



Tratamento farmacológico da Esclerose Múltipla - avaliação das necessidades e perspetivas de doentes e médicos: estudo de caso

Michele Garcia dos Santos Pinguelo

Dissertação de Mestrado de Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Lisboa, maio 2026

Tratamento farmacológico da Esclerose Múltipla - avaliação das necessidades e perspetivas de doentes e médicos: estudo de caso

Michele Garcia dos Santos Pinguelo

Dissertação de Mestrado de Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Orientador: Professor Doutor André Filipe Ferreira Coelho, Escola Superior de
Saúde de Lisboa

Júri

Presidente: Doutora Margarida Maria e Silva Eiras – Escola Superior de Saúde
de Lisboa

Arguente: Doutor Rui Santos Cruz – Escola Superior de Tecnologia da Saúde
de Coimbra

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, maio 2026

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta monografia representa não apenas o encerramento de uma etapa acadêmica, mas também a travessia de um caminho repleto de desafios, transformações e aprendizados. Nada disso teria sido possível sem o apoio, a compreensão e o amor de pessoas fundamentais na minha vida.

Ao meu orientador, Professor Doutor André Filipe Ferreira Coelho, minha profunda gratidão pela paciência e sensibilidade ao me permitir conduzir este trabalho no meu próprio tempo e ritmo. Agradeço especialmente pelo cuidado nas palavras, sempre gentil mesmo diante das minhas versões mais confusas e imperfeitas. Sua generosidade e respeito foram essenciais para que eu conseguisse continuar.

À minha família, mesmo distante há mais de uma década, deixo todo o meu amor e carinho. A distância física nunca diminuiu a força do vínculo que nos une. Vocês estão presentes em mim, todos os dias.

Aos verdadeiros amigos — aqueles que o tempo e a distância não afastam — minha eterna gratidão. Décadas de amizade se mantêm vivas mesmo sem o contato diário. São presença constante no meu cotidiano, mesmo quando invisíveis. A vocês, minha Floresta: abrigo, força e vida ao longo desta jornada.

Ao meu marido, companheiro incansável, agradeço pela dedicação, paciência e perseverança em tudo que construímos juntos. Neste ano, nosso maior tesouro chegou: Amália. Quando pensei em desistir, ela veio ao Mundo como uma onda de emoções intensas e transformadoras. A sua chegada, minha filha, deu novo sentido a tudo. Você é, e sempre será, o meu motivo para seguir em frente e conquistar.

A todas essas presenças — visíveis ou sentidas — o meu mais sincero e eterno agradecimento.

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla é uma doença inflamatória do sistema nervoso central de etiologia desconhecida, cujo diagnóstico é difícil devido à sua semelhança com outras doenças neurológicas. Embora não exista cura, as terapêuticas actuais visam melhorar a qualidade de vida e reduzir a incapacidade do doente. Estima-se que 85% dos doentes apresentem a forma recorrente-remittente. **Objetivo:** Contribuir para uma melhor compreensão das necessidades e perspectivas de doentes e médicos relativamente aos medicamentos utilizados no tratamento da esclerose múltipla, identificando eventuais discrepâncias entre as percepções de eficácia, segurança e conveniência. **Métodos:** foi realizado um estudo qualitativo transversal com recurso a questionários *online* administrados a 25 doentes com EM confirmada (critérios de McDonald, idade 18-65 anos, em tratamento há pelo menos seis meses) e a cinco médicos especialistas com pelo menos três anos de experiência no acompanhamento de doentes com esclerose múltipla. Os inquiridos foram recrutados por meio de suas redes sociais em grupos de pessoas com EM, através de convite direto pelas plataformas Facebook e Instagram através de amostragem em bola de neve. O questionário abordou variáveis demográficas, forma e tempo de diagnóstico, *scores* da Escala Expandida do Estado Incapacidade (EDSS), histórico de tratamento, benefícios e limitações dos medicamentos, bem como perspectivas sobre acesso à informação, recursos e estratégias de monitorização. **Resultados:** entre os doentes, 88% eram do sexo feminino, com idade média de $43,4 \pm 8,6$ anos, e 72% estavam em uso de terapias de segunda geração. 60% foram capazes de indicar o seu EDSS e 40% descreveram o seu estado de saúde de forma subjectiva. A maior parte dos doentes apresentam incapacidades leves a significativas, fazem uso de terapias medicamentosas avançadas e enfrentam desafios de acesso e qualidade de vida, destacando a necessidade de informações segmentadas e melhor coordenação de cuidados. Os médicos salientaram a necessidade de medicamentos remielinizantes, de uma monitorização mais abrangente dos sintomas não motores, de apoio multidisciplinar e de barreiras no acesso aos novos medicamentos, devido aos custos e à burocracia. **Conclusão:** A integração das percepções revelou a urgência de desenvolver terapias remielinizantes e neuroprotectoras, de melhorar a avaliação da incapacidade para além dos sintomas motores e de reforçar o modelo de cuidados multidisciplinares apoiado na educação médica e do doente. As barreiras sistémicas ao acesso a medicamentos e à disponibilidade de re-

curiosos continuam a exigir ajustes nas políticas de saúde e investimentos em tecnologias digitais de monitorização e apoio.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Terapêuticas Modificadoras da Doença, Necessidades dos doentes; Perspetivas dos doentes e médicos; Qualidade de vida

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system of unknown aetiology, which is difficult to diagnose due to its similarity to other neurological diseases. Although there is no cure, current therapies aim to improve quality of life and reduce disability in patients. It is estimated that 85% of patients have the relapsing-remitting form. **Objective:** to contribute to a better understanding of the needs and perspectives of patients and physicians regarding the drugs used in the treatment of multiple sclerosis, identifying any discrepancies between perceptions of efficacy, safety, and convenience. **Methods:** a qualitative cross-sectional study was conducted using online questionnaires administered to 25 patients with confirmed MS (McDonald criteria, aged 18-65 years, in treatment for at least six months) and five specialist physicians with at least three years of experience in monitoring patients with multiple sclerosis. Participants were recruited through their social networks in groups of people with MS, through direct invitation via Facebook and Instagram platforms using snowball sampling. The questionnaire addressed demographic variables, form and time of diagnosis, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, treatment history, benefits and limitations of medications, as well as perspectives on access to information, resources and monitoring strategies. **Results:** among the patients, 88% were female, with a mean age of 43.4 ± 8.6 years, and 72% were using second-generation therapies. 60% were able to indicate their EDSS and 40% described their health status subjectively. Most patients have mild to significant disabilities, use advanced drug therapies, and challenges in access and quality of life, highlighting the need for targeted information and better coordination of care. Physicians emphasised the need for remyelinating drugs, more comprehensive monitoring of non-motor symptoms, multidisciplinary support, and barriers to accessing new drugs due to costs and bureaucracy. **Conclusion:** the integration of perceptions revealed the urgency of developing remyelinating and neuroprotective therapies, improving disability assessment beyond motor symptoms, and strengthening the multidisciplinary care model supported by medical and patient education. Systemic barriers to access to medicines and resource availability continue to require adjustments in health policies and investments in digital monitoring and support technologies.

Keywords: Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, Patient Needs; Patient and Physician Perspectives; Quality of Life

ÍNDICE

RESUMO	iv
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE TABELAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 A ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	3
2.1 Diagnóstico e Sintomatologia.....	4
2.2 Classificação e Epidemiologia da Esclerose Múltipla	5
2.3 Tratamento da EM	6
3 MEDICAMENTOS DE BAIXA POTÊNCIA.....	9
3.1 Acetato de Glatirâmero	9
3.2 Interferão beta (IFN- β)	10
3.3 Peginterferão beta-1a	14
3.4 Fumarato de Dimetilo.....	15
3.5 Teriflunomida	15
4 MEDICAMENTOS DE ALTA POTÊNCIA	16
4.1 Alemtuzumab.....	16
4.2 Ocrelizumab.....	17
4.3 Natalizumab.....	18
4.4 Cladribina.....	18
4.5 Fingolimod	19
4.6 Fampidrina.....	20
5 OUTROS MEDICAMENTOS.....	21
5.1 Mitoxantrona	21

5.2	Siponimod.....	22
5.3	Fumerato de Diroximel.....	23
5.4	Ofatumumab	23
5.5	Ozanimod	24
5.6	Ponesimod.....	25
6	PERCEPÇÕES E NECESSIDADES DOS DOENTES.....	28
7	OBJETIVOS.....	31
8	METODOLOGIA	32
9	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	36
9.1	Resultados do Questionário aplicado aos Doentes	36
9.2	Resultados do Questionário Aplicado aos Médicos.....	44
10	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	50
11	CONCLUSÕES	56
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Medicamentos para o tratamento da EM, disponíveis em Portugal	7
Tabela 2: Diferenças entre os medicamentos.....	26
Tabela 3: Variáveis em análise questionário Médico	33
Tabela 4: Variáveis em análise questionário doente.....	34
Tabela 5: Caracterização sociodemográfica dos participantes no estudo (doentes)	36
Tabela 6: Percepção do EDSS por parte dos doentes.....	37
Tabela 7: Histórico de medicamentos utilizados no tratamento.....	38
Tabela 8: Comparação dos benefícios entre terapias anteriores e actual.....	39
Tabela 9: Impacto do diagnóstico e tratamento na qualidade de vida:	42
Tabela 10: Avaliação das necessidades ao acesso a informação sobre.....	43
Tabela 11: Evolução do tratamento e desenvolvimento farmacológico.....	44
Tabela 12: Desafios e limitações dos medicamentos actuais no tratamento.....	45
Tabela 13: Lacunas de conhecimento e acompanhamento no cuidado ao doente	46
Tabela 14: Estratégias de redução de risco e segurança.....	47
Tabela 15: Critérios para descontinuação de medicamentos.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalência mundial de esclerose múltipla.....	6
Figura 2: O Panorama das terapêuticas aprovadas em Portugal para o tratamento da EM ao longo dos anos	8

SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT - Alanina Aminotransferase

ARR - *Annualized recurrence rate* ou taxa de recidiva anualizada

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CIS - Síndrome Clinicamente Isolada

DMF - Fumarato de Dimetilo

DMT - Terapêutica Modificadora da Doença

DRF - Fumarato de Diroximel

EDSS - *Expanded Disability Status Scale* ou Escala Expandida do Estado Incapacidade

EM - Esclerose Múltipla

EMA – *European Medicines Agency*

EMPP - Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMPR - Esclerose Múltipla Progressivo-Recorrente

EMRR - Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMSP - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

FcγR – Receptores de FC gama

FDA – *Food and Drug Administration*

GA - Acetato de Glatirâmero

GA40 - Acetato de Glatirâmero 40 mg/mL

IFN-β - Interferão beta

IFN-γ – Interferão gama

IgG1 – Imunoglobulina G – subclasse 1

IM – Intra Muscular

IV - Intravenosa

MBP - Proteína Básica da Mielina

PROM - *Patient-Reported Outcome Measures*

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

S1P - Esfingosina1 fosfato

S1PR – Esfingosina 1 Fosfato receptor

SC – Subcutânea

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

VCM – Volume Corpuscular Médio

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa, crónica e autoimune, do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação e degeneração da bainha de mielina, uma substância que protege as fibras nervosas. Desde a sua primeira descrição por Charcot no século XIX, até aos dias de hoje, o tratamento da EM tem registado uma evolução significativa, especialmente com o advento de terapêuticas consideradas de alta potência¹.

Os avanços científicos no estudo da EM levaram ao desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes destinados não só a controlar os sintomas, mas também a modificar a evolução da doença¹. Essas novas terapias, como os imunomoduladores de segunda geração e as terapêuticas biológicas, representam um marco na abordagem da EM, oferecendo novas perspectivas aos doentes, anteriormente limitados por opções terapêuticas menos eficazes e com efeitos colaterais que diminuíam a sua qualidade de vida².

O objetivo deste estudo é contribuir para um maior conhecimento das necessidades e perspectivas dos doentes e dos médicos em relação aos medicamentos utilizados no tratamento da EM. Este estudo tenta descobrir se as prioridades dos doentes e dos médicos são consistentes quando se utilizam estes parâmetros e se quaisquer diferenças podem ter impacto na forma como os doentes lidam com estes tratamentos.

Estas conclusões contribuirão para melhorar a forma como os tratamentos são concebidos e utilizados, o que ajudará as pessoas a obter melhores resultados em termos de saúde, tratamentos mais eficazes e seguros e uma melhor ligação com os tratamentos de que dependem. É muito importante que as terapias actuais possam diminuir a progressão da doença e reduzir os riscos na gestão da EM. Os médicos têm de encontrar um bom equilíbrio entre a melhoria da saúde dos doentes e a limitação dos maus resultados do tratamento².

Ao melhorar a qualidade de vida dos doentes e promover a sua adaptação às exigências diárias, estas terapêuticas têm o potencial de transformar significativamente a gestão desta condição crónica.

A escolha deste tema justifica-se pela necessidade de responder a uma lacuna importante na avaliação de tecnologias em saúde e nos modelos de prestação de cuidados na EM: a distância que muitas vezes existe entre a eficácia biomédica e a

experiência real vivida pelo doente no seu dia a dia. Embora os parâmetros de eficácia, segurança e conveniência farmacológica sejam amplamente avaliados em ensaios clínicos, a adesão à terapêutica a longo prazo é moldada por fatores multidimensionais. Entre estes, destacam-se o défice de literacia em saúde, as barreiras burocráticas no acesso à medicação através do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e o impacto substancial dos sintomas invisíveis na vida pessoal e profissional dos doentes.

Desta forma, a relevância deste estudo reside na capacidade de cruzar as perspetivas dos doentes e dos médicos especialistas. Ao mapear e confrontar estas visões, esta investigação não só ajuda a fundamentar as prioridades de intervenção clínica a curto prazo, como também fornece dados práticos para otimizar os canais de informação e estruturar estratégias de monitorização individualizada com suporte tecnológico em Portugal.

2 A ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é uma doença neurológica crônica e autoimune, caracterizada como doença inflamatória e degenerativa, que afeta múltiplos locais do SNC ^{1,2}, predominantemente o nervo óptico, a medula cervical, o tronco cerebral e a substância branca periventricular, sem uma razão conhecida³. Sendo uma doença descrita como disseminada no tempo e no espaço, o que implica comprometimento de diversas áreas do SNC e em épocas diferentes, evoluindo na maioria dos casos com exacerbações e remissões⁴.

A EM acomete frequentemente os jovens adultos na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade, com maior predominância nas mulheres em relação aos homens. A natureza progressiva da doença e a incidência em jovens adultos faz com que a EM seja, nos países desenvolvidos, uma das principais causas de incapacidade neurológica não traumática nesta faixa etária⁵.

A EM, conhecida na literatura de língua francesa como esclerose em placas, é uma doença que embora as características clínicas sejam bem conhecidas, os aspectos etiológicos constituem o alvo principal de exaustivos estudos⁶.

A doença causa inflamação e destruição das bainhas de mielina (desmielinização) da substância branca⁷, afetando tanto a própria mielina quanto os oligodendrócitos. Estas células são responsáveis pela formação da mielina¹, cuja função é permitir a propagação dos impulsos nervosos pelos neurónios⁸.

A bainha de mielina rodeia, alimenta, protege e isola (eletricamente) as extensões dos neurónios¹, o que permite que os impulsos das neurotransmissões ocorram de forma precisa e com velocidade⁸. A mielina é essencial no processo de transmissão do impulso nervoso, portanto, sendo que a EM prejudica a passagem desse impulso⁷ e à perda de mielina leva à interferência na transmissão dos impulsos elétricos, o que se traduz no aparecimento de sintomas clínicos¹.

É a velocidade e eficiência com que estes impulsos das neurotransmissões são conduzidos que permitem, por exemplo, a realização de movimentos suaves, rápidos e coordenados com pouco esforço¹. Quando este processo é afetado pode aparecer a fadiga, os movimentos podem aparecer mais descoordenados e difíceis, além de outros possíveis sintomas, como fala mais lenta, voz trêmula, disfagias, dentre outros sintomas⁸.

A classificação da EM como autoimune se dá pelo mecanismo que aparece como um erro do sistema imunitário que passa a considerar a mielina como um corpo estranho e seja atacada¹. Quando funcionando normalmente, o sistema imunitário reconhece e elimina especificamente agentes estranhos⁹, protege nosso corpo de infecções, por recurso a uma variedade de células (macrófagos, células T, células B, anticorpos, interferões) que atacam as células invasoras e as que estas infetaram^{1,9}.

O que acontece na EM é que o sistema imunitário não consegue diferenciar células próprias de células invasoras e a bainha de mielina é atacada como se fosse um agente estranho. Ao comprometer a produção de mielina, a EM é responsável por afetar qualquer parte do SNC causando, assim, sintomas variados, dependendo da área lesionada⁷. Ou seja, os sintomas que aparecerão estão diretamente relacionados à região afetada do SNC.

Os fatores imunológicos e genéticos, a influência ambiental têm sido objeto de pesquisas e estudos multicêntricos em diversos países visto que contribuem direta ou indiretamente para a determinação da evolução clínica⁶.

2.1 Diagnóstico e Sintomatologia

O diagnóstico é difícil e desafiador, uma vez que as manifestações surgem de maneira distinta em cada pessoa, o que torna esta doença individual e única. Ao mesmo tempo, o diagnóstico é dificultado pois existem diversas doenças inflamatórias que se assemelham à EM⁶ precisamente pela diversidade de sintomas e ausência de indicadores específicos¹. Assim, para um diagnóstico mais preciso, é necessário que haja uma história clínica bem realizada apoiada em exames complementares¹⁰, como exames de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Tomografia Computorizada e análise do Líquido Cefalorraquidiano¹¹, juntamente com a avaliação dos sintomas percebidos e relatados pelo doente, para excluir possíveis erros no diagnóstico e não retardar o início do tratamento¹⁰.

A fase inicial da EM é discreta, sendo caracterizada por sintomas transitórios que podem durar até uma semana¹¹. Inicialmente, os sintomas vão surgindo, porém o corpo consegue contornar o problema, reduzindo a inflamação e garantindo a produção de mielina no local. Isso faz com que os sintomas desapareçam, o que dificulta o diagnóstico do doente⁷. Além disso, e como referido, não existe um padrão definido para a EM, logo diferentes pessoas apresentam diferentes conjuntos de

sintomas, que variam ao longo do tempo e que podem mudar em termos de gravidade e duração, na mesma pessoa¹².

Os sintomas clínicos e os sinais de EM são variáveis e podem resultar do envolvimento das vias sensoriais, motoras, visuais e do tronco cerebral¹³. Os sintomas mais comuns incluem fadiga e fraqueza, diminuição do equilíbrio, espasticidade e problemas de marcha, depressão e problemas cognitivos, disfunção da bexiga, problemas digestivos, déficits sexuais, perda visual e sensorial, e dor neuropática. Sintomas menos comuns incluem disartria e disfagia, vertigem e tremores. Sintomas raros na EM incluem convulsões, perda auditiva e paralisia. A maioria destes sintomas podem ser controlados com os medicamentos atualmente disponíveis¹⁴.

