concordância com a epidemiologia da EM no Brasil e no mundo, os dados sociodemográficos e clínicos encontrados nesta casuística demonstram predominância da doença entre o sexo feminino e autodeclarados brancos, com início do quadro clínico durante a fase da juventude e fenótipo EMRR (MSIF., 2020; Julian *et al.*, 2020; Gonçalves *et al.*, 2021). De modo semelhante ao observado, revisão sistemática composta por 17 estudos nacionais mostrou que dentre 1.922 portadores de EM, 75,0% pertenciam ao sexo feminino, com idade mediana de 32 anos ao início da doença e EMRR como fenótipo mais comum (81,0%) (Vasconcelos *et al.*, 2016). E, apesar da natureza étnica miscigenada da população brasileira, a preponderância de brancos acometidos pela EM é comumente descrita nas publicações nacionais (Lana-Peixoto *et al.*, 2012; Julian *et al.*, 2020; Gonçalves *et al.*, 2021).

É importante salientar que o grupo em tratamento com teriflunomida incluiu indivíduos mais velhos e, em sua maioria, homens. Este achado, também relatado em outros estudos, é atribuído ao potencial embriotóxico e teratogênico da teriflunomida, designada como categoria de risco X pelo FDA (Pavelek *et al.*, 2020; Papp *et al.*, 2021). Deste modo, sua prescrição não é recomendada para mulheres em idade reprodutiva (Saccà *et al.*, 2019; Krysko *et al.*, 2021).

No geral, mais de 50,0% da população estudada apresentava sobrepeso (29,9%) ou obesidade (22,4%) no momento da inclusão. Além da obesidade, fatores como tabagismo, etilismo e outros aspectos relativos ao estilo de vida, estão associados à doença mais ativa e pior prognóstico dos pacientes com EM (Moss; Rensel; Hersh, 2017; Manouchehrinia *et al.*, 2018; McKay *et al.*, 2018).

Em termos de comorbidade, 49,5% dos pacientes realizavam tratamento farmacológico para uma ou mais condições coexistentes à EM, principalmente depressão e hipertensão arterial sistêmica. Estes achados foram similares aos relatados em estudos anteriores, cuja frequência de pacientes que apresentavam comorbidade variou de 10,0% a 67,0%, e nos quais depressão, ansiedade, hipertensão arterial sistêmica e condições imunomediadas foram as doenças mais

prevalentes em associação com EM (Marck *et al.*, 2016; Laroni *et al.*, 2017; Saccà *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2021; Adoni *et al.*, 2022; Jendretzky *et al.*, 2024).

Devido ao caráter crônico, a EM relaciona-se a possíveis complicações psicológicas, sobretudo depressão e ansiedade (Pereira *et al.*, 2021). Estima-se que 35,0 a 54,0% da população com EM sofre com transtornos depressivos (Pérez; González; Lázaro, 2014; Heldner *et al.*, 2017; Ciampi *et al.*, 2020), sendo a baixa adesão ao tratamento significativamente maior nestes casos, em comparação aos indivíduos com EM sem depressão (Higuera; Carlin; Anderson, 2016).

Além de aumento dos custos em saúde, presença de comorbidades coexistentes a EM pode ocasionar atrasos no diagnóstico e agravamento da incapacidade e (Laroni *et al.*, 2017; Saccà *et al.*, 2019; Jendretzky *et al.*, 2024). Na presente casuística, observou-se tempo mediano de um ano entre início dos primeiros sintomas e diagnóstico de EM, o que está de acordo com o descrito na literatura, cujos intervalos de tempo mediano relatados variaram de dois meses a sete anos (Marrie *et al.*, 2009; Fernández *et al.*, 2010; Cavenaghi *et al.*, 2017; Aires *et al.*, 2019; Ghiasian *et al.*, 2021; Carnero Contentti; Giachello; Correale, 2021).

A variação no tempo decorrido até o diagnóstico de EM pode ser atribuída a fatores como diferenças no acesso aos sistemas de saúde, disponibilidade de exames complementares entre populações, mudanças nos critérios diagnósticos e, até mesmo, a diagnósticos iniciais incorretos (Ghiasian *et al.*, 2021; Patti *et al.*, 2022; Uher *et al.*, 2023; Kaisey; Solomon, 2024). Além desses, a desatenção aos sintomas iniciais, que na maioria dos casos é seguido por um período de remissão com duração de meses ou até anos, é causa importante de atrasos na busca por orientação médica e, conseqüentemente, prolonga o processo de diagnóstico (Solomon *et al.*, 2022, 2023).

Em relação a trajetória farmacoterapêutica, mais da metade dos pacientes em estudo (52,6%) havia previamente recebido pelo menos um MMD, principalmente betainterferona 1A e acetato de glatirâmer, visto que até 2017 estes eram os únicos medicamentos de primeira linha disponibilizados no SUS para tratamento de EM (Brasil, 2015). Em estudos anteriores, esses imunomoduladores injetáveis também foram as terapias farmacológicas mais frequentemente utilizados, principalmente nos casos de EMRR de baixa atividade (Fernández *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2018; Marin *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2020; Adoni *et al.*, 2022).

Dentre os três medicamentos orais modificadores da doença para tratamento de EM avaliados neste estudo, mais de 80,0% dos pacientes utilizavam fingolimode. Da mesma forma, estudos prévios identificaram o fingolimode como medicamento oral mais frequentemente

prescrito (Bossart *et al.*, 2022; Pinto *et al.*, 2024). No entanto, é importante mencionar que diferentes padrões de uso dos MMD para EM podem ser observados entre os estudos, a depender do período em que foram conduzidos, às características da população avaliada (fenótipo da doença e fatores prognósticos) e acesso aos tratamentos farmacológicos aprovados (Julian *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2024).

O fato da maioria dos pacientes desta coorte ter realizado tratamento prévio com medicamentos de primeira linha pode ser a principal razão para esse padrão de uso do fingolimode que, conforme preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM, é opção terapêutica subsequente para tratamento desta condição (Brasil, 2024). Além disso, sua disponibilização no sistema público de saúde ocorreu cerca de três anos antes que a teriflunomida e fumarato de dimetila. Logo, de 2015 a 2018, o fingolimode foi o único medicamento de administração oral fornecido no SUS (Gonçalves *et al.*, 2021; Adoni *et al.*, 2022; Desidério *et al.*, 2024).

Independente destas observações, houve baixa frequência de prescrição dos medicamentos teriflunomida e fumarato de dimetila durante o desenvolvimento desta pesquisa e, após finalizado o período de recrutamento deste estudo, somente dois pacientes iniciaram tratamento com teriflunomida, e outro com fumarato de dimetila. Deste modo, as preocupações relacionadas ao potencial embriotóxico e teratogênico da teriflunomida, bem como a tolerabilidade e adesão ao esquema de dosagem do fumarato de dimetila, podem ter impactado nas decisões de tratamento desta coorte de pacientes em estudo.

Nos Estados Unidos, estudo que avaliou preferências dos neurologistas ao selecionar o MMD para pacientes com EM demonstrou que aspectos de eficácia e segurança foram os fatores mais influentes para escolha do tratamento, seguidos pelas características do medicamento, como frequência de dose, facilidade de monitoramento do tratamento e tolerabilidade gastrointestinal (Bandari *et al.*, 2023).

Neste centro, os especialistas apoiam a indicação de opções terapêuticas de maior eficácia, capazes de oferecer melhor gerenciamento da EM. Assim, evita-se transitar entre opções terapêuticas da mesma linha que não representam ganho de efetividade no controle da doença. Essa prática de tratamento corrobora o resultado de estudo brasileiro que apontou mudança da farmacoterapia de primeira linha para fingolimode, especialmente quando há sinais de aumento da atividade da doença (Marin *et al.*, 2021).

Diante da falta de consenso sobre como definir uma resposta terapêutica adequada após instituído o tratamento farmacológico para EM, avalia-se a redução da atividade da doença por

meio de medidas clínicas e radiológicas que incluem taxa anual de surto, progressão da incapacidade, NEDA, entre outras (Freedman *et al.*, 2020). Ao revisar a literatura, os dados sobre efetividade dos medicamentos orais para EM variam, a depender do tipo de estudo, medidas de resultados adotadas e características populacionais (Zivadinov *et al.*, 2019; Racsca *et al.*, 2024). Além disso, a interação entre fatores genéticos e ambientais também pode afetar a resposta aos MMD (Gajofatto; Benedetti, 2015; Comini-Frota; Vasconcelos; Mendes, 2017).

No presente estudo, a análise dos desfechos relacionados à efetividade do tratamento demonstrou não haver diferença entre fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila. Este resultado, no entanto, deve ser interpretado com cautela, dado o número reduzido de pacientes que utilizaram teriflunomida e fumarato de dimetila, principalmente durante o segundo ano de seguimento. Alguns estudos indicam o fingolimode como opção terapêutica superior ao fumarato de dimetila e teriflunomida, com melhores resultados em termos de redução da taxa anual de surto, adesão e persistência no tratamento (Johnson *et al.*, 2017; Racsca *et al.*, 2024).

Estudo prospectivo com 664 pacientes austríacos não encontrou diferença ao comparar esses medicamentos orais em relação aos desfechos progressão de incapacidade e taxa anual de surto que foi estimada em 0,21 para fingolimode, 0,20 para fumarato de dimetila e 0,10 para o tratamento com teriflunomida ao longo de 12 meses (Guger *et al.*, 2019). Embasado apenas nos resultados da taxa anual de surto, revisão sistemática que avaliou todos os MMD disponíveis classificou o fingolimode e o fumarato de dimetila no mesmo nível de efetividade. Na revisão em questão, a teriflunomida apresentou taxa de surto de 0,74 (0,61 – 0,89) em comparação a 0,50 (0,40 a 0,61) para fumarato de dimetila e 0,46 (0,38 – 0,56) para tratamento com fingolimode (Giovannoni *et al.*, 2020).

A inflamação causada pela EM nem sempre resulta em surtos ou sintomas visíveis, por isso, os surtos podem não ser um indicador suficiente para avaliação de efetividade dos MMD para EM. Neste sentido, medidas como NEDA-3 ou NEDA-4 são mais sensíveis a diferentes aspectos da atividade da doença e refletem um padrão mais elevado de controle (Rotstein *et al.*, 2022).

Ao considerar o período observacional de dois anos deste estudo, a análise de efetividade do tratamento com fingolimode mostrou taxa anual de surto continuamente baixa (0,09 a 0,16), semelhante aos resultados dos principais estudos de fase III, FREEDOMS e TRANSFORMS (Cohen *et al.*, 2010; Calabresi *et al.*, 2014). Além disso, a maioria dos pacientes permanecendo livres de surtos (>88,0%), sem progressão da incapacidade (>87,0%) e livres de atividade radiológica da doença (\geq 78,0%). Esses achados corroboram as evidências

anteriormente publicadas em estudos de mundo real, os quais sugerem efetividade dessa terapia para controle da atividade clínica e radiológica da doença (Prosperini *et al.*, 2018; Comi *et al.*, 2020; Alroughani *et al.*, 2021). Nesses estudos, as taxas de surto variaram de 0,16 a 0,18, os pacientes que permaneceram livres de surtos totalizaram 75,0 a 88,0%, a ausência de progressão da incapacidade foi estimada entre 83,2 e 96,0% e a proporção de pacientes livres de atividade radiológica da doença variou de 68,6 a 83,2% (Prosperini *et al.*, 2018; Comi *et al.*, 2020; Alroughani *et al.*, 2021).

Em termos de resultados NEDA-4, esta medida ainda é pouco relatada em estudos de mundo real (Guevara *et al.*, 2019; Rotstein *et al.*, 2022). No presente estudo, a proporção de pacientes que alcançaram NEDA-4 após o primeiro e segundo ano de seguimento do tratamento com fingolimode foi de 67,1% e 74,6%, respectivamente. Este resultado é superior ao descrito na análise combinada de dois ensaios clínicos com 1731 indivíduos em uso de fingolimode, cuja prevalência deste desfecho variou de 27,1 a 44,8%, em sete anos de acompanhamento (Cree *et al.*, 2015). Outro estudo robusto nesse tema, envolveu mil pacientes com EM tratados com fingolimode e mostrou que aproximadamente 25,0% permaneceu em NEDA-4 durante o acompanhamento médio de seis anos (Rotstein *et al.*, 2022).

O tempo de seguimento mais curto do nosso estudo e o menor número de pacientes que se submeteram ao exame de ressonância magnética, podem justificar a diferença de dados NEDA-4. Um período de quatro anos foi sugerido como uma abordagem mais robusta para medida de perda de volume cerebral, e consequentemente, de resultados NEDA-4 (Rotstein *et al.*, 2022). Nesse contexto, é possível que um tempo de seguimento mais longo nesta própria coorte de pacientes possa acrescentar informações valiosas sobre esta medida.

Todavia, é fato que as análises de imagens de ressonância magnética no contexto de prática clínica estão sujeitas a discrepâncias devido a variabilidade na qualidade das imagens e aquisição de sequências de ressonância magnética com parâmetros de varredura não idênticos, além de diferenças na interpretação entre avaliadores (Rosenkrantz *et al.*, 2018). Assim, os riscos de variabilidade dos dados de imagem podem ser substancialmente reduzidos quando os pacientes são submetidos ao mesmo protocolo de ressonância magnética no mesmo aparelho, em um único local e com o mesmo avaliador (Guevara *et al.*, 2019).

Embora a população deste estudo seja notável por incluir 107 pacientes em tratamento oral modificador da doença, deve-se salientar que poucos utilizaram teriflunomida e fumarato de dimetila, o que dificulta declarações conclusivas sobre a efetividade desses medicamentos. Ainda assim, a taxa anual de surto identificada foi ao encontro das estimativas previamente

relatadas em estudos observacionais, cujas taxas variaram de 0,19 a 0,53 para teriflunomida e 0,11 a 0,47 para fumarato de dimetila (Boster *et al.*, 2017; Guger *et al.*, 2019; Racska *et al.*, 2024). Com relação aos demais desfechos de efetividade avaliados na presente pesquisa, estes foram similares aos descritos em estudos que sugerem impacto significativo da teriflunomida e do fumarato de dimetila no controle da atividade clínica e radiológica da doença (Elkjaer; Molnar; Illes, 2017; D'Amico *et al.*, 2018; Pilo de la Fuente *et al.*, 2020; Amato *et al.*, 2023).