Do ponto de vista clínico, a EM é uma doença crónica e debilitante, mas caso seja diagnosticada e tratada precocemente, ou seja, antes de as sequelas acontecerem, o doente pode ficar bem, sem sequelas por muitos anos¹⁵.

2.2 Classificação e Epidemiologia da Esclerose Múltipla

A EM possui quatro subtipos: Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR), Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) e Esclerose Múltipla Progressivo-Recorrente (EMPR)⁶.

A forma surto-remissiva (EMRR), também conhecida como Remissão Recorrente, é caracterizada por episódios agudos de comprometimento neurológico com duração de 24 horas ou mais, havendo um intervalo mínimo de trinta dias entre cada surto⁴. Essa forma é a de maior prevalência. Os surtos ocorrem de maneira súbita, podendo durar dias ou semanas. Com a evolução da doença, há um aumento na frequência de surtos no doente, aumentando também a probabilidade de desenvolvimento de sequelas⁶.

Quando a EMRR evolui com sintomas lentos e progressivos, temos a EMSP⁶. Esta forma progressiva apresenta agravamento contínuo e gradual de sinais neurológicos, presentes por seis meses ou mais. Ocasionalmente, pode ocorrer estabilização do quadro. Quando a fase progressiva ocorre após um início em surtos, diz-se progressiva secundária (EMSP)⁴. Esta é a forma mais incapacitante e problemática para o tratamento e é comum em doentes que sofreram os primeiros sintomas após os 40 anos de idade⁶.

Por fim, a EMPR caracteriza-se por surtos desde o início da doença, com evolução progressiva e recorrência de crises. A cada surto, há uma clara progressão das incapacidades⁶.

A prevalência global de doentes com EM é de 33 casos por 100.000 habitantes, variando de acordo com a região. No Hemisfério Norte regista-se a prevalência mais elevada, enquanto no Hemisfério Sul a incidência é considerada baixa, atingindo 16 casos por 100.000 habitantes¹⁶. De acordo com o Atlas da EM, um estudo global abrangente sobre a epidemiologia desta doença, estima-se que a EM afecte atualmente 2,9 milhões de pessoas em todo o mundo (figura 1). Em Portugal, a prevalência estimada é de 56 casos por 100.000 habitantes, afectando mais mulheres do que homens¹⁷.

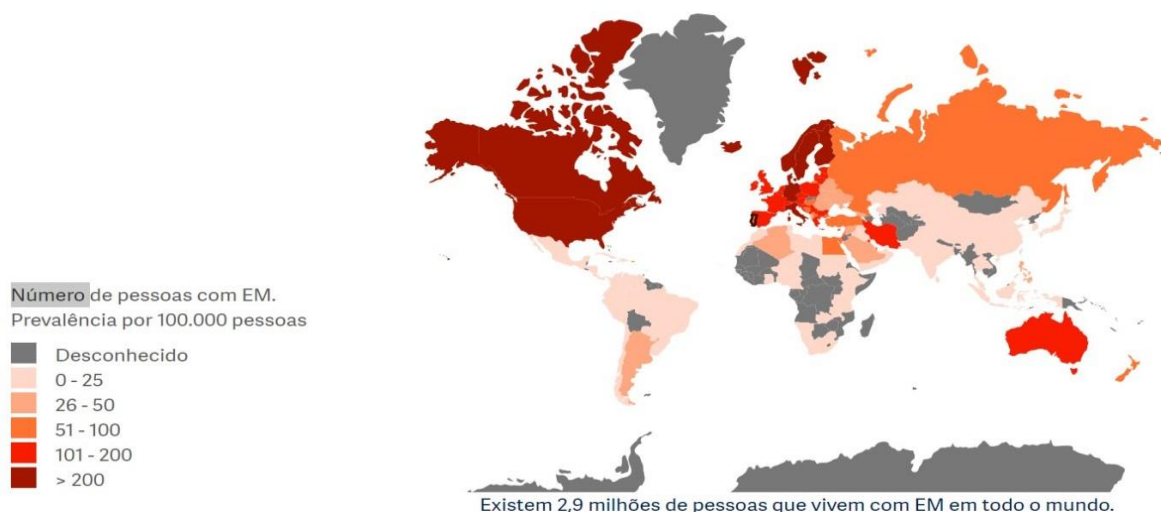


Figura 1: Prevalência mundial de esclerose múltipla (Fonte: www.atlasofms.org).

2.3 Tratamento da EM

Em relação aos tratamentos disponíveis, à data não existe nenhum que cure a EM. No entanto, a imunoterapia alterou significativamente a sua evolução natural, que no passado era associada a incapacidades graves. A abordagem terapêutica no tratamento da EM tem dois objectivos chave: reduzir a intensidade das incapacidades e reduzir a ocorrência de episódios convulsivos, que, embora raros, são eventos extremamente graves^{18,19}.

Recomenda-se o tratamento ativo e regular em numa fase precoce, de modo a retardar as incapacidades. No entanto, a segurança dos doentes continua a ser uma questão importante. Os novos tipos de imunoterapia têm demonstrado consistentemente, em estudos e investigação médica, que abrandam a inflamação e reduzem as

taxas de recidiva. A melhoria das respostas destas novas terapias leva a que os doentes tenham menos recaídas, uma melhor proteção do cérebro e, em muitos casos, uma segurança igual ou superior à dos tratamentos normais¹⁹.

A seleção de uma terapia modificadora da doença (DMT) adequada para as pessoas com EM não é fácil para os médicos. Os medicamentos imunomoduladores são administrados para modificar a doença, enquanto os agentes sintomáticos são utilizados para tratar problemas específicos, como a fadiga, a espasticidade, a dificuldade de controlo da bexiga e a dor^{13,19}.

Actualmente, a EMRR é gerida através de duas abordagens importantes: primeiro, é administrado um tratamento que é eficaz para a maioria das pessoas; depois, se os sintomas piorarem ou surgirem novas lesões, é adicionada uma terapia mais potente.

A falta de diretrizes baseadas em evidências dificulta a identificação da estratégia terapêutica mais eficaz para os doentes. Em vez de uma abordagem gradual, o tratamento agressivo precoce defende a utilização de terapêuticas altamente eficazes desde o início da doença, para reduzir ao máximo a chance da progressão de incapacidade, mesmo quando o perfil de risco é muito mais alto. A estratégia de indução, por outro lado, tem como objetivo "reiniciar" o sistema imunitário, recorrendo a terapêuticas imunossupressoras potentes e com a menor duração possível, de forma a minimizar o risco de neoplasias malignas e infecções oportunistas^{18,20,21}.

Em Portugal, estão disponíveis medicamentos que podem ser administrados por via intravenosa (por perfusão), intramuscular, subcutânea ou oral (Tabela 1):

Tabela 1: Medicamentos para o tratamento da EM, disponíveis em Portugal.

Medicamento	Substância ativa	Subtipo de EM a Tratar	Indicações Clínicas	Via de Administração
Clift®	Acetato de glatirâmero	EMRR; EMPP; EMSP; EMPR	Redução de surtos; Alteração da doença	Injeção (SC ou IM)
Copaxone	Acetato de glatirâmero	EMRR; EMPP; EMSP; EMPR	Redução de surtos	Injeção (SC ou IM)
Mylan®	Acetato de glatirâmero	EMRR; EMPP; EMSP; EMPR	Redução de surtos	Injeção (SC ou IM)
Avonex®	Interferão beta-1a.	EMRR	Redução de surtos; Atraso da progressão	Injeção (IM)
Rebif®	Interferão beta-1a.	EMRR	Redução de surtos	Injeção (SC)
Betaferon	Interferão beta-1a.	EMRR	Redução de surtos	Injeção (SC)

Tabela 2: Medicamentos para o tratamento da EM, disponíveis em Portugal.(continuação)

Extavia®	Interferão beta-1b.	EMRR	Redução de surtos	Injeção (SC)
Plegridy®	Peginterferão beta-1a.	EMRR	Redução de surtos	Injeção (SC)
Mavenclad®	Cladribina	EMPR; EMPP	Alteração da doença	Oral
Tecfidera®	Dimetilfumarato	EMRR	Redução de surtos	Oral
Aubagio®	Teriflunomida	EMRR	Redução de surtos	Oral
Gilenya®	Fingolimod	EMRR	Redução de surtos; Alteração da doença	Oral
Fampyra®	Dalfampridina	EMRR; EMPP; EMSP; EMPR	Melhora na marcha	Oral
Lemtrada®	Alemtuzumab	EMRR; EMPR; EMPP	Alteração da doença	IV
Ocrevus®	Ocrelizumab	EMRR; EMPP	Alteração da doença	IV
Tysabri®	Natalizumab	EMRR; EMPR	Redução de surtos; Alteração da doença	IV

Legenda: SC: Subcutânea; IM: Intramuscular; IV: Intravenosa

Abaixo pode ser observado na figura 2 o panorama das terapêuticas aprovadas em Portugal nos últimos anos.

O panorama das terapias aprovadas em Portugal ao longo dos anos

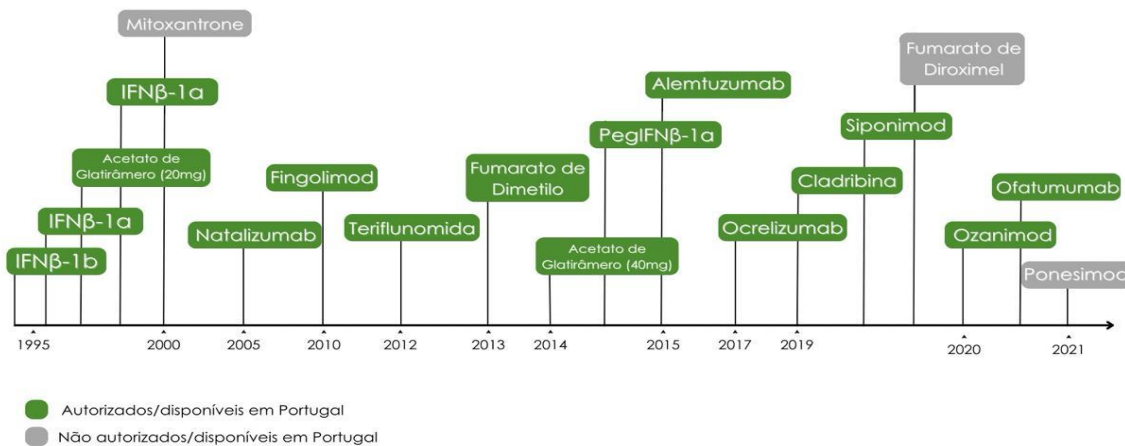


Figura 2: Terapêuticas aprovadas em Portugal para o tratamento da EM ao longo dos anos .

3 MEDICAMENTOS DE BAIXA POTÊNCIA

3.1 Acetato de Glatirâmero

O Acetato de Glatirâmero (GA) é um agente imunomodulador e uma DMT de primeira linha aprovada para o tratamento de EMRR, com mais de 2 milhões de doentes-anos de exposição total até o momento^{22,23}. Foi originalmente preparada como um análogo da proteína básica da mielina (MBP)¹.

O GA modifica o funcionamento do sistema imunológico do corpo e é empregado para diminuir a frequência de surtos na EMRR⁴. Antes da aprovação, em 2014, da formulação de GA 40 mg/mL, administrada por injeção subcutânea três vezes por semana (GA40), o GA estava disponível exclusivamente como uma injeção subcutânea de 20 mg/mL, administrada uma vez ao dia (GA20)²³.

O GA20 demonstrou consistentemente eficácia na redução da taxa de recaída e da atividade da doença por RMN e na redução da progressão da incapacidade em doentes com EMRR²⁴ e num ensaio de Fase II havia indícios de eficácia e muitos dos doentes continuaram a droga em doses de até 20 mg por dia, por 18 meses a mais de 2 anos²³. Nenhum dos doentes piorou e alguns pareceram melhorar²³.

O GA - Mylan®, com dose diária, não pode ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade e é utilizado para tratar doentes que sejam capazes de caminhar sem ajuda²⁵. Quanto ao Clift® e ao Copaxone®, em ambos os medicamentos não foi demonstrado que ajude caso o doente tenha outras formas de EM em que não tenham, ou em que quase não tenham, surtos. O GA Clift® e o GA Copaxone® podem não ter qualquer efeito sobre a duração de um surto de EM ou sobre a intensidade dos seus sintomas durante um surto^{26,27}. Já a capacidade do GA Mylan® em influenciar a duração de um surto ou a intensidade dos sintomas na EM pode variar de acordo com a resposta individual de cada doente.

Como todos os medicamentos, estes também podem causar efeitos indesejáveis, embora não se manifestem em todas as pessoas²⁵⁻²⁷. As reações padronizadas mais comumente relatadas são uma combinação transitória autolimitada de rubor facial, desconforto torácico, aperto no peito, dispnéia, sudorese, palpitações, taquicardia e ansiedade. Estes sintomas ocorrem de forma imprevisível e frequentemente alguns minutos após a injeção, duram entre 30 segundos a 30 minutos e resolvem-se espontaneamente, sem deixar sequelas^{28,29}.

Em relação ao Acetato de Glatirâmero 40 mg/mL (GA40), administrado três vezes por semana, o estudo GALA30 demonstra uma redução significativa de 34,4% na taxa anualizada de recaída (ARR) em comparação com os doentes que receberam placebo²³. Além disso, o GA40 evidenciou superioridade estatística nos desfechos relacionados ao tempo para a ocorrência do primeiro surto, proporção de doentes livres de surtos e redução de 35% na ARR em eventos graves³⁰.

No que diz respeito aos exames de imagem, notou-se que o GA40 proporcionou uma redução de 45% no número cumulativo de lesões T1 e de 35% no número cumulativo de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas durante os períodos de 6 e 12 meses do estudo^{23,31}.

Quando comparado ao GA20, a formulação GA40 oferece taxas reduzidas de eventos adversos relacionados à injeção e reações no local da injeção, o que pode potencialmente levar a melhorias na tolerabilidade do tratamento, adesão e resultados clínicos^{23,31}.

3.2 Interferão beta (IFN-β)

O Interferão beta (IFN-β) emerge como a escolha primordial no tratamento EMRR, destacando-se por sua capacidade de reduzir tanto a frequência quanto a severidade das recidivas³². Apesar das evoluções recentes no cenário terapêutico para a EM o IFN-β permanece como uma terapia de primeira linha consolidada para doentes com EMRR, preservando seu status como o agente mais amplamente prescrito³³. Pioneiro nas estratégias de manejo da doença por mais de duas décadas, o IFN-β foi o primeiro medicamento aprovado para EMRR tanto nos Estados Unidos quanto na Europa³⁴.

O IFN-β tem muitos efeitos imunomoduladores diferentes: reduz o número de células dendríticas e regula negativamente a apresentação de antígenos por células apresentadoras de antígenos tanto no sangue periférico quanto no SNC (células microgliais e monócitos)³³; tem capacidade de inibir a proliferação de linfócitos T e de reduzir a produção de IFN-γ, expressão de moléculas de adesão e a produção de metaloproteinasas, reduzindo a entrada de linfócitos T no SNC³¹. Além disso, o interferão beta (IFN-β) demonstra a indução de células T reguladoras, a redução das respostas inflamatórias das células T através da inibição da sua estimulação e ativação, e a modulação da secreção de citocinas e quimiocinas³³.

Atualmente, os produtos combinados de IFN- β licenciados para o tratamento da EM incluem o IFN- β -1a (Avonex®, Rebif®), o IFN- β -1a peguilado^a (Plegridy®) e o IFN- β -1b (Betaferon® ou Extavia®), com preparações que variam em termos de via de administração (injeção SC ou IM) e frequência, que pode variar entre um dia sim, um dia não/três vezes por semana, uma vez por semana e quinzenalmente^{33,35}.

O Interferão beta-1a é uma glicoproteína liofilizada produzida em células de mamíferos usando a sequência genética humana natural³⁵, e os efeitos adversos mais comumente relatados do IFN β -1a são o surgimento de necrose no local da injeção, que diminuem com a continuidade do tratamento²⁹, dor de cabeça, síndrome semelhante à gripe, reação lateral à injeção, distúrbios da tireoide, depressão e lesão hepática com aumento lanina Aminotransferase (ALT). As alterações laboratoriais incluem linfopenia, neutropenia, e aumento das aminotransferases hepáticas. Eventualmente, pode ocorrer exacerbação de distúrbios autoimunes como miastenia grave, artrite reumatóide, fenômeno de Raynaud, lúpus eritematoso sistêmico e hepatite autoimune³⁴.

3.2.1 Avonex®

O Avonex® encontra-se indicado para doentes com EM por surtos ou doentes que tenham tido um único episódio de desmielinização suficientemente grave para justificar o tratamento com corticosteroides injetáveis³⁶, sendo o tratamento de escolha durante a gestação³⁷. Este medicamento atrasa a progressão da incapacidade e reduz a frequência dos surtos³⁸.

O Avonex® está disponível na forma de solução injetável numa seringa pré-cheia ou numa caneta pré-cheia sendo que a dose recomendada em adultos é de 30 microgramas (1 ml de solução, 6 milhões de UI) administrados por injeção IM, uma vez por semana³⁶. Não foi demonstrado qualquer benefício adicional quando se administra uma dose mais elevada (60 microgramas)³⁷.

A fim de ajudar os doentes a adaptarem-se ao tratamento, o médico pode recomendar que comecem com uma dose semanal mais baixa antes de passarem para a dose completa³⁶.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Avonex® (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são dores de cabeça, sintomas de tipo gripal, pirexia, arrepios e sudação³⁶. Os sintomas semelhantes aos da gripe tendem a ser

^a Ligado a uma substância química denominada polietilenoglicol.

mais proeminentes no início da terapia e diminuem em frequência com a continuação do tratamento³⁸.

3.2.2 Rebif®

Já o Rebif® está disponível na forma de solução injetável em seringas pré-cheias, canetas pré-cheias e cartuchos para utilização num dispositivo de injeção eletrônico³⁹. O Rebif®, está disponível em três dosagens: 8,8 microgramas, 22 microgramas e 44 microgramas⁴⁰.