Na Dinamarca, dados sobre o tratamento com teriflunomida em mais de três mil pacientes com EM evidenciaram elevada proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade (85,0%) e sem novos surtos (63,0%), onde aproximadamente metade permaneceu em tratamento com teriflunomida ao final de quase seis anos de acompanhamento (Papp *et al.*, 2021). Entre 886 pacientes com EM sob tratamento com fumarato de dimetila, mais de 77,0% permaneceram livres de surto e livres de progressão da incapacidade ao final de 42 meses de seguimento (Pilo de la Fuente *et al.*, 2020). Em termos de resultados NEDA-4, estudo prévio que monitorou 108 pacientes com EM tratados principalmente com fumarato de dimetila e teriflunomida, mostrou que 17,0% obtiveram NEDA-4 durante dois anos de acompanhamento, e sugere impacto limitado dos tratamentos de primeira linha no controle da doença (Bazzurri *et al.*, 2023).

Ao avaliar a efetividade das terapias farmacológicas para EM, deve-se considerar a adesão, tanto à dose quanto ao esquema de administração do MMD, condição-chave para alcançar os objetivos terapêuticos de reduzir a frequência de novos surtos, prevenir o acúmulo de incapacidade e promover a qualidade de vida do paciente (Hansen *et al.*, 2015; Burks; Marshall; Ye, 2017). Para EM, pesquisas sugerem que pacientes com uma RPM acima de 0,75 têm melhores resultados de tratamento, redução da hospitalização relacionada à EM e melhor qualidade de vida (Cohen *et al.*, 2015; Burks; Marshall; Ye, 2017; Gerber *et al.*, 2017; Becker *et al.*, 2018; Belotti *et al.*, 2023).

Neste trabalho, a RPM variou de 0,83 ($\pm 0,23$) a 0,94 ($\pm 0,13$) durante o primeiro ano de seguimento, e 0,79 ($\pm 0,22$) a 0,91 ($\pm 0,15$) no ano subsequente, sem diferença significativa entre fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila. Embora a RPM mediana para pacientes tratados com fingolimode tenha apresentado redução na comparação longitudinal ($p=0,020$), ainda assim manteve-se elevada, superior a 0,90 em ambos os períodos. Esses resultados encontram-se alinhados com dados de meta-análise concebida para avaliar adesão ao tratamento com medicamentos orais modificadores da doença para EM, a qual incluiu 31

estudos e 16.398 pacientes, e relatou RPM média de 0,83 (IC95% 0,74 - 0,92%) em 12 meses (Nicholas *et al.*, 2020).

As taxas de adesão aos MMDs em pacientes com EM variam amplamente entre os estudos (30,0 a 88,0%), provavelmente devido à heterogeneidade dos instrumentos de medidas utilizados e tipos de medicamentos avaliados (Haase; Kullmann; Ziemssen, 2016; Johnson *et al.*, 2017; Setayeshgar *et al.*, 2019; Yoon; Cheong, 2019; Nicholas *et al.*, 2020; Al-Keilani; Almomani, 2023). Neste estudo, que seguiu o critério de RPM $\geq 0,80$, a proporção de pacientes aderentes variou de 50,0% a 84,9%, dados que corroboram os achados de estudo canadense, no qual as taxas de adesão aos medicamentos orais modificadores da doença ao 12º e 24º mês de tratamento foram estimadas em 75,0% e 70,0% para fingolimode, 76,0% e 68,0% para teriflunomida e 68,0% e 56,0%, fumarato de dimetila, respectivamente (Duquette *et al.*, 2019).

Embora os medicamentos orais modificadores da doença ofereçam vantagens de conveniência e comodidade aos pacientes, são susceptíveis de serem esquecidos, principalmente quando exigem administração mais frequente, como fumarato de dimetila (Correia *et al.*, 2016; Johnson *et al.*, 2017; Deleu *et al.*, 2019), o que leva a falhas na adesão e, conseqüentemente, deixa os pacientes sob risco de complicações da doença (Montalban *et al.*, 2018).

Como demonstrado em estudos prévios, os fatores esquecimento e descuido com os horários de tomada do medicamento foram às causas de falha na adesão mais encontradas entre os pacientes que responderam ao Teste de Morisk-Green na presente pesquisa (Câmara; Gondim, 2017; Morillo Verdugo *et al.*, 2019). Uma possível consideração sobre o fato é que o esquecimento de tomar o medicamento pode estar relacionado a alterações do funcionamento cognitivo (processamento mental de memória, concentração e raciocínio), sintoma comum que pode afetar mais de 60,0% dos pacientes com EM (Menzin *et al.*, 2013; Fricska-Nagy *et al.*, 2016). Ainda, vale ressaltar que comorbidades como depressão e ansiedade, contribuem para o comprometimento cognitivo da EM (Marrie *et al.*, 2023).

Em última análise, as avaliações longitudinais das taxas de adesão, conforme RPM e Teste de Morisky-Green, mostraram tendência de redução da frequência de pacientes aderentes ao tratamento, corroborando com a literatura no que diz respeito a influência negativa da duração da doença sobre as taxas de adesão (McKay *et al.*, 2017; Setayeshgar *et al.*, 2019; Khedr *et al.*, 2024). Neste sentido, o trabalho da equipe multidisciplinar é fundamental, pois favorece a compreensão do paciente sobre seu estado de saúde e pode fazê-lo perceber a

importância da adesão ao tratamento medicamentoso para redução dos danos ocasionados pela EM (Meca-Lallana *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, a inclusão da perspectiva do paciente ganhou importância no tratamento da EM, particularmente como premissa para otimizar os benefícios da farmacoterapia (Kallmann *et al.*, 2019). Uma ligação entre a adesão ao tratamento em pacientes com EM e satisfação em relação ao MMD utilizado foi evidenciada anteriormente, de modo que índices mais elevados de satisfação foram associados a maiores taxas de adesão ao tratamento, menores taxas de surto e incapacidades (Haase; Kullmann; Ziemssen, 2016; Schriefer *et al.*, 2020).

Neste estudo a avaliação de satisfação dos pacientes em relação ao tratamento farmacológico utilizado mostrou pontuações médias geralmente acima de 82,0 pontos nos quatro domínios do TSQM[®]. Pontuações abaixo deste índice, como 78,5 e 79,2, foram atribuídas aos domínios conveniência e efetividade do tratamento com fumarato de dimetila, respectivamente. É possível que a posologia deste medicamento, uma cápsula duas vezes ao dia, tenha dificultado o cumprimento do tratamento proposto. Em estudo prévio, que também utilizou TSQM[®], as pontuações médias de satisfação global para os três medicamentos estudados foram de 67,8 a 69,6 pontos (Haase; Kullmann; Ziemssen, 2016), valores inferiores aos identificados nesta pesquisa. Segundo Eagle *et al.*, (2017), a variabilidade dos índices de satisfação relatados é justificada por diferenças no curso da doença, nível de incapacidade funcional, idade e experiências com tratamentos anteriores entre os pacientes.

Conforme resultados do TSQM[®], apenas o grupo em tratamento com fingolimode apresentou aumento das pontuações de satisfação atribuídas aos domínios durante o seguimento. Da mesma forma, uma melhoria significativa na satisfação com o tratamento, em todos os domínios do questionário, foi descrita por estudo suíço que incluiu dados de 211 pacientes tratados com fingolimode (Czaplinski *et al.*, 2014), o que sugere impacto positivo deste tratamento.

Um aspecto preocupante no manejo dos pacientes são os possíveis eventos adversos associados às terapias modificadoras da doença, os quais podem ser de diferentes níveis de gravidade, resultar em diminuição da qualidade de vida, baixa adesão ou mesmo abandono do tratamento (Zagmutt; Carroll, 2015). Entretanto, os três medicamentos estudados foram bem tolerados, conforme refletido em suas elevadas pontuações obtidas no domínio efeito colateral do TSQM[®]. As reações adversas reportadas corresponderam as observadas nos ensaios clínicos e estudos de mundo real (Gold *et al.*, 2012; Calabresi *et al.*, 2014; Confavreux *et al.*, 2014; Gold

et al., 2017; Vollmer *et al.*, 2017; Coyle *et al.*, 2017; D'Amico *et al.*, 2018; Ziemssen *et al.*, 2019; Alroughani *et al.*, 2021; Biernacki *et al.*, 2022).

Por causa de seus efeitos no sistema imunológico, a maioria dos tratamentos com MMDs está associada a risco aumentado de infecções oportunistas, geralmente do trato urinário e respiratório, além de outras complicações como reativação de varicela-zoster e tuberculose latente (Jakimovski *et al.*, 2021; McGinley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021; Smith; Kister, 2021). No entanto, é importante mencionar que embora o desenvolvimento de infecções do trato urinária seja frequentemente relatado durante o uso de todos os MMD, o surgimento dessas infecções também pode estar relacionado a complicações decorrentes de surtos que ocasionaram distúrbios urinários (Jalkh *et al.*, 2020; Medeiros Junior *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021).

A proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso, a qual foi maior nos grupos sob tratamento com fingolimode (74,4%) e fumarato de dimetila (75,0%), mostrou-se superior a encontrada em estudo transversal que avaliou a segurança da terapia com fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila em pacientes assistidos pelo SUS, cujos valores foram de 20,7%, 27,3% e 41,2%, respectivamente (Pinto *et al.*, 2024). Sobre este fato, é preciso ponderar que além das observações prospectivas produzirem dados mais robustos (Elkjaer; Molnar; Illes, 2017), o tempo de uso dos medicamentos pode influenciar na probabilidade reações adversas, visto que pacientes em início de tratamento tendem a relatar maior frequência de eventos adversos (Yang *et al.*, 2021; Bossart *et al.*, 2022). Ainda, o serviço de farmácia clínica prestado aos usuários deste centro, facilita a identificação de reações adversas, haja vista que a dispensação dos MMD é realizada por profissionais farmacêuticos que avaliam frequentemente possíveis eventos adversos.

Entre os medicamentos orais avaliados neste estudo, o fingolimode apresenta perfil de segurança mais complexo (Guarnera; Bramanti; Mazzon, 2017; Ziemssen *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2021). A redução na contagem absoluta de linfócitos relacionada aos moduladores da esfingosina 1-fosfato, como fingolimode, é decorrente do seu mecanismo de ação e considerada um evento adverso comum durante o tratamento, ocorrendo em até 20,0% dos pacientes (Francis *et al.*, 2014; Warnke *et al.*, 2014; Alroughani *et al.*, 2021), como demonstrado nesta pesquisa.

Em geral, após 10 dias consecutivos sem administração do fingolimode, cerca de 90,0% dos pacientes recuperam a faixa normal de linfócitos (Kappos *et al.*, 2018). Deste modo, a conduta adotada pela equipe de neurologistas deste centro para manejo dos casos de linfopenia foi a suspensão da ingestão diária deste medicamento pelo período de sete a 14 dias

consecutivos, juntamente com monitoramento regular do hemograma e vigilância de infecções oportunistas, em conformidade com o descrito na literatura (Zecca *et al.*, 2018; Ramos-Lopes *et al.*, 2021; Heidenreich *et al.*, 2021; Papeix *et al.*, 2022).

Em estudos prévios de mundo real, as descontinuações de tratamento com MMD para EM variaram de 20,0% a 85,0% (Nicholas *et al.*, 2020; Alroughani *et al.*, 2021; Hersh *et al.*, 2022; Racska *et al.*, 2024). Estas, são decorrentes de várias razões, entre as quais destacam-se os eventos adversos e falha terapêutica (Giovannoni; Southam; Waubant, 2012; Kallmann *et al.*, 2019; Mäurer *et al.*, 2019; Pavelek *et al.*, 2020). Dados que foram corroborados neste estudo, no qual 37,4% dos pacientes em seguimento descontinuaram o medicamento prescrito, principalmente devido a falha terapêutica (50,0%) e ocorrência de reações adversas (20,0%) bem conhecidas e também descritas em outros estudos (Comi *et al.*, 2016; Prosperini *et al.*, 2018; Amato *et al.*, 2023).

A variabilidade observada nas taxas de descontinuação pode ser influenciada pelas diferenças nas populações de estudo e diretrizes de tratamento adotadas em cada país. No Brasil, por exemplo, a estratégia de escalonamento é o principal modelo recomendado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2024). Assim, quando o paciente apresenta falha terapêutica, o clínico geralmente descontinua o tratamento e escala para opções farmacológicas de maior eficácia, buscando alcançar o controle da doença (Giovannoni *et al.*, 2016; Freedman *et al.*, 2020; Papp *et al.*, 2021). Isso foi observado no presente estudo, onde a maiorias dos pacientes que descontinuaram o tratamento foram escalonados para medicamentos mais eficazes, principalmente natalizumabe, acompanhando o sequenciamento estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM (Brasil, 2024).

Ao comparar as taxas de descontinuação de tratamento entre medicamentos orais para EM durante mais de três anos Racska *et al.*, (2024), identificou maior proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento com teriflunomida (85,0%) e fumarato de dimetila (81,0%), quando comparado ao fingolimode (75,0%), como evidenciado no presente estudo. Além deste, outros trabalhos corroboram os resultados encontrados, visto que o tratamento fingolimode foi associado a menor frequência de descontinuação, em comparação à teriflunomida e fumarato de dimetila (Vollmer *et al.*, 2017; Visaria *et al.*, 2018).

Assim como encontrado na nesta pesquisa, a descontinuação do tratamento relacionada ao risco-benefício desfavorável da terapia modificadora da doença também foi relatada em estudos anteriores (Kister, 2017; Birnbaum, 2017; Kister *et al.*, 2018; Hua *et al.*, 2019). Essa conduta tem sido adotada para os pacientes com mais de 60 anos de idade e que estão há pelo

menos quatro anos consecutivos sem atividade clínica e radiológica da doença. Isso porque as alterações imunológicas relacionadas à idade (imunossenescência) podem reduzir os benefícios do tratamento, enquanto os riscos tornam-se maiores devido ao desenvolvimento de comorbidades, maior suscetibilidade a efeitos adversos, infecções e malignidades relacionadas ao tratamento (Grebenciucova; Berger, 2017; Schweitzer *et al.*, 2019). Além das alterações relacionadas a imunossenescência, indivíduos mais velhos tem maior probabilidade de ter EMSP e, portanto, são menos propensos a se beneficiarem com opções terapêuticas disponibilizadas no SUS (Setayeshgar *et al.*, 2018).

Algumas limitações precisam ser consideradas para interpretação dos resultados deste estudo. Primeiramente, o número reduzido de pacientes tratados com teriflunomida e fumarato de dimetila comprometeu a generalização dos resultados, o que justifica a realização de avaliações adicionais. Ainda assim, a população de pacientes estudada foi notável por abranger 82,9% dos usuários em tratamento os medicamentos de interesse através do CEAF no Estado, e corresponder a uma das maiores coortes brasileiras. Ademais, a natureza prospectiva deste estudo permitiu registro mais detalhado das informações clínicas, em comparação aos estudos observacionais retrospectivos cuja condição pode subestimar a atividade clínica da doença e a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento.