A posologia recomendada para adultos e adolescentes acima de 16 anos é de 44 microgramas (12 milhões de UI) três vezes por semana. Uma dose inferior a 22 microgramas (6 milhões de UI), três vezes por semana, é recomendada para os doentes que não tolerem a dose mais elevada e adolescentes a partir de 12 anos. Quando se inicia o tratamento com Rebif®, a dose deve ser gradualmente aumentada a partir de uma dose inicial de 8,8 microgramas três vezes por semana para evitar efeitos secundários.^{37,39,40}

Os efeitos adversos associados ao uso de Rebif®, conforme descritos no Resumo das Características do Medicamento (RCM), podem ser categorizados de acordo com sua frequência e natureza. Entre as reações adversas muito comuns, afetando mais de 1 em 10 pessoas, destacam-se sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo dor de cabeça, febre, calafrios, dores musculares e articulares, fadiga, náuseas, além de reações no local da injeção, como vermelhidão, dor, inchaço, endurecimento, eritema e hematoma.³⁹⁻⁴⁰

Nas reações adversas comuns, atingindo de 1 a 10 em 100 pessoas, podem ocorrer reações alérgicas, como coceira, erupção cutânea, urticária, e em casos raros, reações anafiláticas. Alterações no sangue, como diminuição do número de glóbulos brancos e plaquetas, assim como aumento das enzimas hepáticas, também são observadas. Outros efeitos incluem perda de apetite, depressão, insônia, tontura, diarreia, vômitos, dor abdominal, queda de cabelo e perda de peso.³⁹⁻⁴⁰

As reações adversas incomuns, afetando de 1 a 10 em 1.000 pessoas, envolvem o desenvolvimento de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite e artrite reumatoide. Problemas cardíacos, como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e arritmia cardíaca, bem como problemas renais, incluindo insuficiência renal, foram relatados.³⁹⁻⁴⁰

Por fim, as reações adversas raras, afetando menos de 1 em 1.000 pessoas, abrangem problemas neurológicos, como desmielinização e neurite óptica, e proble-

mas oculares, como retinopatia. Este perfil de eventos adversos deve ser cuidadosamente considerado no contexto clínico durante a avaliação e acompanhamento do tratamento com Rebif®.³⁹⁻⁴⁰.

3.2.3 Interferão beta-1b

O Interferão beta-1b (IFN β -1b) é uma proteína liofilizada produzida por tecnologia de DNA recombinante usando *Escherichia coli*. A dose aprovada é de 250 microgramas em dias alternados por injeção SC⁴¹.

O IFN β -1b tem sido usado como uma terapia modificadora da doença na EM por muitos anos. Em 1993, o IFN β -1b tornou-se a primeira terapia comprovadamente eficaz em alterar a história natural da EMRR^{29,42-43}. Embora o seu mecanismo de ação na EM não tenha sido totalmente elucidado, parece envolver efeitos imunomoduladores mediados por interações com receptores específicos⁴³. Em 1998, um estudo europeu mostrou que o IFN β -1b também é benéfico no tratamento da EMSP⁴².

A terapia com IFN β -1b é geralmente bem tolerada. Os efeitos colaterais sistêmicos clássicos relacionados a todos os interferões beta podem ser efetivamente controlados pelo escalonamento da dose, e o uso de um autoinjeter minimiza as reações no local da injeção⁴⁴.

Grandes ensaios clínicos randomizados, multicêntricos com duração de 2 a 3,5 anos para tratamento com IFN β -1b 250 μ g por via SC em dias alternados demonstram reduzir a frequência e a gravidade dos ataques e reduzir acentuadamente a atividade medida por ressonância magnética e a carga da doença. Também demonstram a eficácia em doentes com um primeiro evento clínico sugestivo de EM (ou seja, aqueles com síndrome clinicamente isolada (CIS)) e naqueles com EMRR. A terapia com IFN β -1b demonstrou subsequentemente reduzir a atividade de RMN dentro de 2 semanas após o início do tratamento⁴³⁻⁴⁴.

3.2.4 Betaferon e Extavia®

Betaferon e Extavia® são utilizados em doentes que tenham apresentado pela primeira vez sinais da EM suficientemente graves para justificar o tratamento com corticosteroides injetados; doentes que sofram de EMRR, quando o doente tem surtos entre períodos sem sintomas (remissões), e com pelo menos duas recidivas nos últimos dois anos; e doentes que sofram de EMSP⁴⁵⁻⁴⁶.

Ambos contêm 300 microgramas (9,6 milhões UI) de IFN- β -1b recombinante por frasco. Após reconstituição, cada ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de IFN- β -1b recombinante⁴⁷⁻⁴⁸. O tratamento deve ser iniciado com 62,5 microgramas (um quarto da dose) em dias alternados, e ser aumentado progressivamente ao longo de 19 dias para atingir a dose recomendada de 250 microgramas, administrada todos os dias⁴⁵⁻⁴⁶.

Os efeitos secundários mais frequentes associados a Betaferon são sintomas de tipo gripal (incluindo febre, arrepios, dores nas articulações, mal-estar, transpiração, dor de cabeça e dor muscular), e reações no local da injeção. São frequentes no início do tratamento, mas diminuem geralmente com a sua continuação⁴⁵⁻⁴⁸.

3.3 Peginterferão beta-1a

É visto como oferecendo um perfil de risco-benefício favorável⁴⁹, mas que trazem efeitos colaterais aumentados devido a necessidade de aplicação frequente da substância.

Em julho de 2014, o peginterferão beta-1a SC 125 μ g doseado a cada 2 semanas, uma forma peguilada de interferão beta-1a, foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento de doentes adultos com EMRR⁴⁹⁻⁵⁰, com a designação comercial Plegridy®.

O Plegridy® é usado para tratar formas recidivantes de EM, incluindo CIS, doença remitente-recorrente e doença progressiva secundária ativa em adultos. A substância ativa é a proteína interferão beta-1a, mas este interferão foi peguilado. Este processo reduz a velocidade de eliminação do medicamento do organismo e permite que seja administrado com menor frequência⁵⁰⁻⁵¹.

Plegridy® está disponível na forma de injeção em canetas pré-cheias ou seringas pré-cheias, administrada a cada 2 semanas. Os doentes devem iniciar o tratamento com 63 microgramas no dia 1. No dia 15 (14 dias depois), a dose é aumentada para 94 microgramas, atingindo a dose total de 125 microgramas no dia 29 (após outros 14 dias). Os doentes continuam com a dose completa (125 microgramas) a cada 14 dias a partir de então⁵⁰⁻⁵¹.

Os efeitos secundários mais frequentes associados a Plegridy® são dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações, sintomas de tipo gripal, piroxia, arrepios, astenia, eritema, dor ou prurido no local da injeção⁵⁰⁻⁵¹.

3.4 Fumarato de Dimetilo

O fumarato de dimetilo (DMF) é uma molécula simples derivada do ácido fumárico. Estudos *in vitro* demonstraram que o DMF tem propriedades imunomoduladoras exercidas por meio da capacidade de desviar a produção de citocinas para um perfil Th2, tanto em linfócitos quanto em células micróglias, sendo que este efeito mantém-se aquando do tratamento dos doentes⁵².

Com base em evidências de ensaios clínicos e cenários do mundo real, o DMF é um tratamento eficaz, especificamente aqueles com a forma remissiva. Foram obtidos resultados robustos e positivos em vários parâmetros clínicos e paraclínicos com benefícios mantidos a longo prazo⁵²⁻⁵³.

O DMF que está disponível em Portugal como Tecfidera® é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 13 anos com EMRR.⁵⁴⁻⁵⁵ Tecfidera® está disponível na forma de cápsulas (120 mg e 240 mg) para administração por via oral, a serem tomadas com alimentos. A dose é de 120 mg duas vezes por dia durante os primeiros sete dias, período após o qual a dose é aumentada para 240 mg duas vezes por dia⁵⁴.

Os eventos adversos mais comuns são rubor e eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas e dor na região abdominal), de gravidade leve ou moderada e parecem ser amplamente controláveis. Estes efeitos secundários tendem a surgir precocemente durante o tratamento, geralmente no primeiro mês, e podem continuar intermitentemente durante todo o tratamento. O DMF duas vezes ao dia é uma opção de tratamento eficaz para uso em doentes com EMRR, com a conveniência da administração oral⁵³⁻⁵⁴.

3.5 Teriflunomida

A teriflunomida é conhecida por possuir ações antiproliferativas e antiinflamatórias. Bloqueia uma enzima chamada «dihidroorotato desidrogenase», a qual é necessária para a multiplicação das células, diminui a gravidade da doença e reduz a inflamação, desmielinização e perda axonal^{56,58}. Desconhece-se o modo de funcionamento exato da teriflunomida na EM, mas pensa-se que esta reduz o número de linfócitos que fazem parte do sistema imunitário e que estão envolvidos no processo inflamatório. Com menos linfócitos, a inflamação é menor, o que ajuda a controlar os sintomas da EM⁵⁶⁻⁵⁸.

Aubagio® é utilizado no tipo de EMRR, quando o doente tem crises de sintomas (surtos) seguidas por períodos de recuperação (remissões)⁵⁶. Em adultos, a dose recomendada é de 14 mg uma vez ao dia. Em doentes pediátricos (a partir dos 10 anos de idade), a dose recomendada depende do peso corporal, variando de 7 a 14 mg por dia. Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos⁵⁷.

Os efeitos secundários mais frequentes associados a este medicamento são dores de cabeça, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, náuseas e alopecia. De um modo geral, a diarreia, as náuseas e a alopecia são ligeiras a moderadas, desaparecem com o tempo e, habitualmente, não levam à suspensão do tratamento^{56,57}.

4 MEDICAMENTOS DE ALTA POTÊNCIA

4.1 Alemtuzumab

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal kappa de subclasse gama 1 (IgG1) de imunoglobulina humana geneticamente modificada contendo seis regiões determinantes de complementaridade derivadas de um anticorpo monoclonal de rato IgG2a, específico para a glicoproteína de superfície celular humana CD52⁵⁹.

O mecanismo pelo qual o alemtuzumab® exerce os seus efeitos terapêuticos na EM presumivelmente envolve a imunomodulação por meio da depleção e repopulação de linfócitos, enquanto os leucócitos do sangue periférico são geralmente depletados de forma eficiente pelo alemtuzumab. As afinidades de ligação FcγR do alemtuzumab podem determinar adicionalmente a sua eficácia para eliminar células T e B patogênicas que são menos acessíveis e residem em locais de inflamação, como tecidos linfóides ou SNC⁶⁰⁻⁶¹.

O alemtuzumab é uma das terapêuticas mais eficazes para a EM recidivante. No entanto, também causa perda de tolerância imunológica, levando a autoimunidade secundária e respostas marcadas de anticorpos antidrogas⁶².

Atualmente, o alemtuzumab é comercializado sob o nome Lemtrada®.

O Lemtrada® é utilizado na forma EMRR, caso a doença seja altamente ativa apesar do tratamento com pelo menos uma terapia modificadora da doença ou se a doença estiver piorando rapidamente⁶³. A dose recomendada é de 12 miligramas ao dia administrada por infusão IV para dois ciclos de tratamento, 12 miligramas ao dia

em 5 dias consecutivos para o primeiro ciclo e 12 miligramas ao dia em 3 dias consecutivos 12 meses depois, para o segundo ciclo⁶⁰.

Efeitos colaterais graves, embora raros, foram relatados, incluindo distúrbios do coração, vasos sanguíneos e problemas do sistema imunológico que podem afetar o sangue e órgãos como os pulmões e o fígado⁶³. Portanto não é recomendado o uso em doentes com certos distúrbios cardíacos, circulatórios ou hemorrágicos ou em doentes com distúrbios autoimunes além da EM⁶³.

4.2 Ocrelizumab

O ocrelizumab é um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado que se liga a CD20, aprovado para o tratamento de adultos com EMRR ou EMPP, sendo administrado por via IV a cada 6 semanas. Seus efeitos adversos ocorrem durante a infusão, como dor de cabeça e febre. Seu uso pode levar ao surgimento de infecções graves e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica^{29,64}.

O ocrelizumab é uma nova terapia modificadora da doença de alta eficácia para EMRR que é mais eficaz do que o interferão β -1a e também uma nova opção de tratamento valiosa para retardar a progressão no início da EMPP⁶⁴.

O ocrelizumab encontra-se disponível comercialmente como Ocrevus®.

O Ocrevus® é usado em doentes com EMRR, quando apresentam surtos (recaídas) seguidos de períodos com sintomas mais leves ou sem sintomas e em adultos com EMPP, onde os sintomas pioram constantemente ao longo do tempo⁶⁵.

Duas pré-medicações devem ser administradas antes de cada perfusão de ocrelizumab para reduzir a frequência e gravidade das reações potencialmente perigosas: 100 mg de metilprednisolona IV (ou equivalente) aproximadamente 30 minutos antes; anti-histamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão. Além disso, a pré-medicação com um antipirético (por exemplo, paracetamol) também pode ser considerada, aproximadamente 30-60 minutos antes⁶⁵⁻⁶⁶.

O Ocrevus® é administrado por perfusão por via IV. As duas primeiras infusões são dadas com duas semanas de intervalo e as infusões subsequentes são dadas a cada seis meses. A dose inicial de 600 mg é administrada em duas infusões IV separadas; primeiro como uma infusão de 300 mg, seguida duas semanas depois por uma segunda infusão de 300 mg⁶⁵⁻⁶⁶.

O Ocrevus® é geralmente bem tolerado, com reações relacionadas à infusão e infecções sendo os eventos adversos mais comuns, na maioria de gravidade leve a

moderada, oferecendo um regime de tratamento conveniente uma vez a cada seis meses, sem necessidade de monitorização de rotina⁶⁴.

4.3 Natalizumab

O natalizumab é um anticorpo monoclonal IgG4k humanizado, inibidor seletivo de moléculas de adesão, que impede a adesão de leucócitos às células endoteliais⁶⁷.

Estes anticorpos ligam-se à subunidade $\alpha 4$ dos recetores $\alpha 4 B 1$ e $\alpha 4 B 7$, presentes na superfície dos linfócitos, inibindo a adesão dos leucócitos aos receptores endoteliais VCAM, prevenindo a sua entrada no SNC⁶⁷.

O natalizumab demonstrou alta eficácia em estudos de Fase III, reduzindo a ARR, prevenindo o acúmulo de lesões de EM na RMN e diminuindo a probabilidade de progressão sustentada da incapacidade⁶⁸.

O uso desse agente é restrito devido ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva, um distúrbio grave do SNC⁶⁹.

O natalizumab está disponível como Tysabri®.

Tysabri® é indicado como DMT em adultos com EMRR muito ativa com elevada atividade da doença apesar de um regime de tratamento completo e adequado com, pelo menos, em rápida evolução, definida por duas ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com uma ou mais lesões captantes de gadolínio na RMN crânio encefálica ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma RM anterior recente⁷⁰⁻⁷¹.

O Tysabri® é administrado na forma de uma perfusão de uma hora numa veia uma vez a cada quatro semanas. Como a infusão pode desencadear uma reação alérgica, o doente deve ser monitorado durante a infusão e por uma hora após. A continuação da terapêutica tem de ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não apresentem indícios de benefício com o tratamento passado seis meses⁷⁰⁻⁷¹.

4.4 Cladribina

A cladribina é uma forma segura e eficaz de terapia de indução para EMRR. Seu mecanismo de benefício não é totalmente compreendido, mas a ação mais marcante é a depleção seletiva e duradoura de linfócitos B com uma predileção particular por células B de memória⁷².

Dados preliminares indicam que a cladribina é eficaz para o tratamento da EM e tem um perfil de segurança tolerável e promissor. A hipótese de que a ação benéfica da cladribina é esgotar as células B de memória é importante: se correta, implica que o direcionamento seletivo dessa população de células e a preservação de outros linfócitos poderiam modificar a atividade da doença sem predispor a complicações relacionadas à imunossupressão. Os efeitos imunológicos sustentados da cladribina a tornam adequada para dosagem oral intermitente, que deve oferecer benefícios para a satisfação do doente e adesão à terapêutica^{72,73}.

A cladribina está disponível como Mavenclad®.

Mavenclad® é indicado para o tratamento de doentes adultos com EM recidivante altamente ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem⁷⁴.

A dose depende do peso corporal do doente e o tratamento consiste em dois ciclos distribuídos por dois anos. No primeiro ano, os doentes tomam um a dois comprimidos por dia, durante quatro ou cinco dias; após um mês, tomam novamente um a dois comprimidos por dia, durante quatro ou cinco dias, perfazendo uma dose total de 1,75 mg por kg de peso corporal ao longo dos dois períodos. O ciclo de tratamento é repetido um ano mais tarde⁷⁴⁻⁷⁵.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Mavenclad® são linfopenia, que pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas, e infeções pelo vírus herpes zoster, que podem afetar 1 em cada 10 pessoas. Erupções na pele, queda de cabelo e pelos, e contagens baixas de neutrófilos também podem afetar 1 em cada 10 pessoas⁷⁴⁻⁷⁵.

O Mavenclad® demonstrou reduzir as taxas de surtos e atrasar a progressão da doença em doentes com EM recorrentes⁷⁴.

4.5 Fingolimod

O Fingolimod é um análogo da esfingosina, fosforilado em esfingosina-1 fosfato (S1P), pela esfingosinoquinase 1 e 2, que se liga aos receptores acoplados à proteína G (S1P1-5) dos linfócitos T, bloqueando sua saída dos órgãos linfoides secundários²⁹. Fingolimod bloqueia a saída de linfócitos dos gânglios linfáticos, impedindo-os de atingir o SNC⁷⁶.

Dois estudos de fase III que lançaram as bases para a aprovação do fingolimod demonstraram que este melhora eficientemente a taxa de recaída em comparação com o placebo e um dos medicamentos padrão para EM⁷⁷.

O fingolimod está disponível como Gilenya®.

O Gilenya® é um DMT usado para tratar adultos e crianças com mais de 10 anos de idade com EMRR altamente ativa⁷⁸. É usado quando a doença permanece ativa apesar do tratamento apropriado com pelo menos uma outra terapia modificadora da doença, ou é grave e piora rapidamente⁷⁸⁻⁷⁹.

O Gilenya® está disponível em cápsulas (0,25 mg e 0,5 mg). A dose recomendada para adultos é uma cápsula de 0,5 mg tomada uma vez ao dia por via oral. A dose recomendada para crianças com 10 ou mais anos de idade depende do peso corporal⁷⁸⁻⁷⁹.

Três estudos principais em adultos e um estudo principal em crianças concluíram que o Gilenya® foi mais eficaz do que o placebo ou o interferão beta-1a em doentes com EMRR. O principal parâmetro de eficácia em todos os estudos baseou-se no número de recaídas que os doentes tiveram em cada ano^{78,79}.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Gilenya® são gripe, sinusite, inflamação dos seios nasais, dores de cabeça, tosse, diarreia, dores nas costas e aumento dos níveis das enzimas hepáticas. Os efeitos secundários mais graves são infecções, edema macular, inchaço na parte central da retina na parte posterior do olho, e bloqueio atrioventricular no início do tratamento^{78,79}.

4.6 Fampidrina

A fampridina é um bloqueador dos canais de potássio administrado por via oral, de liberação sustentada, que atua no SNC para melhorar a condução em axônios desmielinizados⁸⁰.

Os resultados positivos de dois ensaios clínicos de Fase três colocaram a fampridina no caminho da aprovação como um medicamento para melhorar a velocidade de caminhada e a força das extremidades da torre em doentes com EM. Há fortes evidências de que a fampridina exerce fortes efeitos na capacidade de caminhadas de curtas distâncias e na percepção da capacidade de caminhar⁸⁰⁻⁸¹.

A fampridina está disponível como Fampyra®.

O Fampyra® está disponível na forma de comprimidos de 10 mg, que devem ser tomados sem alimentos duas vezes ao dia, com um intervalo de 12 horas^{82,83}.

Após duas a quatro semanas, os doentes são avaliados, e aqueles que não mostrarem uma melhoria devem interromper o tratamento. O tratamento também deve ser interrompido caso a marcha do doente piore ou caso o doente não refira nenhum benefício⁸²⁻⁸³.

Os efeitos secundários observados com o Fampyra® são essencialmente neurológicos, relacionados com o cérebro ou com os nervos, e incluem convulsões, insónia, ansiedade, dificuldades de equilíbrio, tonturas, parestesias, sensações anormais, como dormência ou picadas, tremor, cefaleia e fraqueza. O efeito secundário mais comum comunicado em ensaios clínicos, afetando cerca de 12 % dos doentes, é a infeção do trato urinário⁸²⁻⁸³.

5 OUTROS MEDICAMENTOS

5.1 Mitoxantrona

A mitoxantrona foi desenvolvida na década de 1980 como um análogo da doxorrubicina em um programa para encontrar um agente citotóxico com cardiotoxicidade reduzida em comparação com a doxorrubicina⁸⁴.

A mitoxantrona, um derivado sintético da antracenediona, é um agente antineoplásico citotóxico estabelecido. Seu mecanismo de ação presumido na EM é a imunossupressão⁸⁵.

Em 2000, a mitoxantrona foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do agravamento das formas remissiva e progressiva⁸⁴ e estudos realizados mostram uma eficácia significativa, mas parcial, na redução do risco de progressão da EM e na frequência de recaídas em doentes afetados por agravamento de EMRR, EMPR e EMSP no seguimento de curto prazo (dois anos)⁸⁶.

A mitoxantrona é absorvida rapidamente pelos tecidos, dos quais é liberada lentamente, e a meia-vida varia de oito a nove horas a nove dias⁸⁴.

Em um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico central, a mitoxantrona 12 mg/m² administrada uma vez a cada três meses por dois anos forneceu melhorias significativas nas classificações de incapacidade neurológica⁸⁵. A mitoxantrona é eficaz na redução da progressão da doença através de uma variedade de diferentes mecanismos de ação. Por exemplo, suprime a proliferação de células T, células B e macrófagos, prejudica a apresentação de antígenos e diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias⁸⁴.

A mitoxantrona aumenta a função supressora das células T e inibe a função das células B e a produção de anticorpos. Finalmente, inibe a degradação da mielina mediada por macrófagos⁸⁴.

Os efeitos adversos mais frequentes foram náuseas e vômitos, alopecia, infecções do trato urinário e leucopenia transitória; 35% das participantes do sexo feminino tratadas com mitoxantrona desenvolveram amenorreia transitória e quase 15% desenvolveram uma amenorreia persistente que ainda estava presente no final do período de acompanhamento e estes eventos adversos foram geralmente de gravidade leve a moderada e geralmente resolvidos com a descontinuação do tratamento ou quando tratados com farmacoterapia apropriada⁸⁵⁻⁸⁶.

Uma infusão intravenosa de mitoxantrona 12 mg/m² de aproximadamente 5 a 15 minutos uma vez a cada três meses é recomendada para o tratamento de doentes com piora da EMRR, EM com recidiva progressiva ou EMSP⁸⁵.

5.2 Siponimod

O siponimod, um novo derivado alcoximino, é um modulador S1PR₁ e S1PR₅ altamente seletivo, com ambos os receptores (principalmente o S1PR₁) essenciais nas vias que regulam a saída de linfócitos dos gânglios linfáticos e S1PR₁ (em astrócitos) e S1PR₅ (em oligodendrócitos) desempenhando um papel fundamental na mielinização e reparo do SNC, projetado para ter uma meia-vida de eliminação relativamente curta que fornece uma recuperação rápida das contagens de linfócitos no sangue ao interromper o tratamento, mas permitiria a administração oral uma vez ao dia⁸⁷⁻⁸⁸.

Está disponível com o nome comercial Mayzent®, na forma de comprimidos e deve ser tomado uma vez ao dia. O tratamento é iniciado com uma dose de 0,25 mg por dia durante dois dias. A dose é então aumentada progressivamente para atingir a dose de 1mg ou 2mg no sexto dia⁸⁹.

O perfil de segurança do siponimod é semelhante ao de outros agentes de sua classe, incluindo eventos adversos de interesse especial, ou seja, aqueles conhecidos por estarem associados a moduladores S1PR, como é o caso da bradicardia, hipertensão arterial, distúrbios respiratórios e reações dermatológicas⁸⁷.

O Mayzent® demonstrou ser eficaz em retardar a progressão da doença em um estudo principal de três anos envolvendo 1.651 doentes com EM progressiva

secundária, dos quais 779 tinham doença ativa com recaída em dois anos ou outros sinais de inflamação em exames⁸⁹.

5.3 Fumarato de Diroximel

O Fumarato de Diroximel (DRF) é um fumarato oral aprovado pela EMA em 2021 para formas recidivantes de EM. O DRF é convertido em fumarato de monometila, o metabólito farmacologicamente ativo do DMF⁹⁰⁻⁹².

O DRF 462 mg e DMF 240 mg produzem exposição bioequivalente de fumarato de monometila e, portanto, espera-se que tenham perfis de eficácia e segurança semelhantes, no entanto, a estrutura química distinta do DRF pode resultar em um perfil de tolerabilidade gastrointestinal diferenciado^{90,91}.

O DRF está disponível como Vumerity®, um medicamento modificador da doença administrado por via oral, é uma das opções de tratamento disponíveis para adultos com formas recidivantes de EM, incluindo síndrome clinicamente isolada (CIS), EMRR e EM progressiva secundária ativa^{91,92}.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Vumerity® são rubor e vermelhidão da pele e problemas gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas e dor na zona abdominal⁹².

O DRF demonstrou um perfil de tolerabilidade gastrointestinal melhorado em comparação com DMF⁹⁰. Dez estudos clínicos envolvendo voluntários saudáveis analisaram como o Vumerity® foi absorvido, modificado e removido do corpo. Três desses estudos incluíram uma comparação com Tecfidera®. Dois outros estudos analisaram os efeitos do Vumerity® em doentes com EM, incluindo um comparando o risco de problemas gastrointestinais em doentes que receberam Vumerity® ou Tecfidera®. Os estudos mostraram que 462 mg de DRF e 240 mg de DMF se converteram rapidamente em uma quantidade semelhante da forma ativa, fumarato de monometila, após a ingestão. Com base nesses estudos, espera-se que essas doses de DRF e DMF sejam semelhantes em termos de eficácia e segurança em doentes com EMRR⁹².

5.4 Ofatumumab

O ofatumumab, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que esgota seletivamente as células B⁹³. O ofatumumab é o primeiro anticorpo monoclonal tipo 1 imunoglobulina

G1 kappa (IgG1κ) que é totalmente humano⁹⁴. É administrado por injeção SC uma vez por mês e é a primeira terapia desse tipo que os doentes podem se autoinjetar em casa⁹⁵.

A aprovação do ofatumumab subcutâneo para doentes com EM recidivante, pela FDA em 2020 e pela EMA em 2021, foi baseada em resultados de dois ensaios de Fase III idênticos, multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados por comparador ativo, que investigaram a eficácia de ofatumumab versus teriflunomida em EMRR e tiveram efeitos positivos relatados em comparação com a teriflunomida na taxa de recaída, melhora confirmada da doença e número de lesões T1 e T2 intensificadas pelo gadolínio⁹³⁻⁹⁵.

O ofatumumab está disponível como Kesimpta®, e a medicação, disponível como solução injetável em seringas pré-cheias ou canetas pré-cheias, apresentou um perfil de tolerabilidade geralmente administrável; os eventos adversos mais comuns incluíram nasofaringite, dor de cabeça, infecções do trato respiratório superior e infecções do trato urinário⁹⁶.

5.5 Ozanimod

O ozanimod é um modulador do receptor de esfingosina 1-fosfato, que se liga seletivamente aos subtipos 1 e 5 do receptor de esfingosina 1-fosfato com alta afinidade⁹⁷. Ele modula seletivamente os receptores S1P1 e S1P5 para impedir que os linfócitos autorreativos entrem no SNC, onde podem promover danos nos nervos e inflamação⁹⁸.

O ozanimod é vendido sob a marca Zeposia®⁹⁸⁻⁹⁹ e foi aprovado para o tratamento de EM pelo FDA em março de 2020 e pela EMA em maio de 2020⁹⁷⁻⁹⁹.

O Zeposia® está disponível em cápsulas com diferentes dosagens e deve ser tomado uma vez por dia, iniciando com 0,23mg por dia e aumentando até que se chegue à dose de 0,92mg⁹⁹.

Os doentes devem passar por uma série de avaliações iniciais, incluindo hemograma completo, eletrocardiograma e testes de função hepática, antes de iniciar o medicamento⁹⁸.

Numerosos estudos clínicos demonstraram que o ozanimod é eficaz no tratamento da EM e bem tolerado pelos doentes, sendo o efeito secundário mais comum a nasofaringite⁹⁷⁻⁹⁹.

5.6 Ponesimod

O ponesimod é um modulador oralmente ativo e altamente seletivo do receptor 1 da esfingosina-1-fosfato (S1P₁) sem metabólitos ativos e, portanto, tem um potencial limitado para interação medicamentosa¹⁰⁰. Ele determina um sequestro dose-dependente de linfócitos em órgãos linfóides, levando a uma diminuição na contagem de linfócitos no sangue periférico¹⁰¹.

A rápida reversibilidade dos efeitos no sistema imunológico é relevante em diversas situações clínicas, por exemplo, infecções, vacinações, e favorecerá a escolha do ponesimod em detrimento de outros moduladores S1PR, pois a rápida eliminação do ponesimod e a reversibilidade de seus efeitos nos níveis de linfócitos permitem o rápido retorno da função normal do sistema imunológico¹⁰⁰⁻¹⁰¹. O ponesimod é rapidamente absorvido em jejum, com um tempo médio até a concentração máxima de 2 a 4 horas de acordo com as diferentes doses testadas¹⁰². Além disso, o ponesimod é eliminado dentro de 1 semana após a interrupção do tratamento, permitindo assim uma rápida reversibilidade de seus efeitos¹⁰¹.

O ponesimod é vendido sob o nome Ponvory®, estando disponível em comprimidos, e o tratamento deve se iniciar com a ingestão uma vez ao dia, 2mg, e chegando em sua dose máxima com 20mg¹⁰³.

Assim como para o ozanimod, para o posanimod o efeito secundário mais comum é a nasofaringite¹⁰⁴.

Tendo em conta toda esta análise, a Tabela 2 apresenta diferenças entre os medicamentos para EM em relação aos sinais e sintomas abrangidos, aos potenciais riscos/contraindicações e às particularidades da utilização/administração:

Tabela 3: Diferenças entre os medicamentos para EM.

Medicamento	Sinais/Sintomas Abordados	Potenciais Riscos/Contraindicações	Particularidades da Utilização / Administração
Acetato de Glatirâmero	Diminui frequência de surtos EMRR; reduz lesões T1/T2; atrasa progressão	Reacção pós-injeção (rubor, aperto torácico, dispneia, palpitações), reacções locais; evitar < 12 anos	SC; GA20 20 mg diário vs GA40 40 mg 3x/sem; melhor tolerabilidade no GA40
Interferão β (classe)	Reduz frequência/severidade de surtos; actividade inflamatória; retarda progressão	Síndrome gripal, citopenias, ↑ enzimas hepáticas, depressão; cautela em doenças auto-imunes	IM ou SC; 1x/sem a 3x/sem ou QOD; 1ª linha há > 20 anos

Tabela 4: Diferenças entre os medicamentos para EM. (continuação)

Interferão β-1a	Reduz surtos e lesões; estabiliza progressão	Necrose local, cefaleia, síndrome gripal, disfunção tiroide, depressão, hepatotoxicidade, exacerbação auto-imune	IM ou SC; proteína produzida em células de mamífero; escalonamento inicial
Avonex®	Retarda progressão da incapacidade; reduz surtos EMRR/CIS	Cefaleia, sintomas gripais, febre, arrepios, sudorese	IM 30 μ g 1x/sem; seringa ou caneta; possível dose inicial mais baixa
Rebif®	Reduz taxa de recaída e actividade por RM na EMRR	Sintomas gripais, reacções locais, citopenias, \uparrow enzimas hepáticas, raros eventos cardio/auto-ímunes	SC 44 μ g 3x/sem (ou 22 μ g se não tolera); titulação 8,8 \rightarrow 22/44 μ g
Interferão β -1b	Reduz ataques e actividade RM; útil em CIS / EMRR	Sintomas gripais controláveis, reacções locais	SC 250 μ g QOD; auto-injector minimiza reacção local
Betaferon / Extavia®	Reduz surtos EMRR; desacelera EMSP	Sintomas gripais, reacções locais; dose-escada inicial	SC (frasco p/ reconstituição); 62,5 μ g \rightarrow 250 μ g QOD
Peginterferão β -1a	Eficaz EMRR; exposição prolongada	Cefaleia, febre, sintomas gripais, reacções locais	SC 125 μ g cada 14 dias
Plegridy®	Reduz surtos CIS/EMRR/SP activa	Dor cabeça/músculos, sintomas gripais, reacções locais	Caneta/seringa SC; titulação 63 \rightarrow 94 \rightarrow 125 μ g; injecções quinzenais
Fumarato de Dimetilo	Reduz surtos e actividade inflamatória; benefício sustentado	Rubor; GI (diarreia, náuseas, dor abd.)	Oral; 2x/dia
Tecfidera®	Igual a DMF; EMRR \geq 13 anos	Efeitos GI e rubor, geralmente ligeiros	120 mg 2x/dia 7 d \rightarrow 240 mg 2x/dia; com alimento
Teriflunomida	Diminui inflamação; EMRR	Cefaleia, diarreia, \uparrow enzimas hepáticas, náuseas, alopecia; teratogénica	Oral 14 mg/dia; eliminação lenta
Aubagio®	Controla surtos EMRR (\geq 10 anos)	Semelhante; GI leves, alopecia; monitor fígado	Comprimidos 7–14 mg/dia; com / sem alimento
Alemtuzumab	Alta eficácia EMRR activa	Autoimunidade, infecções, eventos cardio; evitar em doença cardíaca	IV 12 mg/d (5 d ano 1 + 3 d ano 2); monitorização rigorosa
Lemtrada®	Mesma acção (alemtuzumab)	Distúrbios imunes/circulatórios; monitorização longa	Idêntica; pré-corticóide recomendada
Ocrelizumab	Reduz surtos EMRR; atrasa EMPP	Reacções de infusão, infecções graves, neoplasias	IV: 300 mg + 300 mg (2 sem) inicial; 600 mg cada 6 meses; pré-medicação
Ocrevus®	Marca de ocrelizumab	Perfil igual	Regime 2x/ano; sem monitorização de rotina

Tabela 5: Diferenças entre os medicamentos para EM. (continuação)

Natalizumab	Grande redução surtos/lesões EMRR	Risco de LMP (PML), reacções alérgicas	IV 300 mg cada 4 sem; monitor JCV
Tysabri®	Mesma eficácia (natalizumab)	PML, reacção infusional	Perfusão 1 h q4 sem; observação 1 h
Cladribina	Depleção B prolongada; reduz surtos EMRR alta	Linfopenia, infecção VZV, rash, alopecia	Oral; 2 ciclos em 2 anos (1,75 mg/kg total)
Mavenclad®	Igual cladribina	Linfopenia, herpes, neutropenia, rash	Comprimidos; dose por peso; ciclo repetido 1 ano depois
Fingolimod	Modulador S1P; ↓ recaídas & atrofia cerebral	Infecções, edema macular, bloqueio AV, ↑ enzimas hepáticas	Cáps 0,5 mg/d; ECG 1ª dose; ≥ 10 anos
Gilenya®	Mesmo fingolimod	Igual; monitor ocular/cárdio	Cáps 0,25/0,5 mg; dose pediátrica por peso
Fampidrina	Melhora velocidade & força da marcha	Convulsões, insónia, ansiedade, tonturas, ITU	Comprimidos 10 mg 2x/dia (12 h); avaliar 2–4 sem
Mitoxantrona	Reduz progressão EMRR/EMSP agressiva	Náuseas, alopecia, leucopenia, cardiotoxicidade cumulativa, amenorreia	IV 12 mg/m ² q3 mes; dose cumulativa limitada; eco-cárdio
Siponimod	Atraza progressão SPMS activa	Bradycardia, HTA, bronquite, rash, imunossupressão	Oral; 0,25 → 1/2 mg; ajuste CYP2C9
Mayzent®	Marca de siponimod	Idêntico	Comprimidos 1x/dia; titulação 6 d
Fumarato de Diroximel	Eficácia tipo DMF; melhor GI	Rubor, GI mais leve	Oral 462 mg 2x/dia; pró-fármaco
Vumerity®	Marca DRF	Flushing, GI leves	Cáps 462 mg BID
Ofatumumab	Depleção B; ↓ recaídas EMRR	Nasofaringite, cefaleia, inf. resp./urinária	SC; carga 20 mg/sem 3 sem → mensal
Kesimpta®	Marca ofatumumab	Perfil igual	Seringa/caneta; auto-injecção
Ozanimod	Modulador S1P1/5; ↓ recaídas EMRR	Nasofaringite, ↑ enzimas hepáticas, bradicardia inicial	Oral; 0,23 → 0,46 → 0,92 mg/d; ECG & enz. hepáticas pré-tratamento
Zeposia®	Marca ozanimod	Igual	Cápsulas; titulação idêntica
Ponesimod	Modulador S1P1; ↓ surtos EMRR; reversibilidade rápida	Nasofaringite, bradicardia, HTA leve	Oral; 2 mg/d → 20 mg/d; eliminação 1 sem
Ponvory®	Marca ponesimod	Igual	Comprimidos; titulação 14 d até 20 mg

Legenda: IM: Intramuscular; IV: Intravenosa.

6 PERCEÇÕES E NECESSIDADES DOS DOENTES COM ESCLEROSE

A EM é uma doença de longa duração afecta quase todos os aspetos da vida de uma pessoa. Graças aos progressos farmacológicos, existem atualmente múltiplos medicamentos que podem retardar tanto as recaídas como alguns dos efeitos da incapacidade. No entanto, a realidade com que os doentes vivem revela frequentemente que as lacunas de informação importantes, a realização de tratamentos, os sintomas ocultos e as circunstâncias sociais continuam a ser factores-chave que afectam o curso da EM ^{115, 116}.

A capacidade limitada das pessoas para compreender a informação sobre saúde é um tema que aparece frequentemente na investigação qualitativa. Os indivíduos a quem foi recentemente diagnosticada a EM não compreendem, muitas vezes, as principais características da doença, a razão pela qual a imunoterapia perde eficácia ao longo do tempo e a comparação entre a terapia e os seus possíveis efeitos negativos. Estas lacunas indesejáveis nos cuidados de saúde podem dificultar as decisões conjuntas, levando por vezes alguns a atrasar o tratamento ou a não utilizar medicamentos que poderiam ajudar mais¹¹⁷. A utilização de métodos digitais, permitindo que os doentes discutam as suas preocupações com os seus pares e fornecendo materiais em várias línguas, pode ajudar as pessoas a participar nos seus próprios cuidados de saúde¹¹⁷.