Outro ponto importante se refere a ausência de resultados referente ao escore EDSS e exames de ressonância magnética para alguns pacientes, o que impediu a determinação do desfecho NEDA-4 nesses casos. Todavia, deve-se ponderar que 43,0% da população deste estudo dependia exclusivamente do SUS, a qual geralmente enfrenta dificuldades no acesso ao atendimento especializado com demora para realização de exames de alta complexidade, como ressonância magnética.

Outra limitação diz respeito as reações adversas reportadas durante os dois anos de seguimento dos pacientes. Embora o instrumento de coleta de dados tenha sido elaborado para explorar as reações adversas associados ao uso dos medicamentos fingolimode, teriflunomida e fumarato de dimetila, não se pode ignorar a possibilidade de que essas reações sejam relacionadas a outras causas, como comorbidades e uso contínuo de outros medicamentos. Por fim, a inclusão de pacientes com diferentes fenótipos de EM e variados tempos de doença, confere heterogeneidade a coorte, além de influenciar a resposta ao tratamento. Merece destaque que apesar dos medicamentos disponíveis mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM (Brasil, 2024) não serem aprovados para tratamento dos casos de EMPP, três pacientes com esse fenótipo utilizavam medicamento oral modificador da doença e,

portanto, foram incluídos no estudo. Isso reflete a experiência de mundo real dos pacientes tratados na prática clínica e os desafios do manejo terapêutico da doença no sistema de saúde do país.

Embora o número de estudos publicados a respeito dos tratamentos modificadores da doença para EM no contexto de vida real seja crescente, pesquisas dedicadas à avaliação de efetividade e segurança desses tratamentos em coortes brasileiras são raras (Julian *et al.*, 2020; Hersh *et al.*, 2022). Neste sentido, os resultados aqui apresentados enriquecem o conhecimento epidemiológico global relacionado a EM e fornecem evidências práticas sobre o tratamento com medicamentos orais modificadoras da doença no Brasil.

Considerando que estudos de mundo real são fontes importante de informação na prática clínica e desempenham papel fundamental na geração de evidências para políticas e tecnologias de saúde, a realização de estudos de longo prazo, especialmente multicêntricos, pode ampliar o entendimento sobre riscos e benefícios dos novos medicamentos modificadores da doença para EM (Trojano *et al.*, 2017; Adoni *et al.*, 2022; Biernacki *et al.*, 2022). Adicionalmente, sugere-se que sejam realizados estudos cuja abordagem esteja focada no estabelecimento de medidas compostas, como NEDA-4, a fim de otimizar a avaliação de efetividade desses tratamentos medicamentosos e contribuir para o avanço contínuo da gestão da EM.

7.CONCLUSÃO

O fingolimode demonstrou ser efetivo para pacientes com EM, com consequente redução da atividade clínica e radiológica da doença, baixa descontinuação de tratamento, além de elevados índices de satisfação e adesão à terapia medicamentosa. As reações adversas reportadas foram de fácil manejo e não consideradas inesperadas. Não houve necessidade de hospitalização e óbitos relacionados ao tratamento, o que confirma o perfil de segurança favorável deste medicamento.

A adoção da terapia com teriflunomida e fumarato de dimetila foi menor que o esperado e, portanto, nenhuma declaração conclusiva pode ser feita sobre a efetividade e segurança desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ABEM. **O que é Esclerose Múltipla?**. 2016. Disponível em: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla>. Acesso em: 23 nov. 2020.
- ABOSEIF, A. *et al.* Leveraging Real-World Evidence and Observational Studies in Treating Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 42, n. 1, p. 203–227, 2024.
- ADONI, T. *et al.* Disease-modifying treatment patterns among multiple sclerosis patients: a Brazilian descriptive study. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1–22, 2022. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/13989>. Acesso em: 19 nov. 2022.
- AIRES, A. *et al.* Diagnostic Delay of Multiple Sclerosis in a Portuguese Population. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 4, p. 289–294, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067423/>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- AL-KEILANI, M. S.; ALMOMANI, B. A. Medication adherence to disease-modifying therapies among a cohort of Jordanian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. **The International Journal of Pharmacy Practice**, p. riac081, 2023.
- ALNAJASHI, H. A.; ALSHAMRANI, F. J.; FREEDMAN, M. S. Tolerability and discontinuation rates in teriflunomide-treated patients. **Neurosciences**, v. 23, n. 3, p. 204–207, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8015587/>. Acesso em: 2 jan. 2023.
- ALONSO, R. *et al.* Evaluation of adherence to treatment in patients with multiple sclerosis from Latin America. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 63, p. 103915, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034822004266>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- AL-ROUGHANI, R. *et al.* Adherence to subcutaneous interferon beta-1a treatment among patients with relapsing multiple sclerosis: the MAIN-MS study. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1257455, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38090266/>. Acesso em: 26 jan. 2022.
- ALROUGHANI, R. *et al.* Real-world retrospective study of effectiveness and safety of fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis in the Middle East and North Africa (FINOMENA). **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 203, p. 106576, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714799/>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- AMATO, M. P. *et al.* Effectiveness of teriflunomide on No Evidence of Disease Activity and cognition in relapsing remitting multiple sclerosis: results of the NEDA3PLUS study. **Journal of Neurology**, v. 270, n. 10, p. 4687–4696, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1352458516686847>. Acesso em: 14 mar. 2021.

ANDORRA, M. *et al.* Assessing Biological and Methodological Aspects of Brain Volume Loss in Multiple Sclerosis. **JAMA neurology**, v. 75, n. 10, p. 1246–1255, 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2686314>. Acesso em: 26 jan. 2021.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>. Acesso em: 23 nov. 2020.

APÓSTOLOS, S. L. P. *et al.* How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2022. Disponível em: <https://www.arquivosdeneuropsiquiatria.org/article/how-to-choose-initial-treatment-in-multiple-sclerosis-patients-a-case-based-approach/>. Acesso em: 28 jun. 2022.

ATKINSON, M. J. *et al.* Hierarchical Construct Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. **Value in Health**, v. 8, p. S9–S24, 2005. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510604858>. Acesso em: 12 dez. 2020.

AXISA, P.-P.; HAFLER, D. A. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. **Current Opinion in Neurology**, v. 29, n. 3, p. 345–353, 2016. Disponível em: <https://journals.lww.com/00019052-201606000-00023>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B. J.; WEINER, H. L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. **Neuron**, v. 97, n. 4, p. 742–768, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627318300461>. Acesso em: 26 jan. 2022.

BANDARI, D. *et al.* Real-world treatment preferences among health care providers in the United States in selecting disease modifying therapies for patients with multiple sclerosis: a discrete choice experiment. **Journal of Medical Economics**, v. 26, n. 1, p. 1507–1518, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2279883>. Acesso em: 17 jan. 2024.

BAZZURRI, V. *et al.* Prevalence of 2-year “No evidence of disease activity” (NEDA-3 and NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. A real-world study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 79, p. 105015, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034823005163>. Acesso em: 29 nov. 2024.

BECKER, V. *et al.* Patient satisfaction and healthcare services in specialized multiple sclerosis centres in Germany. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, p. 175628561774884, 2018. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756285617748845>. Acesso em: 28 jun. 2022.

BELOTTI, L. M. B. *et al.* Impact of adherence to disease-modifying drugs in multiple sclerosis: A study on Italian real-world data. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 80, 2023. Disponível em: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(23\)00595-3/abstract](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(23)00595-3/abstract). Acesso em: 16 nov. 2024.

BERKOVICH, R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. **Neurotherapeutics**, v. 10, n. 1, p. 97–105, 2013. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-012-0160-7>. Acesso em: 25 mar. 2022.

BIERNACKI, T. *et al.* The safety and efficacy of fingolimod: Real-world data from a long-term, non-interventional study on the treatment of RRMS patients spanning up to 5 years from Hungary. **PloS One**, v. 17, n. 4, p. e0267346, 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0267346>. Acesso em: 14 out. 2022.

BIOGEN IDEC INC. **Tecfidera®: Fumarato de dimetila [Bula do medicamento na Internet. Bula do Profissional de Saúde]. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.** 2015. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351216949200755/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

BIRNBAUM, G. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. **International journal of MS care**, v. 19, n. 1, p. 11–14, 2017.

BOSSART, J. *et al.* Real-world disease-modifying therapy usage in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: Cross-sectional data from the Swiss Multiple Sclerosis Registry. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 60, p. 103706, 2022.

BOSTER, A. *et al.* Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database. **Neurology and Therapy**, v. 6, n. 1, p. 91–102, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447557/>. Acesso em: 25 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **MANUAL DO RECENTEADOR PARTE 2 CD-1.09-2**, Censo Demográfico 2020., 2019a. Disponível em: https://nacaomestica.org/blog4/wp-content/uploads/2017/02/ibge_manual_do_recenseador_censo2020p02.pdf. Acesso em: 29 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. **Diário Oficial da União, 23 de março de 2001**. Portaria nº 97, de 22 de março de 2001, p. 114, 2001. Disponível em: <https://biblioteca.in.gov.br/en/diario-oficial-da-uniao>. Acesso em: 23 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. **Diário Oficial da União**. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de Janeiro de 2014., 30 jan. 2014a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 29 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**. Portaria GM/MS nº 2981 de 30 de novembro de 2009., 2009. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2981_26_11_2009_rep.html Acesso em: 19 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Seção 1. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013, p. 69, 31 jul. 2013. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html. Acesso em: 19 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. **Diário Oficial da União nº 84**, Seção 1. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015, p. 40, 6 maio 2015. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-n-3-de-5-de-fevereiro-de-2021-303758777>. Acesso em: 23 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.. **Diário Oficial da União nº 67, de 9 de abril de 2018**, Seção 1. Portaria conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018, p. 100, abr. 2018. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/08/Protocolo-C1%C3%ADnico-e-Diretrizes-Terap%C3%AAuticas-PCDT-da-Esclerose-M%C3%BAltipla.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. **Diário Oficial da União nº 31**, Seção 1. Portaria Conjunta nº 3, de 5 de fevereiro de 2021, p. 88, 17 fev. 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-n-3-de-5-de-fevereiro-de-2021-303758777>. Acesso em: 23 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM). **Diário Oficial da União nº 187**, Seção 1. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 08, de 12 de setembro de 2024, p. 151, 26 set. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/pcdt-esclerose-multipla/view>. Acesso em: 30 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. **Diário Oficial da União nº 132**, Seção 1, n. Portaria Conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019, p. 59, 11 jul. 2019b. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-M--ltipla.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Torna pública a decisão de incorporar o fingolimode no Sistema Único de Saúde nos casos de: pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente; com surtos incapacitantes após falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer; com impossibilidade de uso de natalizumabe e sem contraindicação ao uso de fingolimode conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Diário Oficial da União nº 123**. Portaria nº 24, de 27 de junho de 2014, p. 11,

1 jul. 2014b. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2014/prt0024_27_06_2014.html. Acesso em: 19 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Torna pública a decisão de incorporar a teriflunomida no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS. **Diário Oficial da União**, Seção 1. Portaria nº 19, de 19 de abril de 2017, p. 38, 24 abr. 2017a. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19275596/do1-2017-09-04-portaria-n-39-de-31-de-agosto-de-2017-19275567. Acesso em: 19 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Torna pública a decisão de incorporar o fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS. **Diário Oficial da União nº 170**, Seção 1, n. Portaria nº 39, de 31 de agosto de 2017, p. 52, 4 set. 2017b. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19275596/do1-2017-09-04-portaria-n-39-de-31-de-agosto-de-2017-19275567. Acesso em: 19 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Série B. Textos Básicos de Saúde, p. 262, 2010. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf. Acesso em: 23 abr. 2020.

BROWN, J. P. *et al.* Use of real-world evidence in post marketing medicines regulation in the European Union: a systematic assessment of European Medicines Agency referrals 2013–2017. **BMJ Open**, v. 9, n. 10, p. e028133, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830614/>. Acesso em: 14 nov. 2023.

BUNGANIC, R. *et al.* Effect of therapeutic plasma exchange in treatment of severe multiple sclerosis relapse - a retrospective analysis (P1-1.Virtual). **Neurology**, v. 98, n. 18 Supplement, 2022. Disponível em: https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/2791. Acesso em: 27 jun. 2022.

BURKS, J.; MARSHALL, T.; YE, X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 9, p. 251–260, 2017. Disponível em: <https://www.dovepress.com/adherence-to-disease-modifying-therapies-and-its-impact-on-relapse-hea-peer-reviewed-article-CEOR>. Acesso em: 28 jun. 2022.

BURTON, J. M.; FREEDMAN, M. S. The Shifting Landscape of Disease-Modifying Therapies for Relapsing Multiple Sclerosis:. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 38, n. 2, p. 210–216, 2018. Disponível em: <http://journals.lww.com/00041327-201806000-00017>. Acesso em: 12 dez. 2020.

CALABRESI, P. A. *et al.* Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 6, p. 545–556, 2014.

CÂMARA, N. A. A. C.; GONDIM, A. P. S. Factors associated with adherence to immunomodulator treatment in people with multiple sclerosis. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, p. e16132, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/bjps/a/4q3YDXnXGK9LKCMTLHmjvLL/?lang=en>. Acesso em: 5 abr. 2023.

CAMM, J. *et al.* Cardiac and vascular effects of fingolimod: mechanistic basis and clinical implications. **American Heart Journal**, v. 168, n. 5, p. 632–644, 2014.

CAPRA, R. *et al.* Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 23, n. 13, p. 1757–1761, 2017. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516687402>. Acesso em: 2 fev. 2022.

CARNERO CONTENTTI, E.; GIACHELLO, S.; CORREALE, J. Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 27, n. 1, p. 117–129, 2021.

CASANOVA, B.; QUINTANILLA-BORDÁS, C.; GASCÓN, F. Escalation vs. Early Intense Therapy in Multiple Sclerosis. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 1, p. 119, 2022.

CAVENAGHI, V. B. *et al.* Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 3, p. 222–225, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802017000300222&lng=en&tlng=en. Acesso em: 18 jun. 2021.

CHEN, J. *et al.* Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 28484, 2016. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep28484>. Acesso em: 2 fev. 2022.

CIAMPI, E. *et al.* Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis and impact on physical disability according to disease phenotypes. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 46, p. 102565, 2020.

CLAES, N. *et al.* B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 2015. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00642/abstract>. Acesso em: 11 mar. 2022.