Mesmo que a pessoa saiba o suficiente, a tarefa de aderir ao tratamento pode ser demasiado pesada para ela. Os doentes dizem que lidar com o aspeto prático das injeções ou infusões regulares é mais problemático do que lidar com os efeitos secundários. Também o menor contacto entre os doentes e os médicos pode limitar a capacidade da equipa para monitorizar os doentes. As teleconsultas e a utilização de diários de sintomas em aplicações podem ajudar a apoiar a relação entre doentes e médicos sem criar novos encargos¹¹⁸.

O processo de interpretação da EM é afetado por factores sociais e psicológicos. Quando as finanças, a equidade no trabalho, a localização dos cuidados especializados e a disponibilidade de instalações de reabilitação são limitadas, a situação torna-se mais grave e é mais difícil para as pessoas gerirem a doença de forma independente. As estratégias integradas que juntam a neurologia, a fisioterapia, os cuidados de saúde mental e o trabalho social têm dado alguma esperança para lidar com estas questões, mas os sistemas de saúde têm-nas implementado de forma diferente e inconsistente¹¹⁹. Tornar os serviços de saúde justos para todos significa fazer mudanças

nas políticas (como oferecer vales de viagem ou leis flexíveis para o pessoal), bem como inventar novas abordagens médicas¹¹⁹.

A dor, as perturbações do humor, o declínio mental e a exaustão (que são difíceis de ver) são reconhecidos pelos doentes como mais problemáticos do que os problemas de movimento físico. Um abrandamento dos pensamentos pode afetar a identidade e a capacidade de fazer o seu trabalho, enquanto a sensação de cansaço faz com que as pessoas se retirem de eventos sociais. Todas as pessoas com EM devem fazer testes regulares às suas capacidades de raciocínio, planos para lidar com o cansaço e terapia, juntamente com o exercício recomendado. Com a ajuda da tecnologia, o acompanhamento das actividades cognitivas e quotidianas dos doentes é agora possível em ambientes ambulatoriais normais. É importante salientar que o exercício regular e as actividades planeadas são seguros e benéficos para as pessoas com EM, ao contrário da velha ideia de que o exercício piora os sintomas¹²⁰.

A auto-gestão relaciona a gestão médica e a capacidade de ação da própria pessoa. A definição de objectivos, a observação dos sintomas, a análise dos planos de medicação e a melhoria dos hábitos de vida ajudam os doentes a ter mais confiança em si próprios e a seguir os seus planos, utilizando menos os cuidados de saúde. Os adultos mais jovens parecem valorizar as intervenções que seguem a teoria da mudança comportamental e são fornecidas através de aplicações, uma vez que estas oferecem apoio em qualquer altura¹²¹. Ao mesmo tempo, devem ser disponibilizados materiais de baixa tecnologia para garantir que as diferenças na literacia digital não aumentam.

Atualmente, as equipas investigadoras de novas terapêuticas, concentram-se principalmente nos resultados relatados pelos doentes, que avaliam a forma como estes se sentem em termos de energia, capacidade de raciocínio, humor e participação em papéis sociais. Os *Patient-Reported Outcome Measures* (PROM) para a EM são um bom exemplo, agrupando as partes interessadas para garantir que as medidas PROM são as mesmas e amplamente utilizadas. A recolha de dados PROM de uma forma normalizada pode clarificar o curso de algumas doenças, como as partes que progridem independentemente das recaídas que a RMN nem sempre consegue detectar¹¹⁸.

No fim de contas, as pessoas com EM querem uma fonte de informação fiável, tratamentos eficazes que não interfiram com o seu trabalho ou responsabilidades, tanto a nível mental como social, e ter um papel na discussão da eficácia do seu tratamento. Não são apenas os médicos e os cientistas que são necessários para respon-

der a estes desafios; são necessários o acordo e o apoio do mundo médico, da saúde e social para criar inclusividade. Para que os avanços tenham um impacto real nas pessoas que sofrem de EM, são necessárias estas condições.

7 OBJETIVOS

O objetivo geral é o fio orientador de toda a investigação, ou seja, é ele que apresenta a ideia central do trabalho a realizar. Assim, a presente investigação teve como objetivo geral:

- Contribuir para um maior conhecimento das necessidades e perspetivas dos doentes e dos médicos em relação aos medicamentos utilizados no tratamento da EM.

Os objetivos específicos relacionam-se com os resultados que se pretendem obter com uma pesquisa e um trabalho de investigação mais profundo e detalhado. Assim, no presente trabalho os objetivos específicos foram:

1. Captar a voz do doente sobre a eficácia percebida e o impacto na vida real, fornecendo provas centradas no doente.
2. Mapear as práticas e as percepções médicas, revelando onde a inovação terapêutica ou a formação clínica são mais necessárias.
3. Confrontar e integrar ambas as perspectivas para definir prioridades de investigação, desenvolvimento de medicamentos e estratégias de acompanhamento que respondam simultaneamente às expectativas dos profissionais de saúde e às necessidades concretas das pessoas com EM.

8 METODOLOGIA

A metodologia adotada para esta investigação, explorou uma estrutura qualitativa, adequada para investigar as necessidades e percepções, dos participantes doentes e médicos - em relação ao tratamento.

Especificamente, foram avaliadas as perspetivas de ambos os grupos sobre os parâmetros de eficácia, segurança e conveniência na utilização, habitualmente associados aos medicamentos para o tratamento da EM. Com isso, pretendeu-se conhecer se na prática clínica, tais parâmetros são igualmente valorizados por doentes e médicos e de que forma eventuais discrepâncias se refletem na aceitabilidade e utilização dos medicamentos por parte dos doentes.

Para atingir os objectivos delineados, a investigação recorreu a questionários construídos para o efeito, a partir da revisão da literatura (anexo I e II). No questionário dirigido aos doentes foram abordados aspetos como benefícios dos medicamentos, impacto na qualidade de vida e avaliação do acesso aos recursos disponíveis, bem como o perfil do entrevistado. Já no questionário dirigido aos médicos foram recolhidas as suas percepções sobre evolução e necessidades do tratamento da EM, desafios e limitações dos medicamentos disponíveis, lacunas de conhecimento e acompanhamento, estratégias de diminuição de risco e medidas de segurança e critérios de descontinuação ou mudança de medicamento. Esta abordagem permitiu uma recolha de dados pormenorizada e contextualizada, quer da parte de doentes com EM em tratamento quer da parte de médicos especialistas que seguem doentes com EM. Esta dualidade de perspetivas proporcionou uma visão holística do impacto do tratamento na vida dos doentes e na prática clínica.

As variáveis analisadas foram as seguintes (tabela 3):

Tabela 3: Variáveis em análise Questionário Médico.

Variável	Descrição / Pergunta Original
Sexo (profissional)	Sexo do profissional entrevistado (Masculino/Feminino/Outro)
Idade (profissional)	Idade do profissional entrevistado (anos completos)
Médico Especialista	Área de especialidade do entrevistado (ex.: Neurologista, Psiquiatra, etc.)
Tempo de Profissão (anos)	Há quanto tempo o médico atua na prática clínica (anos de experiência)
Evolução do tratamento para EM e necessidades farmacológicas	“Como o tratamento para EM está evoluindo e quais as necessidades de desenvolvimento farmacológico nessa área?” (variável qualitativa / discursiva sobre percepção de evolução e lacunas)
Desafios e limitações dos medicamentos atuais	“Quais são os principais desafios e limitações associados aos medicamentos atualmente disponíveis?” (variável qualitativa / discursiva sobre barreiras terapêuticas)

Tabela 3: Variáveis em análise Questionário Médico. (continuação)

Lacunas de conhecimento e/ou acompanhamento dos doentes	“Quais são as principais lacunas de conhecimento e/ou acompanhamento dos doentes que segue?” (variável qualitativa / discursiva sobre gaps de informação ou monitorização)
Estratégias de redução de risco / medidas de segurança	“Quais as estratégias de redução de risco ou medidas de segurança que adota para minimizar os efeitos adversos dos medicamentos, nos doentes que segue?” (variável qualitativa / discursiva sobre condutas clínicas)
CrITÉrios para descontinuação ou mudança de medicamentos	“Quais os critérios que usa para a descontinuação ou mudança de medicamentos, nos doentes que segue?” (variável qualitativa / discursiva sobre parâmetros clínicos que determinam troca ou suspensão)

Tabela 4: Variáveis em análise Questionário Doentes.

Variável	Descrição / Pergunta Original
Idade (doente)	Idade do doente entrevistado (anos completos)
Nível de escolaridade	Grau de instrução formal do doente (ex.: Ensino Fundamental, Médio, Superior, Pós-graduação)
Forma de Esclerose Múltipla	Tipo de ES (ex.: Recidivante-Remitente, Primariamente Progressiva, Secundariamente Progressiva, Benigna)
Tempo de diagnóstico (anos)	“Quanto tempo de diagnóstico?” (anos desde o diagnóstico de EM)
EDSS ou estado geral de saúde	“Sabe dizer qual é sua EDSS? Se não, como está seu estado de saúde, pode me descrever?” (variável quantitativa quando EDSS informado; caso contrário, qualitativa/descritiva do estado geral)
Medicamentos utilizados ao longo do tratamento	“Quais os medicamentos que já utilizou ao longo de seu tratamento? Por favor, identifique a atual terapia.” (lista de DMTs — doenças modificadoras de curso — já usadas e terapia vigente)
Benefícios percebidos: med anterior vs. atual	“Quais foram os principais benefícios que você experimentou com o uso de medicamento anterior em comparação com a atual terapia em uso?” (variável qualitativa / discursiva sobre comparação de eficácia e tolerabilidade)
Mudanças na qualidade de vida desde diagnóstico e tratamento	“Quais foram as mudanças na sua qualidade de vida desde o início do diagnóstico e tratamento; isso afetou suas relações pessoais e atividades diárias?” (variável qualitativa / discursiva sobre impacto funcional e social)
Avaliação de acesso e recursos adicionais desejados	“Como você avalia o acesso, a disponibilidade, informações adicionais ou que recursos você gostaria de ter para melhorar o tratamento da esclerose múltipla?” (variável qualitativa / discursiva sobre barreiras de acesso e necessidades de suporte)

Os doentes foram recrutados por meio de suas redes sociais em grupos de pessoas com EM, através de convite direto pelas plataformas Facebook e Instagram. Foram incluídos doentes com diagnóstico confirmado de EM de acordo com os critérios de McDonald, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos e em tratamento há pelo menos seis meses. Foram excluídos os indivíduos que não estavam em uso de terapias atuais. Os médicos foram selecionados entre

neurologistas e outros especialistas com pelo menos três anos de experiência no tratamento da EM, convidados por correio eletrónico.

A amostragem foi estruturada de forma a captar uma diversidade representativa de doentes com EM e médicos especialistas, utilizando a técnica de divulgação "bola de neve" através de redes sociais e dos contactos diretos dos participantes. Isto permitiu um âmbito geográfico alargado e uma variedade de contextos clínicos. Após contato, os doentes e profissionais médicos elegíveis para participar receberam um *link* para acederem ao respetivo questionário.

Ao acessar o *link* na primeira página do formulário, foram fornecidas informações sobre o propósito da pesquisa e esclarecidas questões relacionadas à confidencialidade, proteção e anonimato dos dados. É mencionado que, ao preencher o formulário, o participante está consentindo o uso dos dados para fins da investigação (anexo III).

Por fim, os resultados foram analisados quantitativamente com recurso ao software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), permitindo uma análise detalhada identificando diferentes categorias de respostas, suas frequências e hierarquia, com o intuito de encontrar padrões nas respostas dos participantes em ambos os grupos.

Para compreender e avaliar as variáveis qualitativas extraídas das perceções e das respostas abertas de ambos os grupos (médicos e doentes), recorreu-se à Análise de Conteúdo Categorizada. Este procedimento metodológico permitiu uma análise sistemática e detalhada do conteúdo através da identificação, codificação e agrupamento das unidades de registo em categorias temáticas homogéneas e mutuamente exclusivas. Foram, seguidamente, determinadas as frequências absolutas e relativas destas categorias, estabelecendo uma estrutura hierárquica que facilitou a identificação de padrões latentes de convergência e divergência entre as perspetivas dos profissionais de saúde e dos doentes ao final do período de recolha. No que concerne às variáveis quantitativas e qualitativas que caracterizam o perfil demográfico, profissional e clínico dos participantes, procedeu-se à Análise Estatística Descritiva. Os dados foram processados de forma automatizada, tendo as técnicas e modelos estatísticos sido selecionados e operacionalizados em função da natureza, escala e distribuição de cada variável observada.

As variáveis qualitativas categóricas (nominais), designadamente o Género e o Conhecimento do Score EDSS —foram caracterizadas através de estatística

frequencista, recorrendo às frequências absolutas (n) e às frequências relativas percentuais (%).

Para as variáveis numéricas (Idade, Anos de Escolaridade, Tempo de Diagnóstico e Tempo de Exercício Profissional), a caracterização do perfil estatístico baseou-se em parâmetros de tendência central e de dispersão, nomeadamente a média aritmética e o desvio-padrão.

9 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Abaixo, apresentaremos os resultados dos dois questionários. Em primeiro lugar, apresentaremos os dados obtidos a partir do questionário aplicado a doentes com EM, oferecendo uma análise das variáveis sócio demográficas do grupo de doentes, a visão de uma análise comparativa com base no histórico, evolução da condição de saúde ao longo do tempo, impacto do tratamento e doença, além de seus pontos positivos e obstáculos e a perspectiva de acesso futuro.

De seguida, analisaremos os resultados do questionário aplicado aos médicos, explorando as suas opiniões e práticas clínicas. Esta abordagem visa proporcionar uma compreensão abrangente das diferentes perspectivas envolvidas, contribuindo para uma visão informada sobre a gestão da EM.

9.1 Resultados do Questionário aplicado aos Doentes

Foram recolhidos um total de 28 formulários de doentes, destes foram analisados 25, pois três não atendiam aos critérios de inclusão, um deles por suspensão do tratamento alegando o respondente “intenção de observar a evolução e eventual cura” e os outros dois respondentes não fazerem uso de terapias atuais. Já os cinco formulários médicos todos atendiam aos critérios de inclusão. A caracterização sociodemográfica, apresentada a seguir, inclui idade, sexo e nível de escolaridade (tabela 5).

Tabela 5: Caracterização sociodemográfica dos participantes no estudo (doentes).

Variável	Categorias	n	%
Sexo	Feminino	22	88,0
	Masculino	3	12,0
Idade (anos)	Média (DP)	—	43,40 (\pm 8,62)
	Mín – Máx	—	27 – 59
Nível de escolaridade	Ensino Básico (1.º–3.º ciclo)	2	8,0
	Ensino Secundário (10.º–12.º ano)	5	20,0
	Ensino Superior (Licenciatura)	12	48,0
	Pós-Graduação (Mestrado e pós)	6	24,0

A maioria dos participantes era do sexo feminino (88%) e tinha idades compreendidas entre os 27 e os 59 anos (média = 43,40; DP = 8,62). Em termos de habilitações literárias, 48% tinham completado o ensino superior (licenciatura) e 24% tinham qualificações de pós-graduação (incluindo mestrados), enquanto 20% tinham completado o ensino secundário e 8% o ensino primário.

A maioria (84%) dos participantes têm a forma padrão, EMRR, enquanto 8% têm EMSP e 4% estão igualmente divididos entre EMPP e EMPR.

O tempo decorrido desde o diagnóstico de EM varia entre 4 e 37 anos, com uma média de 15,40 anos e um desvio padrão de 6,64. A maioria dos participantes foi diagnosticada há cerca de 15 anos.

Apresentam-se agora os resultados relacionados com a avaliação do EDSS ou, na sua ausência, uma descrição do estado de saúde dos participantes que foram recolhidos para caracterizar objetivamente o estado funcional e a percepção subjectiva dos indivíduos com EM. Estes foram categorizados de acordo com as respostas (Tabela 6).

Tabela 6: Percepção do EDSS por parte dos doentes.

Categoria de Resposta	n	%
Pontuação EDSS informada		60,0
— 0,0 (“Zero, estou ótimo”)	2	8,0
— 1,0	6	24,0
— 3,5	2	8,0
— 4,5	1	4,0
— 5,0	2	8,0
— 6,5	1	4,0
— 7,5	1	4,0
Resposta “Estável”	5	20,0
— “Sem episódios de surtos há 12 anos, sem alterações na ressonância”	1	4,0
— “Estou bem. Consigo fazer minhas atividades diárias normalmente, lógico que mais devagar, mais cansada. Hoje tenho sequelas de perda de força em membros superiores e inferiores, falta de equilíbrio e muita fadiga.”	1	4,0
— “Níveis cognitivos, físicos e funcionais ok.”	1	4,0
Resposta “Não sei” (ignora EDSS)	2	8,0

Para medir a incapacidade na EM, os médicos utilizam frequentemente a escala EDSS, que vai de 0,0 sem sintomas, a 10,0 quando a doença resulta em morte. Números inferiores a 1,5 sugerem a ausência de problemas neurológicos reais e algum tipo de mobilidade (sem incapacidade); números entre 2,0 e 4,5 mostram sinais de incapacidade ligeira a moderada, mas a capacidade de andar; números entre 5,0 e 7,5 apontam para uma incapacidade básica, o que significa que a pessoa só pode andar com assistência e dispositivos, como uma bengala; pontuações superiores a 8,0 indicam incapacidade grave, exigindo uma cadeira de rodas em quase todo o lado.

Sessenta por cento das pessoas (n = 15) indicaram uma pontuação EDSS específica no inquérito. Muitos valores situavam-se no intervalo EDSS = 1,0 (24,0%), o que mostra que alguns doentes tinham uma pequena incapacidade com sinais quase imperceptíveis e que ainda conseguiam realizar as suas actividades diárias; 8,0% dos doentes não apresentavam sinais de doença e 8,0% apresentavam incapacidade mo-

derada nas suas capacidades motoras ou cerebelares, sem grande perda de independência. As pessoas com pontuações de 4,5, 5,0, 6,5 ou 7,5 (20,0% da frequência total) apresentam limitações consideráveis nas suas actividades diárias, sendo que a pontuação de 5,0 significa que uma pessoa pode andar cerca de 200 metros e a de 7,5 significa a necessidade de ajuda para se manter de pé durante mais do que alguns segundos.

Houve cinco doentes (20%) que responderam apenas “Estável”, provavelmente porque não houve alterações no estado do doente desde o último relatório. Cerca de 12,0% do grupo (três inquiridos) descreveram a sua condição neurológica (“não teve um único surto nos últimos 12 anos”; “vivo o dia a dia sem muitos problemas, mas sinto-me cansado e desequilibrado”; “está tudo bem, sem grandes problemas de qualquer tipo”), mostrando diferentes perspectivas sobre a sua saúde. 8,0% (n = 2) referiram que não tinham uma pontuação EDSS, pelo que não foi possível realizar uma avaliação objetiva padronizada.