COHEN, J. A. *et al.* Leveraging real-world data to investigate multiple sclerosis disease behavior, prognosis, and treatment. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 1, p. 23–37, 2020. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458519892555>. Acesso em: 28 jun. 2022.

COHEN, J. A. *et al.* Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 402–415, 2010. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907839>. Acesso em: 27 jun. 2022.

COHEN, B. A. *et al.* Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, n. 1, p. 75–82, 2015.

COHEN, J. A.; CHUN, J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 69, n. 5, p. 759–777, 2011.

COMI, G. *et al.* Effectiveness of fingolimod in real-world relapsing-remitting multiple sclerosis Italian patients: the GENIUS study. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 41, n. 10, p. 2843–2851, 2020.

COMI, G. *et al.* Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 5, p. 97–104, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034815300225>. Acesso em: 26 nov. 2024.

COMINI-FROTA, E. R.; VASCONCELOS, C. C. F.; MENDES, M. F. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 1, p. 57–65, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000100057&lng=en&tlng=en. Acesso em: 9 maio 2021.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **The Lancet**, v. 372, n. 9648, p. 1502–1517, 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608616207>. Acesso em: 30 mar. 2021.

CONFAVREUX, C. *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 3, p. 247–256, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442213703089>. Acesso em: 11 abr. 2021.

CORREIA, I. *et al.* Predictors of first-line treatment persistence in a Portuguese cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 33, p. 73–78, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586816301825>. Acesso em: 18 nov. 2024.

COYLE, P. K. *et al.* Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 17, p. 107–115, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034817301566>. Acesso em: 1 abr. 2023.

CRAMER, J. A. *et al.* Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. **Value in Health**, v. 11, n. 1, p. 44–47, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510604950>. Acesso em: 4 abr. 2023.

CREE, B. A. C. *et al.* **Long-term effects of fingolimod on NEDA by year of treatment.** Barcelona, Espanha., 2015. Disponível em: <https://www.novartis.com/news/media-releases/long-term-efficacy-gilenya-reinforced-new-no-evidence-disease-activity-neda-4-analysis-ms-patients-over-seven-years>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CZAPLINSKI, A. *et al.* Interim Results of the Swiss Post Marketing Surveillance Monitoring Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (SWISSASCENT) (P4.179). **Neurology**, v. 82, n. 10_supplement, p. P4.179, 2014. Disponível em: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.82.10_supplement.P4.179. Acesso em: 12 nov. 2024.

DA GAMA PEREIRA, A. B. C. N. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, n. 6, p. 572–579, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034815001212>. Acesso em: 13 dez. 2020.

DABÉS, C. G. e S.; ALMEIDA, A. M.; ACURCIO, F. de A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 12, p. 2599–2609, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015001202599&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 7 ago. 2022.

D'AMICO, E. *et al.* Comparable efficacy and safety of dimethyl fumarate and teriflunomide treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: an Italian real-world multicenter experience. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, p. 1756286418796404, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131312/>. Acesso em: 25 nov. 2024.

DARGAHI, N. *et al.* Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. **Brain Sciences**, v. 7, n. 12, p. 78, 2017. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2076-3425/7/7/78>. Acesso em: 27 jun. 2022.

DE STEFANO, N. *et al.* Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. **CNS Drugs**, v. 28, n. 2, p. 147–156, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0140-z>. Acesso em: 5 jul. 2022.

DELEU, D. *et al.* Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the Middle Eastern and North African (MENA) region: an overview. **Current Medical Research and Opinion**, v. 35, n. 2, p. 249–260, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1476334>. Acesso em: 28 jun. 2022.

DENDROU, C. A.; FUGGER, L.; FRIESE, M. A. Immunopathology of multiple sclerosis. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 9, p. 545–558, 2015. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nri3871>. Acesso em: 12 dez. 2020.

DESIDÉRIO, C. S. *et al.* Mapping the Therapeutic Options for Multiple Sclerosis in Brazil: A Comprehensive Analysis. **Sclerosis**, v. 2, n. 1, p. 13–41, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2813-3064/2/1/3>. Acesso em: 26 jul. 2024.

DIEBOLD, M.; DERFUSS, T. Immunological treatment of multiple sclerosis. **Seminars in Hematology**, v. 53, p. S54–S57, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196316300282>. Acesso em: 27 jun. 2022.

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**, v. 26, n. 1, p. 27–40, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13819>. Acesso em: 25 mar. 2022.

DUQUETTE, P. *et al.* A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. **PloS One**, v. 14, n. 1, p. e0210417, 2019. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210417>. Acesso em: 10 jan. 2021.

EAGLE, T. *et al.* Treatment satisfaction across injectable, infusion, and oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 18, p. 196–201, 2017.

ELKJAER, M. L.; MOLNAR, T.; ILLES, Z. Teriflunomide for multiple sclerosis in real-world setting. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 136, n. 5, p. 447–453, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12755>. Acesso em: 24 nov. 2024.

EVANS, C. *et al.* Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in the Americas: A Systematic Review. **Neuroepidemiology**, v. 40, n. 3, p. 195–210, 2013. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/342779>. Acesso em: 5 mar. 2022.

EVANS, C. *et al.* Long-Term Persistence With the Immunomodulatory Drugs for Multiple Sclerosis: A Retrospective Database Study. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 2, p. 341–350, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291812000070>. Acesso em: 12 dez. 2020.

FERNÁNDEZ, O. *et al.* Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study). **Journal of Neurology**, v. 257, n. 9, p. 1500–1507, 2010.

FERNÁNDEZ, O. *et al.* Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 3, p. 516–522, 2017.

FERREIRA, C. M. *et al.* Pharmaceutical Service for Multiple Sclerosis Carriers in Brazil: A State Model. **Global Journal of Health Science**, v. 12, n. 13, p. 32, 2020. Disponível em: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/view/0/44013>. Acesso em: 1 jul. 2022.

FERRO, J.; PIMENTEL, J. **Neurologia fundamental: princípios, diagnóstico e tratamento**. Lisboa: Lidel, 2013.

FILIPPI, M. *et al.* Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 4, p. 349–360, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442212700030>. Acesso em: 11 mar. 2022.

FILIPPI, M. *et al.* Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. **Journal of Neurology**, 2022.

Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00415-022-11193-w>. Acesso em: 27 jun. 2022.

FILIPPI, M. *et al.* Multiple sclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 43, 2018. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41572-018-0041-4>. Acesso em: 27 jun. 2022.

FISCHER, S. *et al.* Lymphocyte Counts and Multiple Sclerosis Therapeutics: Between Mechanisms of Action and Treatment-Limiting Side Effects. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 3177, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8625745/>. Acesso em: 22 ago. 2022.

FOX, R. J. *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 12, p. 1087–1097, 2012.

FRAHM, N.; HECKER, M.; ZETTL, U. K. Polypharmacy in outpatients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A single-center study. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. e0211120, 2019. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211120>. Acesso em: 25 mar. 2022.

FRANCIS, G. *et al.* Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 20, n. 4, p. 471–480, 2014.

FREEDMAN, M. S. *et al.* Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 47, n. 4, p. 437–455, 2020. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/treatment-optimization-in-multiple-sclerosis-canadian-ms-working-group-recommendations/6F71BA9F915D7AC1228BBB52EF3B8AD7>. Acesso em: 26 nov. 2022.

FRICSKA-NAGY, Z. *et al.* The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 7, p. 26–32, 2016.

GAITÁN, M. I.; CORREALE, J. Multiple Sclerosis Misdiagnosis: A Persistent Problem to Solve. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 466, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00466/full>. Acesso em: 26 jan. 2022.

GAJOFATTO, A.; BENEDETTI, M. D. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop?. **World Journal of Clinical Cases**, v. 3, n. 7, p. 545, 2015. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v3/i7/545.htm>. Acesso em: 9 maio 2021.

GANDHI, R.; LARONI, A.; WEINER, H. L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. **Journal of neuroimmunology**, v. 221, n. 1–2, p. 7–14, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854189/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

- GERBER, B. *et al.* The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 18, p. 218–224, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034817302456>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- GHIASIAN, M. *et al.* Assessment of delayed diagnosis and treatment in multiple sclerosis patients during 1990-2016. **Acta Neurologica Belgica**, v. 121, n. 1, p. 199–204, 2021.
- GIORGIO, A. *et al.* Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. **NeuroImage**, v. 51, n. 3, p. 943–951, 2010.
- GIOVANNONI, G. *et al.* A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. **Neurology and Therapy**, v. 9, n. 2, p. 359, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7606402/>. Acesso em: 16 nov. 2024.
- GIOVANNONI, G. *et al.* Brain health: time matters in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 9, p. S5–S48, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221103481630102X>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- GIOVANNONI, G. *et al.* Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, n. 4, p. 329–333, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034815000450>. Acesso em: 9 jul. 2024.
- GIOVANNONI; SOUTHAM, E.; WAUBANT, E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 18, n. 7, p. 932–946, 2012.
- GLANZ, B. I. *et al.* Treatment Satisfaction in Multiple Sclerosis. **International Journal of MS Care**, v. 16, n. 2, p. 68, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4106393/>. Acesso em: 7 nov. 2024.
- GLANZ, B. I. *et al.* Work Productivity in Relapsing Multiple Sclerosis: Associations with Disability, Depression, Fatigue, Anxiety, Cognition, and Health-Related Quality of Life. **Value in Health**, v. 15, n. 8, p. 1029–1035, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512017111>. Acesso em: 2 fev. 2022.
- GOLD, R. *et al.* Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 23, n. 2, p. 253–265, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1352458516649037>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- GOLD, R. *et al.* Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 12, p. 1098–1107, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>. Acesso em: 9 out. 2022.
- GOLD, R. *et al.* Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 13, p. 175628642091500,

2020. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286420915005>. Acesso em: 28 jun. 2022.

GONÇALVES, M. V. M. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in key cities of Brazil. A study in Joinville, Southern Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 122–126, 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/anp/a/xBP9pR3XjmzGfgbLZzxgWPf/?lang=en>. Acesso em: 19 nov. 2022.

GREBENCIUCOVA, E.; BERGER, J. R. Immunosenescence: the Role of Aging in the Predisposition to Neuro-Infectious Complications Arising from the Treatment of Multiple Sclerosis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 8, p. 61, 2017.

GROSS, R. H.; CORBOY, J. De-escalation and Discontinuation of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11910-024-01355-w>. Acesso em: 16 jul. 2024.

GROSS, R. H.; CORBOY, J. R. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies:. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 25, n. 3, p. 715–735, 2019. Disponível em: <http://journals.lww.com/00132979-201906000-00010>. Acesso em: 7 jan. 2021.

GUARNERA, C.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 2193–2207, 2017. Disponível em: <https://www.dovepress.com/comparison-of-efficacy-and-safety-of-oral-agents-for-the-treatment-of--peer-reviewed-article-DDDT>. Acesso em: 12 dez. 2020.

GUEVARA, C. *et al.* Prospective Assessment of No Evidence of Disease Activity-4 Status in Early Disease Stages of Multiple Sclerosis in Routine Clinical Practice. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 788, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668013/>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GUGER, M. *et al.* Real-life use of oral disease-modifying treatments in Austria. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 140, n. 1, p. 32–39, 2019.

HAASE, R.; KULLMANN, J. S.; ZIEMSEN, T. Therapy satisfaction and adherence in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: the THEPA-MS survey. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 9, n. 4, p. 250–263, 2016. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562856166634247>. Acesso em: 28 jun. 2022.

HAIDER, L. *et al.* Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 12, p. 1386–1395, 2014. Disponível em: <https://jnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnp-2014-307712>. Acesso em: 27 jun. 2022.

HANSEN, K. *et al.* Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. **PloS One**, v. 10, n. 7, p. e0133279, 2015.

- HARTUNG *et al.* Immune regulation of multiple sclerosis. *In: HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY*. Elsevier, 2014. v. 122, p. 3–14. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000017>. Acesso em: 11 mar. 2022.
- HARTUNG, D. M. *et al.* Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy Use in the Department of Veteran Affairs and Medicare: A Comparative Analysis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, p. 106159, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034824007351>. Acesso em: 12 nov. 2024.
- HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. **The American Journal of Medicine**, v. 133, n. 12, p. 1380-1390.e2, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934320306021>. Acesso em: 5 jul. 2022.
- HAUSER, S. L.; GOODIN, D. S. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. *In: HAUSER, Stephen L.; JOSEPHSON, S. Andrew. In: NEUROLOGIA CLÍNICA DE HARRISON*. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. p. 366–370.
- HAVLA, J. *et al.* Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, n. 51–52, p. 879–886, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282476/>. Acesso em: 13 mar. 2023.
- HE, A. *et al.* Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. **The Lancet. Neurology**, v. 19, n. 4, p. 307–316, 2020.
- HEIDENREICH, P. A. *et al.* Interventions to Increase Leukocyte Testing during Treatment with Dimethyl Fumarate. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 19, p. 10312, 2021.
- HELDNER, M. R. *et al.* Behavioral Changes in Patients with Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 8, p. 437, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581390/>. Acesso em: 29 dez. 2022.
- HERSH, C. M. *et al.* Real-world effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod in a cohort of patients with multiple sclerosis using standardized, quantitative outcome metrics. **Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical**, v. 8, n. 1, p. 205521732110698, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20552173211069852>. Acesso em: 28 jun. 2022.
- HIGUERA, L.; CARLIN, C. S.; ANDERSON, S. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 22, n. 12, p. 1394–1401, 2016.
- HILLERT, J. *et al.* A comparative study of teriflunomide and dimethyl fumarate within the Swedish MS Registry. **Multiple Sclerosis Journal**, p. 135245852110196, 2021. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13524585211019649>. Acesso em: 26 jan. 2022.
- HOLSTIEGE, J. *et al.* Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. **Multiple Sclerosis and Related**

Disorders, p. 103534, 2022. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034822000499>. Acesso em: 26 jan. 2022.

HOU, J. *et al.* Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 11, p. e2134627, 2021. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786182>. Acesso em: 4 jul. 2022.

HOWARD, J.; TREVICK, S.; YOUNGER, D. S. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 34, n. 4, p. 919–939, 2016. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073386191630038X>. Acesso em: 22 dez. 2020.

HUA, L. H. *et al.* Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 25, n. 5, p. 699–708, 2019.

HUGHES, S. E.; MACARON, G. **Fast Facts: Multiple Sclerosis: A new era of disease modification and treatment**. [s. l.]: S. Karger AG, 2021. Disponível em:

<https://www.karger.com/Book/Home/280608>. Acesso em: 5 mar. 2022.

INGWERSEN, J.; AKTAS, O.; HARTUNG, H.-P. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. **Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v. 13, n. 1, p. 47–57, 2016.

INOJOSA, H. *et al.* The need for a strategic therapeutic approach: multiple sclerosis in check. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 13, p. 204062232110630, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406223211063032>. Acesso em: 26 jan. 2022.

INOJOSA, H.; SCHRIEFER, D.; ZIEMSEN, T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 5, p. 102512, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997220300641>. Acesso em: 27 jun. 2022.

IZQUIERDO, G. *et al.* The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. **PloS One**, v. 12, n. 4, p. e0176174, 2017. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0176174>. Acesso em: 12 out. 2024.

JAKIMOVSKI, D. *et al.* Considering patient age when treating multiple sclerosis across the adult lifespan. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 21, n. 3, p. 353–364, 2021.

JALKH, G. *et al.* Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. **Vaccines**, v. 9, n. 1, p. 12, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/1/12>. Acesso em: 11 abr. 2021.

JENDRETZKY, K. F. *et al.* Prevalence of comorbid autoimmune diseases and antibodies in newly diagnosed multiple sclerosis patients. **Neurological Research and Practice**, v. 6, p. 55, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11556020/>. Acesso em: 17 nov. 2024.

JOHNSON, K. M. *et al.* Real-World Adherence and Persistence to Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Patients Over 1 Year. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 23, n. 8, p. 844–852, 2017. Disponível em: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2017.23.8.844>. Acesso em: 28 jun. 2022.

JONKER, M. F. *et al.* Summarizing Patient Preferences for the Competitive Landscape of Multiple Sclerosis Treatment Options. **Medical Decision Making**, v. 40, n. 2, p. 198–211, 2020. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X19897944>. Acesso em: 26 jan. 2022.

JORDAN, A. L. *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 28, n. 1, p. 7–15, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520949158>. Acesso em: 28 jun. 2022.

JULIAN, G. S. *et al.* Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach. **PloS One**, v. 15, n. 3, p. e0229768, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229768>. Acesso em: 30 jun. 2022.

KAISEY, M.; SOLOMON, A. J. Multiple Sclerosis Diagnostic Delay and Misdiagnosis. **Neurologic Clinics**, v. 42, n. 1, p. 1–13, 2024. Disponível em: [https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619\(23\)00064-6/fulltext](https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619(23)00064-6/fulltext). Acesso em: 6 maio 2024.

KALLMANN, B. A. *et al.* Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, p. 175628641983507, 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286419835077>. Acesso em: 13 abr. 2021.

KAMM, C. P.; UITDEHAAG, B. M.; POLMAN, C. H. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. **European Neurology**, v. 72, n. 3–4, p. 132–141, 2014. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/360528>. Acesso em: 2 fev. 2022.

KAPPOS, L. *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 387–401, 2010. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0909494>. Acesso em: 27 jun. 2022.

KAPPOS, L. *et al.* Inclusion of brain volume loss in a revised measure of ‘no evidence of disease activity’ (NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 22, n. 10, p. 1297–1305, 2016. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458515616701>. Acesso em: 4 jul. 2022.

KAPPOS, L. *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10127, p. 1263–1273, 2018.

KHEDR, E. M. *et al.* Treatment satisfaction with disease-modifying therapy is the only predictor of Adherence among multiple sclerosis patients from Upper Egypt. **Scientific**

Reports, v. 14, n. 1, p. 7027, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-57116-9>. Acesso em: 16 jul. 2024.

KIM, W. *et al.* Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. **Journal of Clinical Neurology**, v. 11, n. 1, p. 9, 2015. Disponível em: <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2015.11.1.9>. Acesso em: 12 dez. 2020.

KISTER, I. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS - YES. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 23, n. 9, p. 1188–1190, 2017.

KISTER, I. *et al.* Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 391, p. 72–76, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X1830251X>. Acesso em: 29 mar. 2023.

KLONOFF, D. C. The New FDA Real-World Evidence Program to Support Development of Drugs and Biologics. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 14, n. 2, p. 345–349, 2020.

KLOTZ, L. *et al.* Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, p. 175628641983657, 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286419836571>. Acesso em: 11 abr. 2021.

KOBELT, G. *et al.* New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 23, n. 8, p. 1123–1136, 2017. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517694432>. Acesso em: 13 abr. 2021.

KOŁTUNIUK, A.; CHOJDAK-ŁUKASIEWICZ, J. Adherence to Therapy in Patients with Multiple Sclerosis—Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 4, p. 2203, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/4/2203>. Acesso em: 16 jul. 2024.

KOZMA, C. M. *et al.* Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. **Patient Preference and Adherence**, v. 7, p. 509–516, 2013.

KRYSKO, K. M. *et al.* Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 23, n. 4, p. 11, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8008016/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444–1444, 1983. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>. Acesso em: 16 mar. 2021.

LANA-PEIXOTO, M. A. *et al.* The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, p. 102–107, 2012. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/anp/a/NQL83dtJmmXFh745DRhk43h/?lang=en>. Acesso em: 6 nov. 2022.

LARONI, A. *et al.* Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. **Neurology**, v. 89, n. 22, p. 2222–2229, 2017. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/89/22/2222>. Acesso em: 22 nov. 2022.

LE PAGE, E. *et al.* Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 386, n. 9997, p. 974–981, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615611370>. Acesso em: 25 mar. 2022.

LEBRUN-FRENAY, C. *et al.* Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. **Annals of Neurology**, v. 88, n. 2, p. 407–417, 2020.

LERAY, E. *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 172, n. 1, p. 3–13, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378715009194>. Acesso em: 12 dez. 2020.

LIBERATO, A. C. S. *et al.* Satisfaction with medication in coronary disease treatment: psychometrics of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, n. 0, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692016000100334&lng=en&tlng=en. Acesso em: 28 jun. 2022.

LILL, C. M. Recent Advances and Future Challenges in the Genetics of Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 5, 2014. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00130/abstract>. Acesso em: 2 fev. 2022.

LIMA-DELLAMORA, E. da C. *et al.* Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000302001&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 7 ago. 2022.

LORSCHIEDER, J. *et al.* Defining secondary progressive multiple sclerosis. **Brain**, v. 139, n. 9, p. 2395–2405, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/aww173>. Acesso em: 2 fev. 2022.

LUBLIN, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278–286, 2014. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0000000000000560>. Acesso em: 12 dez. 2020.

LUCCHETTA, R. C. *et al.* Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. **CNS Drugs**, v. 32, n. 9, p. 813–826, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0541-5>. Acesso em: 27 jun. 2022.

LUCCHETTA, R. C. *et al.* Outcome measures for disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis randomized clinical trials: a scoping review protocol. **JBISIRIR-D-19-00178**. *JBISIRIR-D-19-00178*, v. Publish Ahead of Print, 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.11124/JBISIRIR-D-19-00178>. Acesso em: 5 ago. 2022.

MAKHANI, N.; TREMLETT, H. The multiple sclerosis prodrome. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 8, p. 515–521, 2021. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41582-021-00519-3>. Acesso em: 27 jun. 2022.

MANOUCHEHRINIA, A. *et al.* Association of Pre-Disease Body Mass Index With Multiple Sclerosis Prognosis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 232, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958198/>. Acesso em: 29 nov. 2022.

MARCK, C. H. *et al.* Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. **PloS One**, v. 11, n. 2, p. e0148573, 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148573>. Acesso em: 23 nov. 2022.

MARIN, C. E. *et al.* Evaluation of diagnosis and treatment practices of Brazilian neurologists among patients with multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 598–606, 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/anp/a/xWSvmvvSHrGkYYwvv3rZLm/?lang=en>. Acesso em: 6 nov. 2022.

MARKOWITZ, C. E. Multiple sclerosis update. **The American Journal of Managed Care**, v. 19, n. 16 Suppl, p. s294-300, 2013.

MARQUES, V. D. *et al.* Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 8, p. 539–554, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018000800539&tlng=en. Acesso em: 17 jul. 2022.

MARRIE, R. A. *et al.* Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. **Neurology**, v. 72, n. 2, p. 117–124, 2009. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f>. Acesso em: 6 maio 2024.

MARRIE, R. A. *et al.* Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1197195, 2023.

MÄURER, M. *et al.* Reasons to switch: a noninterventional study evaluating immunotherapy switches in a large German multicentre cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, p. 175628641989207, 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286419892077>. Acesso em: 28 jun. 2022.

MCDONALD, W. I. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v.

50, n. 1, p. 121–127, 2001. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.1032>. Acesso em: 24 mar. 2021.

MCGINLEY, M. P.; GOLDSCHMIDT, C. H.; RAE-GRANT, A. D. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. **JAMA**, v. 325, n. 8, p. 765, 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776694>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MCKAY, K. A. *et al.* Disease-Modifying Therapies and Adherence in Multiple Sclerosis: Comparing Patient Self-Report with Pharmacy Records. **Neuroepidemiology**, v. 48, n. 3–4, p. 124–130, 2017.

MCKAY, K. A. *et al.* Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 90, n. 15, p. e1316–e1323, 2018.

MECA-LALLANA, V. *et al.* Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 42, n. 12, p. 5183–5193, 2021.

MEDEIROS JUNIOR, W. L. G. D. *et al.* Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 46, p. 102462, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221103482030537X>. Acesso em: 4 dez. 2024.

MELO, N. A. **Avaliação da adesão à terapêutica anti-hipertensiva em pacientes hipertensos resistentes**. 2005. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

MENZIN, J. *et al.* Narrative Review of the Literature on Adherence to Disease-Modifying Therapies Among Patients with Multiple Sclerosis. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 19, n. 1 Supp A, p. S24–S40, 2013. Disponível em: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24>. Acesso em: 28 jun. 2022.

MEYER-MOOCK, S. *et al.* Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. **BMC Neurology**, v. 14, n. 1, p. 58, 2014. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-58>. Acesso em: 15 dez. 2020.

MILO, R.; MILLER, A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 518–524, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156899721400024X>. Acesso em: 13 dez. 2020.

MONTALBAN, X. *et al.*ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 24, n. 2, p. 96–120, 2018. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517751049>. Acesso em: 16 mar. 2021.

MORILLO VERDUGO, R. *et al.* Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. **Patient Preference and Adherence**, v. 13, p. 261–272, 2019.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67–74, 1986. Disponível em: <http://journals.lww.com/00005650-198601000-00007>. Acesso em: 13 dez. 2020.

MOSS, B. P.; RENSEL, M. R.; HERSH, C. M. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple Sclerosis. **Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 14, n. 4, p. 999–1017, 2017.

MOSTAFA, W. Z.; HEGAZY, R. A. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 6, p. 793–804, 2015.

MSAA. **Long-Term Treatments for Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Association of America**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <https://mymsaa.org/ms-information/treatments/long-term/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

MSIF. **The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition**, 2020. Disponível em: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2022.

MUNSELL, M. *et al.* An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. **Patient Preference and Adherence**, v. 11, p. 55–62, 2016. Disponível em: <https://www.dovepress.com/an-evaluation-of-adherence-in-patients-with-multiple-sclerosis-newly-i-peer-reviewed-article-PPA>. Acesso em: 10 jan. 2021.

NANDOSKAR, A. *et al.* Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. **Drugs**, v. 77, n. 8, p. 885–910, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-017-0726-0>. Acesso em: 2 fev. 2022.

NAPIER, J. *et al.* Modulating acute neuroinflammation in intracerebral hemorrhage: the potential promise of currently approved medications for multiple sclerosis. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 41, n. 1, p. 7–15, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08923973.2019.1566361>. Acesso em: 27 jun. 2022.

NEWSOME, S. D. *et al.* No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. **Neurology and Therapy**, v. 12, n. 6, p. 1909–1935, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00549-7>. Acesso em: 9 jul. 2024.

NICHOLAS, J. A. *et al.* Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurology**, v. 20, n. 1, p. 281, 2020. Disponível em: <https://bmneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-020-01830-0>. Acesso em: 28 jun. 2022.

NMSS. **What is MS? National Multiple Sclerosis Society**, 2022. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>. Acesso em: 30 jun. 2022.

NOURBAKSH, B.; MOWRY, E. M. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis: **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 25, n. 3, p. 596–610, 2019. Disponível em: <http://journals.lww.com/00132979-201906000-00004>. Acesso em: 2 fev. 2022.

NOVARTIS BIOCIEÊNCIAS LTDA. **GILENYA®: Cloridrato de fingolimode [Bula do medicamento na Internet. Bula do Profissional de Saúde]. Novartis Biociencias S.A.** 2015. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190569201016/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

O'CONNOR, P. *et al.* Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 14, p. 1293–1303, 2011. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1014656>. Acesso em: 11 abr. 2021.

OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. **Current Opinion in Neurology**, v. 31, n. 6, p. 752–759, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/00019052-201812000-00015>. Acesso em: 5 fev. 2022.

OIGMAN, W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 30–34, 2006.

OLIVEIRA, V. M. de *et al.* Association of clinical epidemiological factors to polypharmacy among patients with multiple sclerosis: real-life data. **ABCS Health Sciences**, v. 46, p. e021212–e021212, 2021. Disponível em: <https://www.portalnepas.org.br/abcshs/article/view/1899>. Acesso em: 2 jan. 2023.

OLSSON, T.; BARCELLOS, L. F.; ALFREDSSON, L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 1, p. 25–36, 2017. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.187>. Acesso em: 2 fev. 2022.

ONTANEDA, D. *et al.* Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 10, p. 973–980, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219301516>. Acesso em: 27 jun. 2022.

ORRELL, R. W. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 98, n. 6, p. 289–289, 2005. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/014107680509800616>. Acesso em: 2 fev. 2022.

PANDIT, L. No evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis - Shifting the goal posts. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 22, n. 3, p. 261, 2019. Disponível em: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2019/22/3/261/258087>. Acesso em: 27 jun. 2022.

PAPEIX, C. *et al.* Long-Term Effectiveness, Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients with Multiple Sclerosis in Real-World Treatment Settings in France: The VIRGILE Study. **Neurology and Therapy**, v. 11, n. 2, p. 633–658, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00334-y>. Acesso em: 2 dez. 2022.

PAPP, V. *et al.* Real-world outcomes for a complete nationwide cohort of more than 3200 teriflunomide-treated multiple sclerosis patients in The Danish Multiple Sclerosis Registry. **PloS One**, v. 16, n. 5, p. e0250820, 2021.

PARDO, G.; JONES, D. E. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 12, p. 2351–2374, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-017-8594-9>. Acesso em: 13 dez. 2020.

PATSOPOULOS, N. A. *et al.* Fine-Mapping the Genetic Association of the Major Histocompatibility Complex in Multiple Sclerosis: HLA and Non-HLA Effects. **PLoS Genetics**, v. 9, n. 11, p. e1003926, 2013. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1003926>. Acesso em: 2 fev. 2022.

PATTI, F. *et al.* Factors driving delayed time to multiple sclerosis diagnosis: Results from a population-based study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 57, p. 103361, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034821006283>. Acesso em: 1 abr. 2024.