Em suma, a combinação entre as respostas quantitativas baseadas na pontuação do EDSS e as respostas qualitativas indicou que 60% dos doentes compreendiam a escala e tinham maioritariamente incapacidade ligeira a significativa (EDSS de $\leq 1,0$ a $\geq 4,5$). Por outro lado, 40% descreveram os seus sintomas apenas de forma geral e não referiram o EDSS, o que prova que a informação narrativa deve ser combinada com testes padrão para saber como a EM os afecta.

Os resultados relativos às terapêuticas medicamentosas utilizadas pelos participantes ao longo do tratamento são apresentados de seguida, bem como a identificação da terapêutica modificadora da doença atualmente em uso. Será analisada a frequência de cada medicamento historicamente e a distribuição percentual das terapêuticas actuais (tabela 7).

Tabela 7: Histórico de Medicamentos utilizados no tratamento.

Terapia Precedente	n	%	Terapia actual	n	%
Rebif®	22	88,0	Fingolimod	9	36,0
Avonex®	4	16,0	Natalizumab	5	20,0
Copaxone®	6	24,0	Ocrelizumab	4	16,0
Azatioprina	1	4,0	Tecfidera®	2	8,0
Natalizumab	4	16,0	Mavenclad®	2	8,0
Tecfidera®	2	8,0	Rituximabe	2	8,0
Fingolimod	7	28,0	Alemtuzumab	1	4,0
			Total	25	100,0

Com base nos dados fornecidos, observa-se que os 25 entrevistados fizeram uso de diversas terapias ao longo do tempo, o que reflete a troca ou complementação nos tratamentos no curso de suas condições. Na terapia precedente, a medicação mais utilizada foi o Rebif® (88,0%), Copaxone® (24%), Avonex® (16,0%) todos classificados como terapias de primeira linha. O Fingolimod entretanto, aparece (28%), sugerindo também o emprego de estratégias de segunda linha. Isso sugere uma preferência inicial por tratamentos conhecidos e amplamente utilizados no manejo da EM.

Entre os 25 participantes, o maior grupo (n = 9, 36,0%) está a receber fingolimode. De seguida, 5 dos casos (20,0%) estão a fazer tratamento com natalizumabe, que bloqueia a α 4-integrina para ajudar a impedir que os leucócitos entrem no cérebro. Outro anticorpo monoclonal comumente utilizado, ocrelizumabe, está presente em 4 (ou 16,0%) doentes com a doença. 8,0% (n = 2) dos doentes foram tratados com fumarato de dimetilo (Tecfidera®) para a EM recidivante e que corresponde à sua forma oral. Além disso, 8,0% dos doentes (n = 2) utilizam rituximabe, um anticorpo anti-CD20 não aprovado para a EM e 4. De acordo com a distribuição, os medicamentos de segunda geração (natalizumabe, fingolimode, ocrelizumabe, alemtuzumabe) foram administrados a 72% dos doentes, uma vez que são conhecidos pela sua maior eficácia no controlo dos surtos. O facto de terem sido utilizadas 28,0% das terapêuticas orais (Tecfidera®, Mavenclad® e Rituximabe).

Seguem-se as respostas à pergunta sobre os principais benefícios experimentados com a utilização de medicamentos anteriores em comparação com a terapia atualmente em uso, tendo-se identificando algumas dimensões (tabela 8):

Tabela 8: Comparação dos benefícios entre terapias anteriores e a atual.

Dimensão	n	%	Exemplo de resposta
Eficácia clínica	10	40,0	“Os anteriores não seguraram os surtos, com o atual estou estabilizada sem surtos e sem pioras no quadro clínico.” “Diminuição de surtos.” “Sem dúvida o melhor tratamento que eu tive até o momento é o TECFIDERA. [...] nunca tive nenhum surto (já fazem 7 anos).”
Conveniência de uso	4	16,0	“A terapia em uso, uma vez por mês vou à clínica e faço a medicação! Sem perigo de esquecer ou algo do gênero.” “Melhor por ser comprimido, e o fato de não esquecer é de se sentir bem.” “Não precisar tomar todo mês.”

Tabela 8: Comparação dos benefícios entre terapias anteriores e a atual. (continuação)

Segurança / redução de efeitos colaterais	4	16,0	“Aplicar as injeções de interferon era desconfortável. Eu tive poucos efeitos colaterais, mas sentia dores no corpo no dia seguinte da aplicação. Ficava com marcas roxas nos locais da aplicação.”
			“Menos efeito colateral.”
			“Sem reações, facilidade em administrar.”
Qualidade de vida	3	12,0	“Com o anterior não tive qualquer benefício, tive sim uma maior qualidade de vida com o atual medicamento devido ao desaparecimento da síndrome pseudo-gripal que o Betaferon provoca.”
			“Ao longo dos anos percebi mais má qualidade de vida do que benefícios.”
			“Somente por ser de primeira linha, porém, estou muito melhor com a atual medicação.”
Nenhum benefício	4	16,0	“Nenhum.”

As respostas foram agrupadas em cinco áreas de experiência para saber como os doentes avaliavam as vantagens da sua terapia atual em comparação com a anterior. A primeira dimensão denominada “eficácia clínica” representa 40,0% (n = 10) das observações e fala de menos surtos, estabilização dos sintomas da doença e diminuição da formação de lesões. Nem todos os doentes tiveram surtos, como afirmam alguns que assinalaram “menos surtos” (n = 2) ou que “não tiveram quaisquer surtos por enquanto”. Segundo alguns, existe um maior controlo sobre a doença, como quando uma pessoa afirma “a minha EM tornou-se estável” e outra comenta “não tenho surtos e os meus sintomas não pioraram”. Alguns doentes referiram que o medicamento atual era mais eficaz para eles, dizendo: “Este medicamento é mais eficaz” ou fazendo a observação “O Natalizumabe não produziu qualquer benefício e a minha doença progrediu sem intervenção”. Quando ambos os tratamentos controlaram os sintomas, mas não se registaram alterações significativas no estado da doença, com os seguintes resultados “Ambas as terapias ajudaram a controlar cada novo episódio e não houve novas lesões; no entanto, o meu cansaço, fraqueza e problemas de equilíbrio fizeram-me pensar se haveria uma progressão silenciosa, pelo que isso está a ser verificado confidencialmente” . “Sem dúvida, considero o Tecfidera o tratamento mais eficaz que recebi”. “Desde que comecei a utilizar o fumarato, sinto menos cansaço, não preciso de injeções e nunca tive um surto nos últimos 7 anos”.

A “comodidade de utilização” representa 16,0% (n = 4) e envolve a opinião dos doentes sobre a facilidade de tomar o medicamento, o cumprimento de um regime e o menor número de visitas para administração. Este grupo partilha a nota de que vai à clínica mensalmente para a sua terapia e toma as cápsulas conforme recomendado. “Ao tomá-lo mensalmente, não tem de se preocupar com a possibilidade de falhar uma

dose", o que indica que é fácil cumprir o horário. Alguns participantes mencionaram que gostam de tomar o comprimido, porque precisam de o tomar com menos frequência, o que é explicado, por exemplo, por "é melhor quando se usa um comprimido, porque é mais fácil lembrar-se dele" e "só tenho de tomar a medicação de seis em seis meses". Ainda nesta secção, houve um doente que afirmou estar menos preocupado todos os dias porque usa menos a medicação: "Preocupo-me menos e o medicamento continua a ser muito eficaz".

A segurança ou redução dos efeitos secundários corresponde à terceira dimensão e representa 16,0% (n = 4) das respostas. Esta dimensão também abrange os relatos em que os doentes têm menos efeitos secundários após a aplicação do medicamento. Um dos doentes explicou que: "receber as injeções de interferão foi desconfortável; não tive efeitos secundários horríveis, mas senti dores no corpo no dia seguinte e havia marcas roxas onde as injeções foram colocadas". Um relato recente diz simplesmente que "houve menos efeitos secundários", durante a utilização do tratamento. O participante número três insistiu que não teve efeitos negativos e que achou simples efetuar o tratamento: "sem problemas, instruções fáceis de seguir". Alguns participantes referiram que o Rebif tinha limites, pois "o Rebif® não trazia muitas vantagens: Reações ruins da sua aplicação".

Na análise da quarta dimensão, 12,0% dos participantes (n = 3) acreditam que se sentiram melhor como um todo devido à nova terapia. Um participante referiu que não obteve qualquer ajuda com o medicamento anterior; no entanto, o medicamento atual reduziu os sintomas gripais provocados pelo Betaferon e melhorou a sua vida. Alguns participantes referiram que a sua qualidade de vida piorou ao longo do tempo com o tratamento anterior: "Quanto mais tempo estive a tomar o medicamento, mais sofri com a diminuição da qualidade de vida". Um doente disse simplesmente: "apesar de ser a nossa primeira forma de tratamento, sinto-me muito melhor com o atual".

Além disso, a categoria "sem benefício percebido" representa 16,0% dos participantes (n = 4) que não encontraram qualquer benefício na nova terapia e relataram simplesmente "nenhum" (n = 4). A maioria dos doentes notou melhorias na eficácia clínica, no conforto e na segurança, mas um grupo importante não as notou, o que mostra que os doentes gostam de tratamentos de um mês administrados no seu domicílio, que antes de alterar os planos de tratamento, os médicos devem analisar vários factores relacionados com a saúde do doente.

Seguem-se as respostas à pergunta sobre as mudanças na qualidade de vida desde o início do diagnóstico e do tratamento, e como isso afectou as relações pessoais e as actividades diárias (tabela 9).

Tabela 9: Impacto do diagnóstico e tratamento na qualidade de vida: efeitos nos relacionamentos pessoais e quotidiano.

Dimensão	n	%	Exemplo de resposta
Limitações físicas e mobilidade	8	32,0	“A doença tirou o meu equilíbrio e a minha autonomia: hoje preciso de andador e estou com muita incontinência urinária; no SNS a demora é gigantesca e quase não tenho acompanhamento médico.”
Fadiga e sintomas físicos gerais	6	24,0	“A fadiga é a principal alteração, ela limita-me. Tenho cansaço contínuo e dificuldades em cuidar da casa ou fazer passeios que exijam esforço físico.”
Impacto psicossocial e profissional	5	20,0	“Perdi a capacidade de controlo motor fino e sinto falta de sensações importantes, o que comprometeu a minha segurança no trabalho em saúde pública; o meu casamento des-carrilhou, senti muita tristeza.”
Sem alterações ou retorno à normalidade	4	16,0	“A mudança foi apenas o controlo dos surtos; no resto vivo uma vida normal desde o início do diagnóstico.”
Efeitos do tratamento e posterior normalidade	2	8,0	“Com todo a certeza houve impacto, especialmente com o Interferão; porém, com o uso do Tecfidera a normalidade reina.”

Relativamente à principal alteração na qualidade de vida, cerca de um terço dos participantes (32,0%) referiu ter sentido problemas físicos e de mobilidade, como a perda de equilíbrio e a necessidade de utilizar um andador, bem como dificuldades no controlo urinário e na obtenção de cuidados de saúde através do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Num quarto dos inqueritos o cansaço e outros problemas físicos comuns influenciaram fortemente as pessoas, resultando numa participação mínima ou nula nas actividades diárias e não remuneradas. Em 20,0% dos casos, as pessoas mencionaram desafios psicossociais e profissionais, tais como a perda da capacidade de utilizar os seus movimentos extremos, problemas no trabalho e rutura de relações pessoais. 16% dos participantes não sofreram grandes alterações ou continuaram a viver como antes após o diagnóstico; alguns deles detectaram que os surtos eram mais bem geridos sem terem efeitos visíveis. Apenas 8,0% consideraram certos medicamentos incómodos no início, mas acrescentaram que a terapia continuada com um novo medicamento os ajudou a regressar à sua vida normal, como foi o caso da utilização de Tecfidera® em vez de Interferão. Assim, estas diferentes categorias sublinham a diversidade de desafios enfrentados pelas pessoas com EM, incluindo tanto as grandes incapacidades como uma sensação de normalidade após a adaptação.

Por fim, serão apresentadas as respostas à pergunta sobre a avaliação do acesso, a disponibilidade de informações ou recursos adicionais que os participantes gostariam de ter para melhorar o tratamento da EM:

Tabela 10: Avaliação das necessidades ao acesso a informação sobre o tema EM.

Dimensão Avaliada	n	%	Exemplo de resposta
Acesso positivo a tratamentos e serviços	4	16,0	“Muitos acessos fáceis; com isso soube lidar com a doença.”
Dificuldades de acesso a medicamentos e serviços	5	20,0	“Acessos mais fáceis às medicações, sem tanta burocracia.”
Lacunas na qualidade e profundidade da informação	6	24,0	“As informações sobre esclerose múltipla são bem superficiais, dificultando a compreensão de quem ainda não tem diagnóstico.”
Necessidade de suporte profissional multidisciplinar	4	16,0	“Fui muito bem assistida pela equipa de enfermagem do laboratório farmacêutico e pelo meu neurologista. O apoio de toda essa equipa fez-me sentir segura para enfrentar o tratamento.”
Apoio financeiro e benefícios sociais	2	8,0	“Reforma.” / “Novos tratamentos que tragam resultados aos sintomas e apoio financeiro (benefícios) não só quando há grande limitação, pois sintomas ‘invisíveis’ também refletem na profissão.”
Recursos terapêuticos e tecnológicos específicos	1	4,0	“Existe muita informação na internet, porém a EM varia muito de pessoa para pessoa; o ideal é ter uma aplicação que gere relatórios individuais para cada doente.”
Baixo engajamento na procura de informação	2	8,0	“Não tenho interesse em ficar a procurar informações.”
Necessidade de aprovação de terapêuticas específicas	1	4,0	“Libertação médica do uso canabidiol.”

Mais de um quarto dos inquiridos referiu que os conteúdos sobre a EM disponíveis *online* são frequentemente gerais e insuficientes para as pessoas que não foram diagnosticadas, embora também tenham observado que a Internet tornou possível o acesso a informações básicas. Além disso, cerca de 20,0% dos inquiridos enfrentaram problemas no acesso a medicamentos e serviços devido a atrasos do SNS, à escassez de fornecimentos e à necessidade de percorrer longas distâncias. Por outro lado, alguns inquiridos afirmaram sentir que têm um acesso fácil aos cuidados de saúde e que podem tirar partido dos tratamentos e das equipas de apoio existentes. De igual modo, 16,0% referiram que os enfermeiros, os neurologistas, os psicólogos e os fisioterapeutas deveriam trabalhar em conjunto para manter as pessoas seguras e confiantes quanto ao plano de tratamento. Em 8,0% dos questionários, o termo “apoio financeiro e benefícios sociais” surgiu, apontando que as pensões e os subsídios podem ser necessários para lidar com o cansaço relacionado com o trabalho. Cerca de 4,0% referiu a importância da tecnologia na gestão individualizada, falando do desenvolvi-

mento de aplicações móveis que criam relatórios individuais. Duas pessoas (8,0%) do estudo referiram ter pouco interesse em obter mais informações, o que pode ter um impacto negativo no cumprimento da sua terapêutica. Além disso, 4% dos participantes recomendaram a aprovação de legislação específica que permita tratamentos com canabidiol. Vale a pena notar que, em Portugal, o uso medicinal de substâncias à base da planta da canábis já se encontra regulamentado desde 2018. Contudo, o aparecimento deste dado sugere que ainda subsistem barreiras práticas no acesso real a estas terapêuticas no circuito do SNS, ou que existe um défice de literacia em saúde na própria comunidade de doentes.

Face a estes resultados, identificam-se com clareza as principais prioridades de intervenção: reforçar a partilha de informação, otimizar o acesso aos medicamentos, estreitar a colaboração em equipa entre os médicos especialistas e garantir a personalização do apoio financeiro e tecnológico em função das necessidades individuais dos doentes com EM.

9.2 Resultados do Questionário Aplicado aos Médicos

A amostra foi constituída por cinco médicos - três do sexo feminino e dois do sexo masculino - todos especialistas, sendo estes chefes de departamentos com alta capacidade de demanda para doentes de EM. As idades dos participantes variaram entre os 30 e os 62 anos com uma idade média 43,6 anos com desvio padrão de 11 anos . O tempo de exercício profissional foi bastante heterogéneo, tendo o participante mais novo sete anos de experiência e o mais experiente, 34 anos. Todos os médicos confirmaram ser especialistas na área, indicando um elevado nível de conhecimento e de prática.

Tabela 11: Evolução do tratamento e desenvolvimento farmacológico.

Dimensão Avaliada	n	%	Exemplo de resposta
Evolução geral e avanços no tratamento	2	40,0	“Acho que o tratamento está evoluindo de forma a garantir um rápido tratamento de crise e diminuição de recidivas.” “O primeiro remédio para EM surgiu em 1993. E hoje já existe uma dezena de tratamentos altamente eficazes para controle da EM.”

Tabela 11: Evolução do tratamento e desenvolvimento farmacológico. (continuação)

Necessidade de melhores tratamentos para sintomas específicos (fadiga, controle da inflamação e degeneração)	2	40,0	“A imunomodulação e imunossupressão trouxeram grandes benefícios para o tratamento da EM. Um melhor tratamento da fadiga é necessário.”
			“Está evoluindo bastante, mas ainda necessita melhorar o controle da inflamação e, especialmente, da degeneração.”
Desenvolvimento de novos tratamentos (novos alvos, menos efeitos colaterais, administração indolor)	1	20,0	“Evolui constantemente, mas ainda há muito por desenvolver, por não haver uma cura da doença... necessidade de encontrar novos Targets terapêuticos.”

As respostas coletadas indicam a necessidade de “melhores” e “novos” quanto à evolução dos tratamentos para a EM, com 40% dos participantes destacando os avanços significativos já alcançados. É ressaltado o desenvolvimento contínuo de opções terapêuticas eficazes desde o surgimento do primeiro medicamento em 1993, refletindo maior rapidez no tratamento das crises e redução das recidivas. Entretanto, 40% das respostas também enfatizam a necessidade de aprimoramento dos tratamentos para sintomas específicos da doença, especialmente a fadiga crônica e o controle da inflamação e degeneração. Esses aspectos são apontados como desafios importantes que ainda demandam maior atenção no desenvolvimento farmacológico. Além disso, 20% dos participantes evidenciam a importância do desenvolvimento de novas terapias com mecanismos de ação mais direcionados, que promovam tratamentos mais eficazes, com menos efeitos colaterais e formas de administração mais confortáveis para os doentes. Tal necessidade reflete a busca por melhorias que impactem diretamente na qualidade de vida dos indivíduos com EM. Em suma, embora haja reconhecimento dos avanços no tratamento da EM, persiste a demanda por inovações farmacológicas que abordem as limitações atuais, reforçando a importância de pesquisas contínuas voltadas para tratamentos mais eficazes e seguros.

Tabela 12: Desafios e limitações dos medicamentos atuais no tratamento.