PAVELEK, Z. *et al.* Comparison of Therapies in MS Patients After the First Demyelinating Event in Real Clinical Practice in the Czech Republic: Data From the National Registry ReMuS. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 593527, 2020.

PEREIRA, A. C. de O. do C. *et al.* Avaliação da qualidade de vida e depressão em pacientes com esclerose múltipla em Juiz de Fora / Evaluation of quality of life and depression in patients with multiple sclerosis in Outside Judge. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 7830–7840, 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/27940>. Acesso em: 2 jan. 2023.

PÉREZ, L. P.; GONZÁLEZ, R. S.; LÁZARO, E. B. Treatment of Mood Disorders in Multiple Sclerosis. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 17, n. 1, p. 323, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0323-4>. Acesso em: 29 dez. 2022.

PÉREZ-JELDRES, T.; ALVAREZ-LOBOS, M.; RIVERA-NIEVES, J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple Sclerosis. **Drugs**, v. 81, n. 9, p. 985–1002, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01528-8>. Acesso em: 10 nov. 2023.

PETERSON, A. M. *et al.* A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. **Value in Health**, v. 10, n. 1, p. 3–12, 2007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510604494>. Acesso em: 12 ago. 2022.

PILO DE LA FUENTE, B. *et al.* Three-Year Effectiveness of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: A Prospective Multicenter Real-World Study. **CNS Drugs**, v. 34, n. 12, p. 1275–1286, 2020.

PINTO, R. P. *et al.* Pattern of disease-modifying therapies use and related adverse events among multiple sclerosis patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, p.

e23608, 2024. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/bjps/a/YHskRt9hjL3BGcQnF3MtgwN/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

PITOMBEIRA, M. S. **Imagem PET de processos relacionados à esclerose múltipla: estudo clínico. Tese de doutorado. Imagem PET de processos relacionados à esclerose múltipla: estudo clínico.** Orientador: Daniele de Paula Faria 2022. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-20042023-115057/publico/MilenaSalesPitombeira.pdf>. Acesso em: 4 out. 2024.

PODBIELSKA, M. *et al.* Myelin Recovery in Multiple Sclerosis: The Challenge of Remyelination. **Brain Sciences**, v. 3, n. 4, p. 1282–1324, 2013. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2076-3425/3/3/1282>. Acesso em: 11 mar. 2022.

POLMAN, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. **Annals of Neurology**, v. 69, n. 2, p. 292–302, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22366>. Acesso em: 16 mar. 2021.

POSER, C. M. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. **Annals of Neurology**, v. 13, n. 3, p. 227–231, 1983. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410130302>. Acesso em: 16 mar. 2022.

POTUZNIK, P. *et al.* Real-world effectiveness of cladribine as an escalation strategy for MS: Insights from the Czech nationwide ReMuS registry. **J Cent Nerv Syst Dis**, p. 11795735241262743–11795735241262743, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11271105>. Acesso em: 3 dez. 2024.

PROSPERINI, L. *et al.* Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 91, n. 2, p. e153–e161, 2018. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/WNL.0000000000005772>. Acesso em: 26 nov. 2024.

RACSA, P. *et al.* A comparison of clinical, utilization, and cost outcomes between oral treatments for multiple sclerosis. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 30, n. 2, p. 129–140, 2024.

RAE-GRANT, A. *et al.* Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 90, n. 17, p. 777–788, 2018. Disponível em: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000005347>. Acesso em: 27 jun. 2022.

RAMOS-LOPES, J. *et al.* Clinical effectiveness of reduced fingolimod dose in relapsing remitting multiple sclerosis—a Portuguese cohort. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 3, p. 1039–1043, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04629-6>. Acesso em: 3 dez. 2022.

RANSOHOFF, R. M.; HAFLER, D. A.; LUCCHINETTI, C. F. Multiple sclerosis—a quiet revolution. **Nature Reviews Neurology**, v. 11, n. 3, p. 134–142, 2015. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2015.14>. Acesso em: 13 dez. 2020.

REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 2, p. 169–180, 2018. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401483>. Acesso em: 26 jan. 2022.

REYNOLDS, M. W. *et al.* Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. **Current Medical Research and Opinion**, v. 26, n. 3, p. 663–674, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1185/03007990903554257>. Acesso em: 15 out. 2022.

ROCCA, M. A. *et al.* Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. **Neurology**, v. 88, n. 4, p. 403–413, 2017.

ROCHE BRASIL. **Ocrevus®: Ocrelizumabe [Bula do medicamento na Internet. Bula do Profissional de Saúde]. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.** 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351195147201723/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

ROSENKRANTZ, A. B. *et al.* Discrepancy Rates and Clinical Impact of Imaging Secondary Interpretations: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American College of Radiology: JACR**, v. 15, n. 9, p. 1222–1231, 2018.

ROTSTEIN, D. *et al.* Association of NEDA-4 With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis and Comparison With NEDA-3: A Systematic Review and Meta-analysis. **Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation**, v. 9, n. 6, p. e200032, 2022.

RUDICK, R. R. *et al.* **No Evident Disease Activity (NEDA): Associations with Brain Atrophy and Functional Outcomes in Patients from the Affirm Study.** Dallas, TX: 2014. Disponível em: <https://cmsc.confex.com/cmsc/2014/webprogram/Paper2637.html>. Acesso em: 9 jul. 2024.

RUNMARKER, B.; ANDERSEN, O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. **Brain**, v. 116, n. 1, p. 117–134, 1993. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/116.1.117>. Acesso em: 6 fev. 2022.

SABEL, C. E. *et al.* The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course. **Brain**, v. 144, n. 7, p. 2038–2046, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/144/7/2038/6168130>. Acesso em: 2 fev. 2022.

SACCÀ, F. *et al.* Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 25, n. 9, p. 1263–1272, 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458518790390>. Acesso em: 1 jan. 2021.

SACRAMENTO, T. D. O.; LEMAIRE, D. C. Associação entre esclerose múltipla e alelos hla-drb1* em uma população miscigenada de Salvador, Ba, Brasil. **Revista de Ciências**

Médicas e Biológicas, v. 17, n. 1, p. 5, 2018. Disponível em: <https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/22695>. Acesso em: 2 fev. 2022.

SÁNCHEZ MARTÍNEZ, I. *et al.* Possible Influence of the Route of Treatment Administration on Treatment Adherence in Patients With Multiple Sclerosis. **Clinical Therapeutics**, v. 42, n. 5, p. e87–e99, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291820301326>. Acesso em: 28 jun. 2022.

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA. **Aubágio®: Teriflunomida [Bula do medicamento na Internet]. França: Sanofi Winthrop Industrie.** 2018. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#. Acesso em: 29 abr. 2021.

SCHRIEFER, D. *et al.* Cost of illness in multiple sclerosis by disease characteristics – A review of reviews. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 22, n. 2, p. 177–195, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2022.1987218>. Acesso em: 27 jun. 2022.

SCHRIEFER, D. *et al.* Health-Related Quality of Life and the Relationship to Treatment Satisfaction in Patients with Multiple Sclerosis: Insights from a Large Observational Study. **Patient preference and adherence**, v. 14, p. 869, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7250312/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SCHUMACHER, G. A. *et al.* Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 122, n. 1, p. 552–568, 1965. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x>. Acesso em: 16 mar. 2022.

SCHWEITZER, F. *et al.* Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 305–312, 2019.

SELMAJ, K. *et al.* Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. **Journal of Neurology**, v. 271, n. 1, p. 105–115, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11969-8>. Acesso em: 26 jan. 2024.

SETAYESHGAR, S. *et al.* Persistence and adherence to the new oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis: A population-based study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 27, p. 364–369, 2019.

SETAYESHGAR, S. *et al.* Use of the new oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in British Columbia, Canada: the first five-years. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 25, p. 57–60, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034818302219>. Acesso em: 7 nov. 2022.

SIMPSON, S. *et al.* Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 90, n. 11, p. 1193–1200, 2019. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2018-320189>. Acesso em: 5 mar. 2022.

- SIVA, A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 36, n. 1, p. 69–117, 2018.
- SMITH, T. E.; KISTER, I. Infection Mitigation Strategies for Multiple Sclerosis Patients on Oral and Monoclonal Disease-Modifying Therapies. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 7, p. 36, 2021.
- SOLIVEN, B.; MIRON, V.; CHUN, J. The neurobiology of sphingosine 1-phosphate signaling and sphingosine 1-phosphate receptor modulators. **Neurology**, v. 76, n. Issue 8, Supplement 3, p. S9–S14, 2011. Disponível em: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0b013e31820d9507>. Acesso em: 27 jun. 2022.
- SOLOMON, A. J. *et al.* Confirming a Historical Diagnosis of Multiple Sclerosis: Challenges and Recommendations. **Neurology. Clinical Practice**, v. 12, n. 3, p. 263–269, 2022.
- SOLOMON, A. J. *et al.* Global Barriers to the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Data From the Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, Third Edition. **Neurology**, v. 101, n. 6, p. e624–e635, 2023.
- SORMANI, M. *et al.* Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 19, n. 5, p. 605–612, 2013. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512460605>. Acesso em: 30 mar. 2021.
- SOUZA, K. M. *et al.* Effectiveness of first-line treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Brazil: A 16-year non-concurrent cohort study. **PloS One**, v. 15, n. 9, p. e0238476, 2020.
- SPESSOTTO, C. V. *et al.* Patients' satisfaction with and views about treatment with disease-modifying drugs in multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 8, p. 617–620, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000800617&lng=en&tlng=en. Acesso em: 28 jun. 2022.
- TAN, M.-S. *et al.* Genome-wide association studies in neurology. **Annals of Translational Medicine**, v. 2, n. 12, p. 124, 2014.
- TAO, C. *et al.* Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, n. 12, p. 1343–1349, 2016. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2016-314013>. Acesso em: 11 mar. 2022.
- TASKAPILIOGLU, O. Oral drugs specific for multiple sclerosis: past, today, and future. **Archives of Neuropsychiatry**, 2018. Disponível em: <http://submission.noropsikiyatriarsivi.com/default.aspx?s=public~kabul&mId=23402>. Acesso em: 16 dez. 2020.
- THOMPSON, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018a. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217304702>. Acesso em: 24 mar. 2021.

THOMPSON, A. J. *et al.* Multiple sclerosis. **The Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1622–1636, 2018b. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618304811>. Acesso em: 16 jul. 2024.

TROJANO, M. *et al.* Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. **Nature Reviews. Neurology**, v. 13, n. 2, p. 105–118, 2017.

TULLMAN, M. J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. **The American Journal of Managed Care**, v. 19, n. 2 Suppl, p. S15-20, 2013.

TUR, C. *et al.* Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 2, p. 75–93, 2018. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2017.171>. Acesso em: 5 ago. 2022.

UHER, T. *et al.* Diagnostic delay of multiple sclerosis: prevalence, determinants and consequences. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 29, n. 11–12, p. 1437–1451, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/13524585231197076>. Acesso em: 6 maio 2024.

UITDEHAAG, B. M. J. Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis. **CNS Drugs**, v. 32, n. 6, p. 543–558, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0530-8>. Acesso em: 5 ago. 2022.

VASCONCELOS, C. C. F. *et al.* Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 151, p. 24–30, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846716302505>. Acesso em: 31 dez. 2020.

VIEIRA, F. S.; PIOLA, S. F.; SERVO, L. M. S. **Capítulo 19 – Avaliação e decisão sobre tecnologias em saúde no sus: uma análise de fatores de influência sobre o processo decisório**. 1. ed. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2022. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/11386/1/Avaliacao_Decisao_cap19.pdf. Acesso em: 14 nov. 2023.

VISARIA, J. *et al.* Understanding the Patient’s Journey in the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis in Clinical Practice. **Clinical Therapeutics**, v. 40, n. 6, p. 926–939, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291818301863>. Acesso em: 22 nov. 2022.

VOLLMER, B. *et al.* Comparison of fingolimod and dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Two-year experience. **Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical**, v. 3, n. 3, p. 2055217317725102, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564884/>. Acesso em: 22 nov. 2024.

VOSKUHL, R. R.; SAWALHA, A. H.; ITOH, Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 24, n. 1, p. 22–31, 2018. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517737394>. Acesso em: 5 mar. 2022.

WADE, B. J. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. **Multiple Sclerosis International**, v. 2014, p. 1–7, 2014. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/msi/2014/124578/>. Acesso em: 30 mar. 2022.

WARNKE, C. *et al.* Initial lymphocyte count and low BMI may affect fingolimod-induced lymphopenia. **Neurology**, v. 83, n. 23, p. 2153–2157, 2014.

WEKERLE, H. Nature, nurture, and microbes: The development of multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 136, p. 22–25, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12843>. Acesso em: 2 fev. 2022.

WHO. **Adherence to long-term therapies : evidence for action**. Geneva: World Health Organization, 2003. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>. Acesso em: 14 mar. 2023.

WHO. **The importance of pharmacovigilance**. World Health Organization, 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>. Acesso em: 27 nov. 2022.

YAMASAKI, R. *et al.* Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 22, n. 10, p. 1337–1348, 2016. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458515617248>. Acesso em: 27 jun. 2022.

YANG, C.-C. *et al.* Real-world evidence on the safety and effectiveness of fingolimod in patients with multiple sclerosis from Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 1, Part 2, p. 542–550, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664620302916>. Acesso em: 19 nov. 2024.

YOON, E. L.; CHEONG, W. L. Adherence to oral disease-modifying therapy in multiple sclerosis patients: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 28, p. 104–108, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034818305534>. Acesso em: 5 abr. 2023.

ZAGMUTT, F. J.; CARROLL, C. A. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. **International Journal of Neuroscience**, v. 125, n. 11, p. 798–807, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.979982>. Acesso em: 29 mar. 2023.

ZECCA, C. *et al.* Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 24, n. 2, p. 167–174, 2018.

ZIEMSEN, T. *et al.* Real-world persistence and benefit–risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. **Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation**, v. 6, p. e548, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882022/>. Acesso em: 19 nov. 2024.

ZIVADINOV, R. *et al.* Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate in patients with relapsing forms of MS in the retrospective real-world Teri-Radar study. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 8, n. 5, p. 305–316, 2019. Disponível em: <https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2018-0135>. Acesso em: 6 dez. 2024.