Dimensão Avaliada	n	%	Exemplo de resposta
Acesso e custo	2	40,0	“Acho que ainda esbarramos no preço e na burocracia para conseguir a medicação.”
Segurança e efeitos adversos	2	40,0	“Efeitos colaterais como a leucoencefalopatia multifocal progressiva que pode ser desencadeada por demetilfumarato ou natalizumab.” “O maior desafio para o desenvolvimento de um tratamento para EM é o equilíbrio entre eficácia e segurança. O remédio precisa ser forte o suficiente para controlar a EM [...]”

Tabela 12: Desafios e limitações dos medicamentos actuais no tratamento. (continuação)

Administração e eficácia terapêutica	1	20,0	“Forma de administração, duração dos efeitos terapêuticos, tempo de uso/segurança. Não há tratamento modulador para EMPP.”
---	----------	-------------	---

Os participantes na dimensão “Acesso e custo” (40,0%) referiram que as dificuldades na obtenção de medicamentos se devem ao custo elevado e à burocracia complicada, que dificultam a continuação do tratamento por parte dos doentes. Na dimensão segurança e efeitos adversos 40,0% das opiniões estão relacionadas as opiniões sobre questões graves de segurança, por exemplo, a possibilidade de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva com determinados medicamentos e o valor de evitar a infeção, equilibrando o grau de controlo da doença com a imunidade. Por outro lado, a rubrica “Administração e eficácia terapêutica” (20,0%) refere as questões práticas da administração dos tratamentos, o grau de eficácia, a segurança na toma dos mesmos e o facto de não existirem medicamentos específicos para a EMPP. Evidentemente, os principais problemas actuais incluem tanto situações em que os doentes têm dificuldade em tomar os medicamentos como situações em que os doentes não dispõem de medicamentos que funcionem em todas as formas da doença.

Tabela 13: Lacunas de conhecimento e acompanhamento no cuidado ao doente.

Dimensão Avaliada	n	%	Exemplo de resposta
Ausência de tratamentos remielinizantes e de terapêuticas mais eficazes	1	20,0	“A maior lacuna atualmente existente é a falta de um tratamento ‘remielizante’, que sirva para diminuir as manchas existentes e recuperar sequelas neurológicas já estabelecidas. Hoje não temos vários remédios altamente eficazes com altíssimas taxas de sucesso em controlar o aparecimento de novos surtos e novas manchas da doença.”
Carência de grupos de apoio, sobretudo em zonas rurais ou cidades pequenas	1	20,0	“Acho que falta grupo de apoio, principalmente nas cidades pequenas.”
Insuficiência de ferramentas para monitorizar a progressão da doença	1	20,0	“Relacionadas à progressão.”
Dúvidas sobre a escolha do fármaco mais eficaz e a durabilidade da resposta terapêutica	1	20,0	“Se o medicamento escolhido será o mais eficaz ou quanto tempo durará a boa resposta quando obtida no primeiro escolhido.”
Déficit na avaliação cognitivo-afetiva e seu impacto na adesão ao tratamento	1	20,0	“Um melhor acesso aos distúrbios cognitivos e/ou afetivos que podem interferir na compliance quanto aos medicamentos e, indiretamente, influenciar a evolução motora.”

Os cinco médicos assinalaram vários problemas no acompanhamento dos doentes com EM. Um especialista referiu que continuam a ser necessárias terapias remielinizantes e acessórios, bem como medicamentos que reduzam os surtos e eliminem as lesões, salientando a falta de regeneração dos nervos e de eliminação dos problemas já estabelecidos nos doentes. Outro médico referiu que faltam grupos de apoio em locais pequenos, sugerindo que locais agradáveis para falar sobre as doenças podem apoiar psicologicamente os doentes. A ausência de ferramentas adequadas para observar as alterações da doença surgiu como terceiro aspeto, salientando que é difícil acompanhar a evolução clínica em tempo real. O quarto obstáculo era encontrar o medicamento mais eficaz e que mantivesse a doença sob controlo, uma vez que era difícil prever o que aconteceria a seguir após a seleção do medicamento. Por último, foram reconhecidas melhores formas de avaliar os problemas cognitivos e emocionais, uma vez que estes problemas podem diminuir a adesão do doente e afetar negativamente a sua evolução. Conforme abordados pelas respostas aos inquéritos, embora existam desenvolvimentos positivos, continuam a existir desafios na produção de novos medicamentos contra doenças da mielina, na criação de novos sistemas de apoio e no tratamento da monitorização de múltiplos doentes.

A avaliação das estratégias de redução de riscos e das medidas de segurança adoptadas pelos médicos para minimizar os efeitos adversos dos medicamentos em doentes com EM revelou quatro dimensões principais, como se pode ver na tabela seguinte (tabela 14).

Tabela 14: Estratégia de Redução de risco e segurança.

Dimensão Avaliada	n	%	Exemplo de resposta
Avaliação pré-terapêutica e exclusão de candidatos	1	20,0	“Realizo exames prévios laboratoriais, eletrocardiograma, anamnese detalhada e excluo candidatos com antecedentes de alterações que aumentem o risco de complicações, além de avaliar o perfil de compliance.”
Monitorização contínua e exames periódicos	2	40,0	“Acompanhamento médico próximo e frequente, vacinação, orientação sobre riscos e estímulo a bons hábitos de vida; também faço exames periódicos para controlar parâmetros e detetar precocemente alterações.”
Educação do doente e decisão partilhada	1	20,0	“Primeiro discuto com os doentes quais os medicamentos disponíveis, formas de aplicação e efeitos secundários. Assim decidimos em conjunto qual a opção que melhor se adequa a cada caso.”
Acesso rápido e canal de comunicação aberto	1	20,0	“Procuro agendar consulta com brevidade e manter um canal de comunicação aberto para que o doente possa relatar qualquer sintoma estranho ou dúvida em tempo útil.”

Para avaliar e escolher os candidatos adequados para o tratamento (20,0%), são importantes os laboratórios, os exames de imagem e o historial de saúde detalhado, para identificar se os doentes têm factores de risco nesta fase. O princípio “Acompanhamento e controlos regulares” (40,0%) inclui o acompanhamento por médicos especialistas, a administração de vacinas preventivas, a realização de análises laboratoriais para detetar efeitos adversos e o aconselhamento de hábitos de saúde positivos. Na terceira dimensão, o médico discute os tratamentos possíveis, explica os efeitos secundários que podem surgir e decide com o doente qual o medicamento adequado. Além disso, “Acesso rápido e canal de comunicação aberto” (20,0%) significa que existem formas rápidas e diretas de as pessoas falarem com especialistas e garantirem que os sinais importantes são imediatamente detectados. Estas medidas combinam diferentes acções, como a prevenção, o apoio, a participação dos doentes e o acesso simples para resolver problemas relacionados com os tratamentos de EM.

A avaliação dos critérios para descontinuação ou mudança de medicamentos em EM identificou quatro dimensões principais, conforme descrito na tabela a seguir (tabela 15):

Tabela 15: Critérios para descontinuação ou alteração de medicamentos na EM.

Dimensão Avaliada	n	%	Exemplo de resposta
Atividade da doença (surto, novas lesões, progressão)	4	80,0	“Mudança de medicamento geralmente ocorre se houver surtos ou lesões novas da doença...”
Intolerância a efeitos adversos	3	60,0	“...ou se o doente começa a apresentar efeitos colaterais intoleráveis.”
Falha terapêutica/perda de eficácia	2	40,0	“Perda de efeito, efeitos colaterais ou mudança de estado do doente, por exemplo gravidez.”
Condições especiais do doente (idade avançada, gravidez)	2	40,0	“Para descontinuar sem deixar o doente sem nada, são poucos os casos, geralmente doentes com mais de 60 anos e doença leve e bem controlada.”

Sobre a dimensão “Atividade da doença” (que corresponde a 80,0%), os médicos consideram que os principais sinais são a presença de surtos, novas lesões na RM ou um aumento do EDSS que pode levar ao internamento ou ao agravamento dos sintomas. Se houver sintomas inflamatórios ou agravamento do estado do doente, deve alterar a terapêutica para ajudar a gerir a doença.

Na dimensão “Intolerância aos efeitos adversos” (60,0%) apontam para a conveniência de efetuar uma mudança quando os doentes sentem efeitos graves ou perigosos dos medicamentos ou quando sentem efeitos secundários que não querem tolerar. Com base neste critério, os médicos evitam resultados perigosos, mantendo um equilíbrio entre a eficácia de um medicamento e os seus efeitos secundários.

Nos casos de “Insucesso terapêutico/perda de eficácia” (40,0%), a situação revela que o medicamento já não é capaz de controlar a doença e necessita de ser mudado para evitar a progressão da doença sem que isso seja notado.

A última dimensão, “Condições especiais dos doentes”, explica 40,0% das menções, trazendo à colação casos em que os doentes idosos ou com doença de controlo antigo ou com gravidez necessitam de interromper a terapêutica anterior sem passar imediatamente para outra, para evitar riscos adicionais. Estes casos tornam necessária uma análise da situação de cada doente antes de decidir alterar ou suspender um medicamento.

10 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste estudo, desejávamos uma melhor compreensão das necessidades e perspectivas de doentes e médicos relativamente aos medicamentos utilizados no tratamento da EM, identificando eventuais discrepâncias entre as percepções de eficácia, segurança e conveniência. Os resultados apontam que os doentes têm diferentes incapacidades, já foram tratados de várias formas e necessitam de diferentes tipos de apoio, acesso à informação e orientação na gestão dos cuidados de saúde. Simultaneamente, as observações dos médicos apontam para dificuldades em levar novas terapias aos doentes, controlar os riscos e acompanhar a sua saúde. Aqui, juntamos os nossos resultados com investigação reconhecida para mostrar a complexidade do controlo da EM e para sugerir o que pode ser estudado no futuro.

Os diferentes níveis de pontuação EDSS - principal escala utilizada para medir a incapacidade (geralmente associada à marcha) - nos doentes indicam que existem muitas formas de EM. No entanto, as suas desvantagens, principalmente o facto de não ser muito sensível a questões mentais, emocionais e de cansaço, já foram referidas¹⁰⁴. Dos inquiridos no nosso estudo, 60% referiram valores EDSS específicos e muitos encontravam-se no intervalo baixo-moderado (com valores EDSS inferiores a 4,5). Estes níveis sugerem que a marcha não é um problema, mas as funções podem ser testadas. Cerca de 40% dos indivíduos explicaram o seu estado de saúde por palavras ou não se lembraram da pontuação EDSS. Estas descrições de cansaço, dormência e problemas de pensamento são consistentes com estudos anteriores que provam que os sintomas não-movimentares têm um forte impacto na qualidade de vida dos doentes, independentemente do grau de afetação das suas funções físicas^{108, 109}. Isto prova que devemos utilizar tanto as escalas padrão como as histórias dos doentes para descrever completamente os efeitos da EM numa pessoa. Esta forma de avaliar a incapacidade na EM reflecte as recomendações actuais para uma avaliação completa da incapacidade na EM, com a utilização de PROM, testes cognitivos e testes neurológicos padrão¹⁰⁴.

Assistimos a uma importante mudança da utilização de medicamentos injectáveis, como os interferões e o acetato de glatirâmero, para medicamentos mais recentes, como o fingolimode, o natalizumabe e o ocrelizumabe, como tratamentos. A maioria (72%) dos doentes da coorte foi tratada com DMT de segunda geração ou altamente eficazes, para se manter em linha com a prática de tratamento comum atual, que recomenda uma terapia precoce agressiva para as pessoas com um

elevado nível de atividade da doença^{105,106}. Vários participantes partilharam que os novos medicamentos são melhores na prevenção de recaídas e da formação de lesões por RMN, o que está de acordo com estudos que mostram que as terapêuticas orais e com anticorpos monoclonais são muito mais eficazes. Foi estabelecido que o fingolimode e o ocrelizumabe reduzem significativamente o número de recaídas e a atividade de RMN em comparação com os interferões injectáveis^{105,106}. Estes resultados dos ensaios estão de acordo com as melhorias no controlo da doença que observámos e muitos dos doentes acreditam que os seus tratamentos actuais ajudam a reduzir as recaídas e a manter o seu estado estável.

Na escolha dos tratamentos DMT, os médicos levam em conta não apenas a sua eficácia, mas também a segurança e a aceitabilidade por parte dos doentes. Dezesesseis por cento dos nossos participantes consideraram os tratamentos orais mais convenientes, enquanto outros 16% mencionaram que os preferem porque sentem menos efeitos adversos do que com as injeções. Estes resultados estão de acordo com estudos comparativos que sugerem que os doentes gostam de utilizar medicamentos orais, uma vez que são mais fáceis de tomar e têm menos risco de problemas de injeção¹⁰⁷. No entanto, os acontecimentos adversos continuam a ser uma grande preocupação: por exemplo, os médicos levantaram a questão da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao natalizumabe ou ao fumarato de dimetilo, o que demonstra as preocupações reais dos médicos relativamente aos medicamentos imunossupressores¹⁰⁷. Os clínicos comentaram a questão defendendo medicamentos muito eficazes no combate EMRR e que, no entanto, não reduzem a capacidade de funcionamento adequado do sistema imunitário. É amplamente aceite pelas orientações que o tratamento da EM exige a avaliação do risco de cada pessoa, uma monitorização cuidadosa e a tomada de decisões em conjunto com a equipa¹⁰⁷.

Também nos ajudam a ver o efeito importante que a EM tem na qualidade de vida dos doentes. Um terço dos participantes afirmou ter mobilidade reduzida, dificuldade de equilíbrio e dores contínuas que dificultam a realização de actividades regulares ou a manutenção da autossuficiência. Muitos dos doentes deste terço também apresentavam fadiga generalizada, que é bem conhecida como um sintoma comum e incapacitante nas pessoas com EM¹⁰⁸. Além disso, cerca de 20% partilharam que tiveram problemas com oportunidades de emprego e com as suas relações íntimas. Estes relatos sublinham que a EM provoca problemas nos movimentos, bem como na mente, nas emoções e nas ligações sociais^{108,109}. Há muitas provas de que o

cansaço, a depressão e os problemas de pensamento podem afetar negativamente o envolvimento de uma pessoa na sociedade, no trabalho e na saúde em geral ^{108,109}. De acordo com o nosso estudo, os doentes com um EDSS ligeiro podem, mesmo assim, enfrentar mudanças drásticas nas suas vidas, o que apoia fortemente a necessidade de bons cuidados globais.

A este respeito, é extremamente importante fornecer apoio de diferentes disciplinas. Os nossos resultados indicaram que cerca de 13% dos inquiridos referiram que os serviços psicológicos e de reabilitação, em conjunto, podem ajudar as pessoas com perturbações do humor, facilitar a sua gestão e promover uma melhor reabilitação^{110,111}. Muitas pessoas sublinharam a importância de dispor de informações completas sobre as suas doenças, os diferentes tratamentos e dicas sobre o controlo dos efeitos secundários. A tendência crescente para incluir a educação do doente e os PROM é apoiada por estudos que provam que contribuem para uma melhor adesão ao tratamento, uma maior auto-confiança e uma melhor qualidade de vida ^{110,111}. O que se destacou foi o facto de muitas pessoas (29%) sentirem que a informação de que dispunham era limitada, o que significa que tinham dificuldade em compreender a EM e em tomar boas decisões. Devido a esta lacuna, precisamos de ferramentas e plataformas educativas que correspondam às competências de literacia e à cultura dos doentes e que ofereçam aconselhamento pessoal ¹¹⁰.

Os problemas de acesso aos medicamentos também surgiram: um quarto das pessoas mencionou o custo, os obstáculos burocráticos ou as distâncias como obstáculos. Estes resultados mostram que, de um modo geral, é difícil para os doentes obterem métodos de tratamento eficazes, especialmente em situações em que os recursos são escassos ¹⁰⁵. Muitas pessoas que dependem de programas de saúde pública disseram que acham difícil viajar para longe para obter cuidados especializados. De acordo com estudos anteriores, os problemas de acesso aos medicamentos podem fazer com que o tratamento comece mais tarde ou seja interrompido, o que pode resultar em piores resultados da doença ^{105, 106}. Para combater estas desigualdades, podem ser necessárias mudanças na política para acelerar a aprovação de medicamentos, promover a telessaúde e oferecer cuidados de EM em vários centros regionais.

Entre os médicos que responderam ao inquérito, havia apenas cinco especialistas, o que sugere que muitos médicos tendem a recusar convites para participar em inquéritos de investigação¹¹²⁻¹¹⁴. Outros obstáculos à participação dos médicos são a falta de tempo, outras responsabilidades exigentes no trabalho e

questões de confidencialidade¹¹². Factores adicionais, como a sensação de que os inquéritos não são importantes e o cansaço dos inquéritos, reduzem a taxa de resposta, uma vez que inquéritos longos ou semelhantes dissuadem normalmente as pessoas de participar¹¹³. Para que os médicos se envolvam na investigação, podem necessitar de inquéritos claros e breves, de uma relação direta com a sua prática, de privacidade dos dados e de incentivos ou assistência institucional para ajudar¹¹²⁻¹¹⁴.

Houve algumas tendências claras naquilo que os médicos participantes salientaram sobre novos tratamentos e investigação importante. Um dos médicos referiu que, desde que o primeiro medicamento para a EM foi aprovado em 1993, surgiram novos tratamentos que são muito eficazes. Por outro lado, os médicos referiram amplamente que existem vários alvos promissores na investigação pré-clínica, mas que ainda é difícil encontrar estratégias terapêuticas que possam efetivamente ajudar os doentes^{104,105}. De acordo com os médicos, a EMPP não dispõe de métodos de tratamento suficientes no mercado, o que é apoiado por provas de que são experimentados menos tratamentos durante os ensaios clínicos neste subgrupo^{105, 106}. Consequentemente, o desenvolvimento de futuros medicamentos deve colocar a tónica em substâncias que impeçam a degradação das células nervosas e aumentem a reparação da mielina, juntamente com o combate à inflamação^{105, 106}.

A segunda preocupação prende-se com o facto de os médicos considerarem que as ferramentas disponíveis não são suficientes para monitorizar as alterações nos processos mentais dos doentes à medida que estes desenvolvem a doença. Embora a RMN seja o principal exame para detetar lesões, existe frequentemente pouca relação entre estes resultados e a incapacidade dos doentes, o que é conhecido como “paradoxo clínico-radiológico”¹⁰⁴. Foi sublinhado que é necessário encontrar biomarcadores para a neurodegeneração e desenvolver ferramentas digitais (como aplicações para *smartphones*) que meçam o funcionamento diário dos doentes. Atualmente, os investigadores estão a trabalhar no desenvolvimento de testes cognitivos sensíveis e de métodos de rastreio digital que podem resultar em novas formas de melhorar o tratamento pessoal da EM¹⁰⁴

Verificou-se também a necessidade de envolver mais os doentes nas decisões relativas aos cuidados de saúde. Os médicos salientaram que os doentes e os médicos devem discutir as formas de tratamento, a forma de o utilizar e os possíveis problemas que pode acarretar, antes de chegarem a um plano. Desta forma uma colaboração eficaz poderá resultar em maior adesão dos doentes aos cuidados recomendados, aumentando assim a satisfação com o tratamento recebido^{107, 110}. A

interação clara e fiável entre os especialistas e os doentes, bem como o planeamento rápido das consultas vitais, foram considerados fundamentais para lidar com as emergências e dar tranquilidade aos doentes. Estas acções estão em consonância com as ideias modernas que recomendam que as equipas de neurologistas, enfermeiros, psicólogos e outros profissionais de saúde aliados unam esforços para apoiar todas as necessidades dos doentes^{110, 111}.