ZORZELLA-PEZAVENTO, S. F. G. *et al.* Is there a window of opportunity for the therapeutic use of vitamin D in multiple sclerosis?. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 9, p. 1945–1954, 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/nrronline/Fulltext/2022/09000/Is_there_a_window_of_opportunity_for_the.13.aspx. Acesso em: 23 ago. 2022.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (Resolução 466/2012 CNS/CONEP)

Prezado participante, você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa: “Epidemiologia e terapia oral modificadora da esclerose múltipla” desenvolvida pela pesquisadora Cristiane Munaretto Ferreira. O objetivo central do estudo é avaliar o desempenho dos medicamentos orais para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla. O convite para sua participação se deve ao diagnóstico de esclerose múltipla e tratamento com Teriflunomida 14 mg, Fumarato de dimetila 240 mg ou Fingolimode 0,5 mg. Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não terá prejuízo algum de seu atendimento médico ou assistência que vem recebendo caso decida não participar ou desistir da pesquisa. Você continuará contando com o serviço de acompanhamento farmacoterapêutico e assistência farmacêutica integral e imediata que vem recebendo, independente da duração da pesquisa, sendo a farmacêutica e pesquisadora Cristiane Munaretto Ferreira responsável por ele. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo. A sua participação consistirá em responder perguntas de um formulário de entrevista à pesquisadora do projeto e autorizar acesso as informações contidas nos seguintes documentos-fonte: prontuários médicos, sistema informatizado Sismedex e processo de solicitação de medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica. As informações obtidas serão de uso exclusiva desta pesquisa, transcritas para instrumento de coleta de dados e armazenados em arquivos digitais, de acesso somente do pesquisador. A entrevista será realizada no início da pesquisa e a cada 6 meses, pelo período de até 24 meses, não havendo gravação em áudio e/ou vídeo. O tempo de duração das entrevistas é de aproximadamente 25 minutos, e nela serão perguntadas questões referentes às suas características sociodemográficas, clínicas e tratamentos medicamentosos prescritos para esclerose múltipla. As informações registradas em documentos-fonte serão usadas para complementação dos dados referentes ao histórico de doença, exames laboratoriais e de neuroimagem, e tratamentos realizados. A pesquisadora não realizará nenhum procedimento e não haverá qualquer interferência na conduta do médico. No momento da retirada mensal do seu medicamento na Farmácia Escola Ana Maria Cervantes Baraza – UFMS, será realizada leitura e assinatura deste Termo, de forma individual, em ambiente privativo, para garantia de privacidade e conforto. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, sob guarda e responsabilidade do pesquisador responsável, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução CNS no 466/2012. Os benefícios relacionados com a sua colaboração nesta pesquisa se referem ao aumento do conhecimento a respeito da resposta terapêutica aos medicamentos orais para tratamento da esclerose múltipla e otimização no controle da doença. O risco em participar do estudo consiste principalmente em sentir constrangido com as perguntas, as quais você poderá não responder.

Rúbrica do participante

Rúbrica do pesquisador

Sua participação no estudo não envolve qualquer tipo de despesa, pois as entrevistas serão agendadas de acordo com o seu retorno para retirada de medicamentos ou realização de consultas de rotina no Ambulatório de Neurologia. Em caso de eventuais gastos decorrentes de sua participação na pesquisa, você (e seu acompanhante, se houver) será ressarcido. Em caso de eventuais danos decorrentes de sua participação na pesquisa, você será indenizado. Os resultados desta pesquisa serão divulgados em palestras e relatórios dirigidas ao público participante, artigos científicos e no formato de tese. Este termo é redigido em duas vias, sendo uma do participante da pesquisa e outra do pesquisador. Em caso de dúvidas quanto à sua participação, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável através do e-mail: crislianemunaretto@gmail.com; do telefone: (67) 98101-5974 ou por meio do endereço profissional: Avenida Senador Filinto Muller, 355. Bairro Vila Ipiranga. CEP 79080-190. Campo Grande – MS. Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP/UFMS), localizado no Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, prédio das Pró-Reitorias ‘Hércules Maymone’ – 1º andar, CEP: 79070900. Campo Grande – MS; e-mail: cepconep.propp@ufms.br; telefone: 67-3345-7187; atendimento ao público: 07:30-11:30 no período matutino e das 13:30 às 17:30 no período vespertino. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma, o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Nome e assinatura do pesquisador

_____, ____ de _____ de 20____.

Local e data

Nome e assinatura do participante da pesquisa

_____, ____ de _____ de 20____.

Local e data

APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

PARTE 1 - FORMULÁRIO DE ENTREVISTA				
Perfil sociodemográfico	Data:	Nº Interno:	Nº do prontuário:	
	Data de Nascimento/Idade:	Naturalidade:	Município de residência:	
	Cor autodeclarada: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Preto <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Indígena		Sexo: <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.	Gênero <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.
	Escolaridade	Profissão	Ocupação	
	Situação laboral: <input type="checkbox"/> Ativo <input type="checkbox"/> Inativo. Motivo:			
	Possui plano de saúde? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Acesso ao diagnóstico exclusivo pelo SUS? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
Perfil clínico e farmacoterapêutico	Tabagismo: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Progresso		Consome bebida alcoólica? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual frequência?	
	Peso:	Estatura:	História de Esclerose Múltipla na família? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Grau de parentesco:	
	Possui alguma condição clínica associada? (Ex: ansiedade, depressão, diabetes, hipertensão arterial, hipotireoidismo) <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quais?			
	Faz tratamento para a (s) comorbidades? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
	Medicamentos	Posologia	Indicação	
Terapia farmacológica anterior para EM				
Realizou Tratamento Anterior? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quais medicamentos?		Medicamentos	Tempo de uso	
Motivo da descontinuação do ÚLTIMO tratamento? Medicamento: <input type="checkbox"/> Falha terapêutica <input type="checkbox"/> RAM/Intolerância <input type="checkbox"/> Desejo medicação oral <input type="checkbox"/> JCV positivo <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Não recorda		Motivo da descontinuação dos OUTROS tratamentos? Medicamento: <input type="checkbox"/> Falha terapêutica <input type="checkbox"/> RAM/Intolerância <input type="checkbox"/> Desejo medicação oral <input type="checkbox"/> JCV positivo <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Não recorda		

Terapia farmacológica atual para EM				
Medicamento:		Utilizando desde:		
Teve surto depois que iniciou tratamento oral?		Quando foi o último surto?		
Desconfia que teve surto nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quantos		Pode descrever sintomas/característica do surto?		
Fez tratamento injetável com corticoide (pulsoterapia) nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim				
Fez tratamento por via oral com corticoide nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual finalidade?				
Rastreamento de Eventos Adversos	Apresentou ou sentiu alguns dos sintomas abaixo nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Fadiga	
	<input type="checkbox"/> Tontura/Desequilíbrio	<input type="checkbox"/> Hipertensão	<input type="checkbox"/> Edema macular	
	<input type="checkbox"/> Palpitação/Taquicardia	<input type="checkbox"/> Tosse/gripe	<input type="checkbox"/> Problema Gastrointestinal	
<input type="checkbox"/> Coceira/Urticária	<input type="checkbox"/> Infecção (s)	<input type="checkbox"/> Outros:		
<input type="checkbox"/> Erupção cutânea	<input type="checkbox"/> Linfopenia			
<input type="checkbox"/> Carcinoma basocelular	<input type="checkbox"/> Alterações hepáticas			
Fez tratamento ou teve diagnóstico nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim				
<input type="checkbox"/> Herpes Zoster	<input type="checkbox"/> Infecção respiratória	<input type="checkbox"/> Candidíase		
<input type="checkbox"/> Infecção urinária	<input type="checkbox"/> Micoses sistêmica	<input type="checkbox"/> Outras:		
<input type="checkbox"/> Tuberculose	<input type="checkbox"/> Gastroenterite			
Houve pausa no tratamento nos últimos 6 meses devido a eventos adversos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual? Período de pausa:				
Teste Morisky-Green	Esquece de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
	Descuida com os horários de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
	Quando se encontra bem, deixa de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
	Quando se sente mal, deixa de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
TSQM	Score Efetividade	Score Efeito Colateral	Score Conveniência	Score Satisfação

Monitoramento laboratorial	Medicamento:			Medicamento:			
	Exames	Data	Data	Data	Data	Data	Data
	Plaquetas						
	Eritrócitos	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³
	Hemoglobina	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL
	Hematócrito						
	VCM						
	HCM						
	CHCM						
	RDW						
	Leucócitos						
	Neutrófilos						
	Linfócitos						
	Monócito						
	Eosinófilo						
	Basófilo						
	TGO/AST						
	TGP/ALT						
	GGT						
	FA						
	Bil. Total						
Bil. Direta							
Bil Indireta							
TSH							
Registro de dispensação	Medicamento	Data	Qtde	Medicamento	Data	Qtde	
Taxa de posse:			Taxa de posse:				
Descontinuação	Interrupção superior a 90 dias consecutivos <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Motivo:						
	Troca de tratamento farmacológico: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Motivo:			Data da troca: Troca para o medicamento:			

ANEXO A - ESCALA EXPANDIDA DE ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS**ESCORE EDSS**

Escore	Características	Escore Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	

7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
Escore	Características	Escore Total
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	
TOTAL		

***** SISTEMA FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DE ESTADO DE INCAPACIDADE**

Funções Piramidais

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade motora

2. Incapacidade mínima

3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave

4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia

5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia

6. Quadriplegia

V. Desconhecido

Funções Cerebelares

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade

2. Ataxia discreta em qualquer membro

3. Ataxia moderada do tronco ou de membros

4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia

V. Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

- 0. Normal
- 1. Somente sinais anormais
- 2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
- 3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
- 4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
- 5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

Funções Sensitivas

- 0. Normal
- 1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
- 2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros
- 3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
- 4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
- 5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

Funções Vesicais

- 0. Normal
- 1. Sintomas urinários sem incontinência
- 2. Incontinência {ou igual uma vez por semana
- 3. Incontinência {ou igual uma vez por semana
- 4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
- 5. Caracterização contínua
- 6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções intestinais

- 0. Normal
- 1. < obstipação diária e sem incontinência
- 2. Obstipação diária sem incontinência
- 3. Obstipação < uma vez por semana
- 4. Incontinência > uma vez por semana, mas não diária
- 5. Sem controle de esfíncter retal
- 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções Visuais

- 0. Normal
- 1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
- 2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
- 3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99

4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções mentais

0. Normal
1. Alterações apenas do humor
2. Diminuição discreta da mentação
3. Diminuição normal da mentação
4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

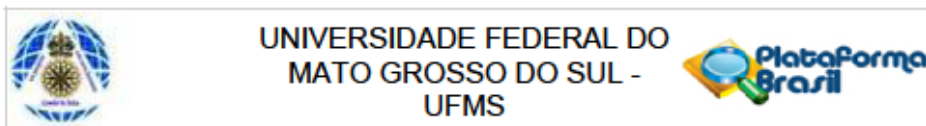
Outras funções

0. Nenhuma
 1. Qualquer outro achado devido à EM
 2. Desconhecido
-

Referência:

Kurtzke. *Neurology* 1983; 33:1444-52.

ANEXO B - PARECER COSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia e terapia oral modificadora da esclerose múltipla

Pesquisador: Cristiane Munaretto Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45440721.8.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

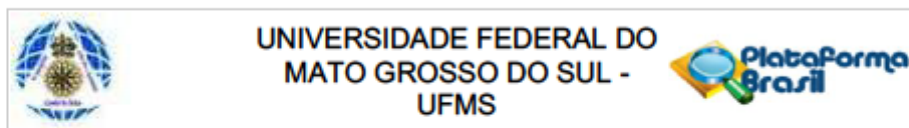
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.679.262

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte com dados prospectivos, incluindo indivíduos com diagnóstico de esclerose múltipla assistidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de Mato Grosso do Sul. Todos os pacientes serão informados sobre o projeto de pesquisa e serão consultados sobre a vontade de participar. Aceitando, o participante assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O período de recrutamento dos participantes será de um ano. Os pacientes que aceitarem participar do estudo e que atenderem aos critérios de inclusão, serão acompanhados por 2 anos para coleta de dados, que ocorrerá no início do estudo (baseline) e a cada 6 meses (6º, 12º, 18º e 24º mês). A coleta de dados será realizada em cada tempo por meio de formulário de entrevista e consulta aos seguintes documentos-fonte: prontuários médicos disponíveis no HUMAP, base de dados do Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX) disponível em www.cmde.saude.ms.gov.br, e processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF. Os dados serão obtidos pela pesquisadora, de forma individual, em ambiente privativo, na Farmácia Escola Profa. Ana Maria Cervantes Baraza da UFMS, e coletados em formulário elaborado especificamente para esta pesquisa. Durante as entrevistas serão coletados dados que possibilitem a caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes, além de informação sobre o tratamento farmacológico atual para EM. Serão ainda realizadas avaliações de satisfação e adesão ao tratamento medicamentoso. Das fontes secundárias serão pesquisados dados que possibilitem

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, 2º Prédio das Pró-Reitorias, 2º Hércules Maymone, 2º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

complementar a caracterização clínica dos sujeitos e dos tratamentos farmacológicos prescritos para esclerose múltipla, desde o diagnóstico até o estado clínico atual. Os participantes serão distribuídos em dois grupos de acordo com a exposição prévia a terapia injetável. Um grupo denominado Expostos, constituído por indivíduos que já tenham realizado tratamento farmacológico injetável anterior, e o grupo de Não Exposto, constituído por indivíduos cujo tratamento inicial para esclerose múltipla ocorreu com medicamento oral modificador da doença. Serão avaliadas a efetividade clínica, segurança, adesão, descontinuação e satisfação com a farmacoterapia oral prescrita.

Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Avaliar o desempenho dos medicamentos orais modificadores do curso da doença para tratamento de pacientes com esclerose múltipla, em contexto de vida real.

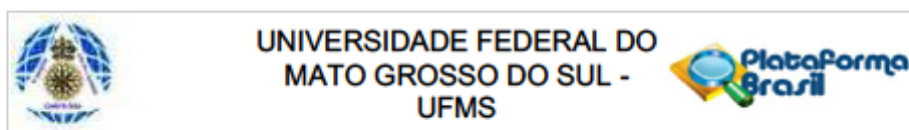
Específicos:

a) Analisar as características sociodemográficas e clínicas dos participantes. b) Identificar e analisar as terapias farmacológicas modificadoras do curso da doença prescritas. c) Verificar a efetividade clínica e segurança das terapias farmacológicas modificadoras do curso da doença. d) Avaliar a adesão e descontinuação dos participantes à farmacoterapia oral modificadora do curso da doença. e) Avaliar a satisfação dos participantes em relação à farmacoterapia oral modificadora do curso da doença. f) Comparar os desfechos clínicos dos participantes antes e após mudança para terapia farmacológica oral modificadora do curso da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Com relação a presença de riscos aos participantes, sentir-se constrangido com as perguntas representa o principal risco do estudo. A entrevista abordará questões sociodemográficas e referentes ao uso da farmacoterapia oral prescrita, e caso haja algum constrangimento por parte do participante, fica assegurado seu direito de recusa em responder, sem prejuízo em sua participação no tratamento médico habitual. A participação do paciente com EM no estudo não vai alterar a conduta médica e será garantido sigilo referente às informações obtidas, as quais serão utilizadas exclusivamente para a finalidade prevista nesta pesquisa. O nome do paciente não será utilizado na pesquisa, sendo utilizado apenas número e iniciais do nome. O paciente não será identificado na divulgação dos resultados. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo digital, sob guarda e responsabilidade do pesquisador responsável, por 5 ou mais anos.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymon, 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

Os benefícios esperados com a realização da pesquisa estão relacionados à obtenção de evidências para embasar atualizações dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da EM e nortear as decisões de tratamento medicamentoso, permitindo otimizar os resultados e promover a sustentabilidade do SUS. Espera-se também, benefícios aos participantes através do aumento do conhecimento a respeito da resposta terapêutica aos medicamentos orais para tratamento da esclerose múltipla e otimização no controle da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa apresentada com clareza, objetivos bem definidos e instrumentos compatíveis com a investigação. Aspectos éticos bem apresentados e atendendo às normativas. Dois pontos na pesquisa necessitam de esclarecimento no projeto e no TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

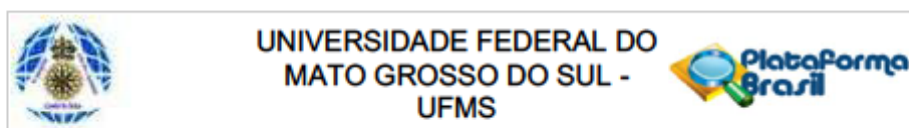
- 1) Folha de rosto adequada e assinada pela Instituição;
- 2) Autorizações do HUMAP, SES e Farmácia-Escola devidamente apresentadas;
- 3) TCLE apresentado;
- 4) Declarações de uso de dados e prontuários devidamente apresentadas;
- 5) Instrumento de coleta sem identificação do participante apresentado adequadamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise do projeto e documentação apresentados, o presente CEP deliberou pela aprovação do projeto de pesquisa. No entanto, antes de iniciar a coleta de dados, o CEP solicita aos pesquisadores que apresente NOTIFICAÇÃO a fim de atender algumas modificações necessárias e esclarecer alguns itens, conforme listado abaixo.

- 1) Os pesquisadores devem se atentar para o momento de coleta de dados, pois no projeto não aparece em que momento ela ocorrerá. No TCLE o participante é informado que a entrevista será realizada durante a retirada rotineira de medicamentos. Esta atenção é importante para que os pesquisadores possam identificar o ônus da participação, e determinar o compromisso de ressarcimento de despesas será garantido ao se participar da pesquisa. Se houver mudança da etapa de coleta de dados, os pesquisadores devem explicitar a garantia de indenização ou ressarcimento diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS/MS nº466/2012 – Item IV.3, alínea h.)

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

2) Os pesquisadores devem se atentar sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa - De que forma ocorrerá o acompanhamento e assistência aos participantes da pesquisa?(Resolução CNS/MS nº466/2012 – Item IV.3, alínea c.)

3) Pesquisadores devem esclarecer sobre os cuidados a serem observados em vigência da pandemia por se tratar de estudo presencial. Quais cuidados os pesquisadores realizarão neste sentido?

Considerações Finais a critério do CEP:

CONFIRA AS ATUALIZAÇÕES DISPONÍVEIS NA PÁGINA DO CEP/UFMS

1) Regimento Interno do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/novo-regimento-interno/>

2) Renovação de registro do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/registro/>

3) Calendário de reuniões de 2021

Disponível em: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

4) Composição do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/composicao-do-cep-ufms/>

5) Etapas do trâmite de protocolos no CEP via Plataforma Brasil

Disponível em: <https://cep.ufms.br/etapas-do-tramite-de-protocolos-no-cep-via-plataforma-brasil/>

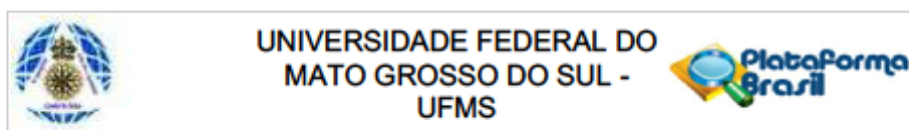
6) Legislação e outros documentos:

Resoluções do CNS.

Norma Operacional nº001/2013.

Portaria nº2.201 do Ministério da Saúde.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

Cartas Circulares da Conep.

Resolução COPP/UFMS nº240/2017.

Outros documentos como o manual do pesquisador, manual para download de pareceres, pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica v 1.0, etc.

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/legislacoes-2/>

7) Informações essenciais do projeto detalhado

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-projeto-detalhado/>

8) Informações essenciais – TCLE e TALE

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-tcle-e-tale/>

- Orientações quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aos Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) que serão submetidos por meio do Sistema Plataforma Brasil versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os participantes da pesquisa versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os responsáveis pelos participantes da pesquisa menores de idade e/ou legalmente incapazes versão 2.0.

9) Biobancos e Biorrepositórios para armazenamento de material biológico humano

Disponível em: <https://cep.ufms.br/biobancos-e-biorrepositorios-para-material-biologico-humano/>

10) Relato de caso ou projeto de relato de caso?

Disponível em: <https://cep.ufms.br/662-2/>

11) Cartilha dos direitos dos participantes de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/cartilha-dos-direitos-dos-participantes-de-pesquisa/>

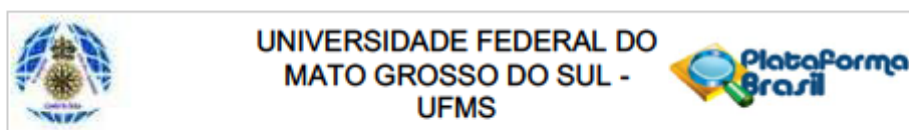
12) Tramitação de eventos adversos

Disponível em: <https://cep.ufms.br/tramitacao-de-eventos-adversos-no-sistema-cep-conep/>

13) Declaração de uso de material biológico e dados coletados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/declaracao-de-uso-material-biologico/>

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros √ Prédio das Pró-Reitorias √ Hércules Maymone √ 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

14) Termo de compromisso para utilização de informações de prontuários em projeto de pesquisa
Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-prontuarios/>

15) Termo de compromisso para utilização de informações de banco de dados
Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-banco-de-dados/>

16) Orientações para procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual
Disponível em: <https://cep.ufms.br/orientacoes-para-procedimentos-em-pesquisas-com-qualquer-etapa-em-ambiente-virtual/>

17) Solicitação de dispensa de TCLE e/ou TALE
Disponível em: <https://cep.ufms.br/solicitacao-de-dispensa-de-tcle-ou-tale/>

DURANTE A PANDEMIA CAUSADA PELO SARS-CoV-2, CONSIDERAR:

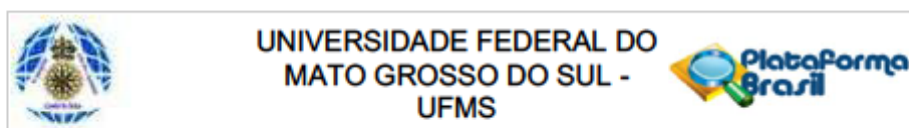
Solicitamos aos pesquisadores que se atentem e obedeçam às medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os participantes para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE, incidindo sobre o cronograma da pesquisa e outros.

Orientamos ao pesquisador na situação em que tenha seu projeto de pesquisa aprovado pelo CEP e em decorrência do contexto necessite alterar seu cronograma de execução, que faça a devida "Notificação" via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER PENDENTE, CONSIDERAR:

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 4 Prédio das Pró-Reitorias 4 Hércules Maymone 4 1º andar
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

Cabe ao pesquisador responsável encaminhar as respostas ao parecer pendente, por meio da Plataforma Brasil, em até 30 dias a contar a partir da data de sua emissão. As respostas às pendências devem ser apresentadas em documento à parte (CARTA RESPOSTA). Ressalta-se que deve haver resposta para cada uma das pendências apontadas no parecer, obedecendo a ordenação deste. Além de indicar na carta resposta as alterações realizadas no protocolo de pesquisa, solicita-se que o pesquisador destaque estas alterações nos documentos que porventura sofram modificações. A carta resposta deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

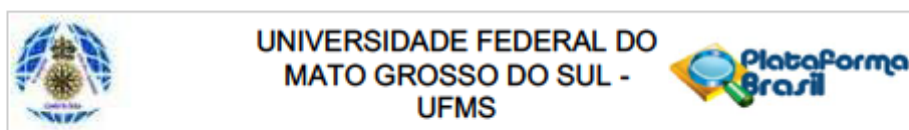
Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. Além de indicar na carta resposta as alterações realizadas no protocolo de pesquisa, solicita-se que o pesquisador destaque estas alterações nos documentos que porventura sofram modificações. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 4 Prédio das Pró-Reitorias 4 Hércules Maymone 4 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

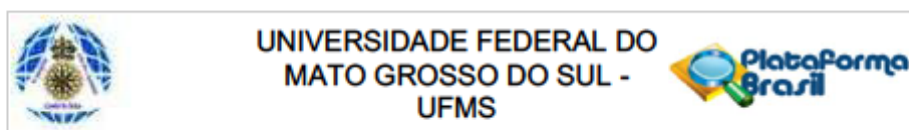
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1728548.pdf	05/04/2021 16:16:58		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/04/2021 14:23:56	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	Termo_Informacao_Prontuarios.pdf	03/04/2021 11:15:47	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	Termo_Banco_de_Dados.pdf	03/04/2021 11:13:12	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	Farmacia_escola.pdf	02/04/2021 17:02:25	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	HUMAP_Neurologia.pdf	02/04/2021 16:54:57	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	HUMAP_Regulacao.pdf	02/04/2021 16:53:37	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	SES.PDF	02/04/2021 16:52:27	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Outros	Formulario_coleta.pdf	02/04/2021 16:48:08	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	02/04/2021 16:35:47	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/04/2021 16:32:21	Cristiane Munaretto Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.679.262

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 29 de Abril de 2021

Assinado por:
Jeandre Augusto dos Santos Jaques
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO

Clinical Case Report

Medicine®

OPEN

Hepatotoxicity associated with the use of teriflunomide in a patient with multiple sclerosis

A case report

Cristiane Munaretto Ferreira, MSc^{a,b,*}, Erica Freire de Vasconcelos-Pereira, MSc^b, Vanessa Marcon de Oliveira, PhD^b, Pedro Rippel Salgado, MA^c, João Américo Domingos, PhD^c, Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal, PhD^b, Elvira Maria Guerra-Shinohara, PhD^a, Vanessa Terezinha Gubert, PhD^{a,b}

Abstract

Rationale: Teriflunomide is an inhibitor of pyrimidine synthesis available as a first-line treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. Drug-induced liver damage is a relevant problem in clinical practice, representing a frequent cause of treatment discontinuation. This case report describes the occurrence of liver injury, with a 33.7-fold increase in the upper limit of normality of the liver enzyme alanine aminotransferase during treatment with teriflunomide 14 mg.

Patient concern: A 44-year-old woman receiving teriflunomide 14 mg for the treatment of multiple sclerosis presented symptoms suggestive of liver dysfunction 54 days after starting treatment. The patient had no history of using disease-modifying therapy, neither previous liver disease nor other comorbidities.

Diagnostics: The suggested diagnosis was drug-induced liver injury, classified as hepatocellular. Other possible hepatic and autoimmune etiologies were ruled out.

Interventions: Replacement of teriflunomide treatment with glatiramer acetate and follow-up of the disease.

Outcomes: Signs and symptoms regressed after treatment with teriflunomide 14 mg was discontinued, with normalization of liver enzyme activity in ~5 months. The causality assessment of the adverse drug reaction was determined by the Naranjo scaling system, resulting in probable, with a final score of 7.

Conclusions: Teriflunomide-induced liver injury in patients with multiple sclerosis is a serious adverse reaction. The report of this case contributes to updating knowledge about the safety aspects of treatment with teriflunomide and planning of monitoring strategies and patient risk management.

Abbreviations: AF = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DB = direct bilirubin, DILI = drug induced liver injury, GGT = gamma-glutamyltransferase, IU = international unit, kg/m² = kilogram per square meter, mg = milligram, mg/dL = milligrams per deciliter, mg/mL = milligrams per milliliter, MS = multiple sclerosis, RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis, TB = total bilirubin, U/L = units per liter, UHS = unified health system, ULN = upper limit of normality.

Keywords: adverse drug reaction, case report, drug-induced liver injury, multiple sclerosis, pharmacovigilance

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system that presents in a progressive and

disabling way. Although there is no curative therapy for this condition, the greater availability of drugs that modify the course of the disease has considerably improved the prognosis of

Editor: Maya Saranathan.

This work was supported in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001 and Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/MEC – Brazil.

The authors have no conflicts of interest to disclose.*

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

^aPharmacy Post-Graduation Program, Faculty Pharmaceutical Sciences, Food and Nutrition, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande – MS, Brazil,

^bPharmacy School Prof. Ana Maria Corvantes Baraza, Faculty Pharmaceutical Sciences, Food and Nutrition, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande – MS, Brazil, ^cFaculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande – MS, Brazil.

*Correspondence: Cristiane Munaretto Ferreira, Faculdade de Ciências Farmacológicas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Avenida Costa e Silva, s/n – Cidade Universitária – CEP: 79070-900 – Campo Grande, MS, Brazil (e-mail: cristiane.munaretto@ufms.br).

Copyright © 2021 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Ferreira CM, Vasconcelos-Pereira EF, Oliveira VM, Postgraduação PR, Domingos JA, Monreal MT, Guerra-Shinohara EM, Gubert VT. Hepatotoxicity associated with the use of teriflunomide in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Medicine* 2021;00(00):Medicine 2021;100:51628246.

Received: 29 October 2021 / Accepted: 25 November 2021

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000028246>

ANEXO D - ARTIGO SUBMETIDO



Time interval between the first clinical manifestations and diagnosis of multiple sclerosis among patients followed up at a university center: A cross-sectional study

Journal:	<i>São Paulo Medical Journal</i>
Manuscript ID	SPMJ-2024-0336
Manuscript Type:	Original Article
Keyword -- MESH List & DeCS List:	Multiple Sclerosis, Symptom Assessment, Delayed Diagnosis, Unified Health System, Therapeutics

SCHOLARONE™
Manuscripts