A gestão dos riscos foi outra parte importante da discussão. Médicos experientes referiram ter efectuado controlos intensivos (como análises ao sangue, ECG e rastreio de infecções) antes da terapia, para garantir a segurança de todos e excluir os que não estavam qualificados. A monitorização do doente através de visitas regulares e da verificação dos resultados sanguíneos foi utilizada para descobrir indicações precoce ou de que o tratamento não está a funcionar. Estas medidas reflectem o que dizem os protocolos de tratamento da EM, que apontam para uma monitorização personalizada de base e de acompanhamento para cada DMT¹⁰⁷. Atualmente, é especialmente importante para os médicos equilibrar a supressão do sistema imunitário do doente e a prevenção de infecções¹⁰⁷.

De um modo geral, os médicos inquiridos consideraram que o avanço da atividade da doença, demonstrado por recaídas, novos resultados de RMN ou alterações no EDSS, foi a principal razão para fazer alterações no tratamento. Para além dos factores relacionados com os doentes, alguns doentes deixaram de tomar o medicamento devido a efeitos secundários pouco favoráveis. Os critérios de consenso são muito semelhantes, que exigem um tratamento imediato quando uma pessoa não melhora e ajudam a reduzir a incapacidade permanente.

Além disso, os prestadores de cuidados afirmaram que não existe apoio psicossocial suficiente. A inexistência de grupos de apoio e as possibilidades limitadas de recorrer a serviços especializados de saúde mental e de reabilitação foram apontadas como os principais obstáculos à prestação de apoio total. Este resultado é semelhante ao descrito na literatura científica, onde é evidente que o trabalho em equipa pode beneficiar grandemente as pessoas com EM, abordando os problemas mentais, a fadiga, as perturbações emocionais e o isolamento^{110, 111}.

Apenas cinco especialistas participaram no estudo, o que não refletiu as opiniões da maioria dos médicos e pode induzir algum viés nos resultados. As pessoas que tinham uma opinião forte sobre os novos desenvolvimentos ou estavam preocupadas com as tendências atuais estavam mais motivadas a participar no estudo. Ainda assim, a população de doentes estudada aqui era composta por

diferentes grupos, mas o número era limitado e os dados provinham de apenas alguns centros, o que pode tornar mais difícil para outros se identificarem. Além disso, o uso de dados auto-relatados leva a um viés de memória: os doentes podem esquecer suas pontuações de incapacidade anteriores e todos os tratamentos que receberam, enquanto os médicos podem não declarar toda a sua rotina diária. Por outro lado, incluir frequências estatísticas e narrativas originais em nosso estudo aumenta a relevância dos nossos resultados para a vida real, incluindo os fatos mais recentes, bem como relatos pessoais.

11 CONCLUSÕES

Desejávamos compreender melhor as opiniões dos doentes e médicos sobre tratamentos para a EM. O nosso objetivo geral foi contribuir para um maior conhecimento das necessidades e perspectivas dos doentes e médicos em relação aos medicamentos utilizados. Dito isto, pretendíamos primeiro, captar a voz do doente sobre a eficácia percebida e o impacto na vida real fornecendo provas centradas no doente; segundo mapear as práticas e as percepções médicas, revelando onde a inovação terapêutica ou a formação clínica são mais necessárias; e terceiro, confrontar e integrar ambas as perspectivas para definir prioridades de investigação, desenvolvimento de medicamentos e estratégias de acompanhamento que respondam simultaneamente às expectativas dos profissionais de saúde e às necessidades concretas das pessoas com EM. Reunimos os resultados de questionários paralelos aplicados a 25 pessoas com EM e cinco especialistas, com foco em certos pontos essenciais que confirmam e vão além de pesquisas anteriores na área.

Terapias de contacto, como medicamentos imunomoduladores e imunossuppressores, contribuem para o controlo eficaz da inflamação. No entanto, elas não estimulam a reparação da mielina. Os doentes relataram que, embora as recidivas se tornem menos frequentes e menos graves, os efeitos físicos, mentais e relacionados à energia tendem a permanecer ou piorar. Os médicos confessaram que não há muitas opções disponíveis para pessoas com EMPP e que as que existem principalmente retardam a progressão da doença. Portanto, se a mielina e os neurónios puderem ser regenerados e protegidos por uma estratégia, isso mudaria verdadeiramente a abordagem ao tratamento da EM. Isso indica que são necessárias novas abordagens para a remielinização, uma vez que o foco nesse problema pode alterar significativamente os efeitos a longo prazo da EM.

Há também um aspeto importante a considerar sobre como a deficiência deve ser definida e avaliada. Uma vez que a EDSS tem sido utilizada há décadas, o nosso trabalho sugere que ela não aborda totalmente o lado não motor da EM. No nosso estudo, quarenta por cento dos participantes não se lembravam da sua pontuação de deficiência ou descreveram a sua condição de forma subjetiva, mostrando que esses indivíduos tinham problemas de memória, cansaço e qualidade de vida, além de mobilidade. Assim, a prática atual recomenda uma abordagem de avaliação completa, incluindo medidas funcionais compostas, testes de habilidades mentais e questionários, pois estes podem detectar pequenas alterações no processamento

mental, na memória e na sensação de cansaço. Ao aplicar métricas objetivas e subjetivas, os médicos podem ter uma visão mais completa do efeito da doença e planejar tratamentos tanto para problemas físicos quanto para sintomas invisíveis.

Além disso, descobrimos que o tratamento bem-sucedido de doentes com EM exige esforços em equipa e educação adequada. Muitos doentes explicaram que ter neurologia, enfermagem, psicologia e fisioterapia juntas foi muito útil para escolher o melhor tratamento, lidar com os efeitos colaterais e continuar a ser capazes de realizar suas tarefas diárias. Alguns destacaram situações em que as clínicas envolveram neurologistas, enfermeiros e outros profissionais experientes que compartilharam tarefas, o que resultou em mais confiança dos doentes. Os médicos apoiaram a necessidade de mais aprendizagem sobre o controlo da fadiga, a reabilitação do cérebro e os serviços de apoio mental. Este conselho está em consonância com os princípios dos cuidados de alta qualidade para doenças neurológicas crónicas, que contam com pessoal especializado para tratar os sintomas, os problemas imunitários e as necessidades de reabilitação dos doentes. A participação em workshops de educação do doente ou a utilização de ferramentas digitais foi frequentemente mencionada como um elemento importante que ajudou os doentes a tornarem-se mais confiantes, melhores na gestão das suas condições e mais envolvidos nas decisões médicas.

Mesmo agora, os sistemas e regulamentos impedem muitas pessoas de obter DMT. Algumas pessoas mencionaram os preços elevados dos medicamentos, bem como a dificuldade geográfica em encontrar tipos específicos de médicos. Para alguns, a necessidade de se deslocarem para longe para receber tratamento ou consultas significava perder o trabalho diário, pagar as despesas de viagem e espera e receber um tratamento que não se adequava bem às suas necessidades. No mundo real, parece que iniciar ou interromper a terapia tarde demais pode fazer com que a incapacidade apareça mais rapidamente. Em alguns casos, mesmo que essas abordagens possam ajudar. Se esses problemas forem resolvidos, serão necessárias novas regras políticas, simplificando o pagamento, expandindo as opções online para consultas médicas e aproximando os centros daqueles que deles necessitam.

Ambos os grupos mencionaram a capacidade das ferramentas digitais de saúde de mudar os cuidados de saúde. Tanto os doentes como os médicos imaginaram aplicações móveis que podem criar relatórios de desenvolvimento pessoal dos doentes, monitorizar sintomas e medicação e permitir o rastreio remoto de condições mentais. Da mesma forma, outras abordagens estão alinhadas com o uso

da tecnologia para fazer avaliações em casa, detectar mudanças subtis precocemente e manter os doentes envolvidos.

Também foi constatado que os aspetos psicossociais estão intimamente ligados à adesão dos doentes ao tratamento. Os doentes sentiram que o cansaço, o mau humor e as preocupações com o resultado os impediram de continuar as terapias. Muitos participantes partilharam dificuldades anteriores com o trabalho, a vida social ou relacionamentos, sugerindo que, além da doença física, a saúde mental e a vida diária estão fortemente ligadas à EM. Consequentemente, é essencial fornecer apoio psicológico, rastrear problemas de humor e sugerir aconselhamento regular como parte integrante da prestação de cuidados de saúde.

Em suma, estes tópicos levam a uma ideia comum: o avanço dos cuidados da EM envolverá novos tratamentos para o cérebro, uma melhor identificação de todos os sintomas, uma abordagem multidisciplinar dos cuidados prestados por vários especialistas, a melhoria da igualdade nos cuidados de saúde, a introdução de tecnologia para monitorização e envolvimento e o apoio aos doentes para que continuem os tratamentos e se sintam bem.

No futuro, os estudos devem procurar envolver mais participantes de vários locais para representar as mudanças nas regiões e as diferenças económicas. A inclusão de médicos de reabilitação, neuropsicólogos e outros profissionais de saúde afins tornaria o nosso estudo sobre a colaboração interdisciplinar mais rico. Tais estudos poderiam observar o progresso dos doentes ao longo do tempo e examinar os efeitos de novos tratamentos, mudanças nos planos de saúde e recursos digitais nos seus resultados médicos. A análise de vários sistemas de saúde pode ajudar a identificar formas eficazes de aumentar o acesso e reduzir as dificuldades relacionadas com os custos enfrentadas pelos doentes. Por último, será necessário estudar como as plataformas de monitorização digital, a telemedicina e os programas de educação do doente funcionam na prática para converter as suas vantagens teóricas em benefícios reais.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - SPEM, Sociedade Portuguesa De Esclerose Múltipla. Manual de apoio à Vida com EM. Disponível em: <<https://spem.pt/wp-content/uploads/2019/08/manual.pdf>>. Acesso em: 07 jan 2023.
- 2 – O que é a Esclerose Múltipla. Esclerose Múltipla. Disponível em: <<https://www.roche.pt/sites-tematicos/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerose-multipla>>. Acesso em: 29.01.2023.
- 3 - OLIVEIRA, E. M. L. de; SOUZA, N. A. de. Esclerose Múltipla. Revista Neurociências, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 114–118, 1998. DOI: 10.34024/rnc.1998.v6.10324. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10324>. Acesso em: 30 jan. 2023.
- 4 - BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. Artmed editora, 2002.
- 5 – Infarmed. Utilização de novos medicamentos em Portugal. Disponível em: <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+novos+medicamentos+em+Portugal/b93e1c15-10eb-4c0c-a040-2b9d5876d515>>. Acesso em: 29.01.2023.
- 6 - Alves, B., Angeloni, R., Azzalis, L., Pereira, E., Perazzo, F., Rosa, P. C., Feder, D., Junqueira, V., & Fonseca, F. (2015). Esclerose múltipla: revisão dos principais terapêuticas da doença. Saúde E Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar, 3(2), 19–34. Disponível em <<https://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/542>>. Acesso em: 28 jan 2023.
- 7 - SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "Esclerose múltipla"; Brasil Escola. Disponível em: <<https://brasilecola.uol.com.br/doencas/esclerose-multipla.htm>>. Acesso em: 28 jan 2023.
- 8 - ABEM, Associação Brasileira De Esclerose Múltipla. A Esclerose Múltipla (EM) em Detalhes. Disponível em: <<https://www.abem.org.br/esclerose-multipla/a-esclerose-multipla-em-em-detalhes/>>. Acesso em: 28 jan 2023
- 9 - Honan, Christopher M. 2016. Characterization of the Effects of IVIg on CNS Inflammation Leading to Non-Classical Disease in a Relapsing Remitting Model of EAE. Master's thesis, Harvard Extension School. Disponível em: <<https://dash.harvard.edu/handle/1/33797387>>. Acesso em: 29 jan 2023.

- 10 – Silva, Daniella B, Magnata SSLP. A contribuição da ressonância magnética no diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla. 2016. Recife: Centro de Capacitação Educacional. Disponível em: <<https://www.cceursos.com.br/img/resumos/07-a-contribui-o-da-resson-ncia-magn-tica-no-diagn-stico-e-tratamento-da-esclerose-m-ltipla.pdf>>. Acesso em: 29 jan 2023.
- 11 - SILVA, V. M.; SILVA, D. F. Esclerose Múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento – Artigo de revisão. Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 81–90, 2014. DOI: 10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/1447>. Acesso em: 31 jan. 2023.
- 12 - TAUIL CB, VON GLEHN F, NONATO-RODRIGUES R, GOMES JR AA, BRANDÃO CO, SANTOS LMB dos, et al.. From Charcot's descriptions to the current understanding of neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. 2019Jul;77(Arq. Neuro-Psiquiatr., 2019 77(7)). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190049>. Acesso em 02 Fev 2023.
- 13 - Garg, N., Smith, T. W., An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis, Brain and Behavior, 2015; 5(9), e00362, doi: 10.1002/brb3.362. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.362>>. Acessado em 10 de Fevereiro de 2023.
- 14 - Ben-Zacharia, A.B. (2011), Therapeutics for Multiple Sclerosis Symptoms. Mt Sinai J Med, 78: 176-191. <https://doi.org/10.1002/msj.20245>. Acessado em 11 de Fevereiro de 2023.
- 15 - DIÁRIO DE PERNAMBUCO. Diagnóstico precoce evita sequelas em casos de esclerose múltipla. Disponível em: <https://www.diariodepernambuco.com.br/noticia/saude/2021/08/diagnostico-precoce-evita-sequelas-em-casos-de-esclerose-multipla.html>>.Acessado em: 11 de Fevereiro de 2023.
- 16 - RODRIGUES, N. B. B. Aspectos do aprendizado motor em doentes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente: implicações para a reabilitação. Disponível em:<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-28112019-114822/publico/rodrigues_me.pdf>. Acessado em: 11 de Fevereiro de 2023.
- 17 - MS INTERNATIONAL FEDERATION. Statistics Category:Epidemioly. Estatistics for Number of people with MS. Disponivel em: <<https://www.atlasofms.org/map/portugal/epidemiology/number-of-people-with-ms>>. Acessado em: 11 de Fevereiro de 2023.

- 18 - Apóstolos SLP, Boaventura M, Mendes NT, Teixeira LS, Campana IG. How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2022May;80(Arq. Neuro-Psiquiatr., 2022 80(5) suppl 1). Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S128>.
- 19 - La Croix L. M. de O., Souza A. C. D. de, Pena V. de S., & Reis B. C. C. (2022). A cladribina no tratamento da esclerose múltipla: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 9, e10061. <https://doi.org/10.25248/reamed.e10061.2022>.
- 20 - Casanova B, Quintanilla-Bordás C, Gascón F. Escalonamento vs. Terapia Intensa Precoce na Esclerose Múltipla. *Jornal de Medicina Personalizada* [Internet]. 17 de janeiro de 2022;12(1):119. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm12010119>.
- 21 - Martinelli, V., Comi, G. Induction versus escalation therapy. *Neurol Sci* 26 (Suppl 4), s193–s199 (2005). <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0519-1>
- 22 - Tselis A, Khan O, Lisak RP. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Apr;3(2):259-67. doi: 10.2147/nedt.2007.3.2.259. PMID: 19300558; PMCID: PMC2654627. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654627/#:~:text=Glatiramer%20acetate%20is%20an%,as%20in%20myelin%20basic%20protein.>>. Acesso em 02 Fev 2023.
- 23 - Mat D. Davis, Natalia Ashtamker, Joshua R. Steinerman, Volker Knappertz. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* Mar 2017, 4(2) e327; DOI: 10.1212/NXI.0000000000000327. Disponível em: <<https://nn.neurology.org/content/4/2/e327>>. Acesso em 02 Fev 2023.
- 24 - ANEM, Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. Disponível em: <https://www.anem.org.pt/?page_id=210>. Acesso em: 03 Fev 2023.
- 25 - ANEM, Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. Acetato de Glatirâmero Mylan. Disponível em: <<https://www.anem.org.pt/wp-content/uploads/2021/09/11.-Acetato-de-Glatirâmero-Mylan.pdf>>. Acesso em: 03 Fev 2023.
- 26 - ANEM, Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. Cliff Acetato de Glatirâmero. Disponível em: <<https://www.anem.org.pt/wp-content/uploads/2021/09/9.-Cliff-Acetato-de-Glatirâmero.pdf>>. Acesso em: 03 Fev 2023.
- 27 - ANEM, Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. Copaxone Acetato de Glatirâmero. Disponível em:

<<https://www.anem.org.pt/wp-content/uploads/2021/09/10.-Copaxone-Acetato-de-Glatirâmero.pdf>>. Acesso em: 03 Fev 2023.

28 - La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Acetato de glatiramer para esclerose múltipla. Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas 2010, Edição 5. Art. Nº: CD004678. DOI: 10.1002/14651858.CD004678.pub2. Disponível em <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004678.pub2/full>>.

Acessado em 04 de fevereiro de 2023.

29 - ERRANTE, Paolo Ruggero; FERRAZ, Renato Ribeiro Nogueira; RODRIGUES, Francisco Sandro Menezes. Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão de literatura. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 13, n. 30, p. 105-117, 2016. Disponível em <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/700>>. Acessado em 04 de fevereiro de 2023.

30 - Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23686821. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.23938>>. Acessado em 04 de fevereiro de 2023.

31 - GOV.BR. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. Cliff Acetato de Glatirâmero. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_glatiramer_emrr8_cp53_2018.pdf>. Acessado em: 04 de Fevereiro 2023.

32 - Govindappa, K., Sathish, J., Park, K. et al. Development of interferon beta-neutralising antibodies in multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 71, 1287–1298 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1921-0>. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1921-0#citeas>>. Acessado em 04 de Fevereiro de 2023.

33 - Parisi, M, Manni, A, Caputo, F, Trojano, M, Paolicelli, D. A case report of late-onset atypical Hemolytic Uremic Syndrome during interferon beta in multiple sclerosis: Open issues in literature review. Brain Behav. 2021; 11:e01930. <https://doi.org/10.1002/brb3.1930>. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1930>>. Acessado em 04 de Fevereiro de 2023.

34 - Parisi, M, Manni, A, Caputo, F, Trojano, M, Paolicelli, D. A case report of late-onset atypical Hemolytic Uremic Syndrome during interferon beta in multiple sclerosis:

Open issues in literature review. *Brain Behav.* 2021;11: e01930. <https://doi.org/10.1002/brb3.1930>. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1930>>. Acessado em 04 de Fevereiro de 2023.

35 - La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Gandini A, Longobardi A, Weinstock-Guttman B, Vaona A. Interferões-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD009333. DOI: 10.1002/14651858.CD009333.pub3. Disponível em <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009333.pub3/full>>. Acessado em 04 de fevereiro de 2023.

36 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Avonex®. – interferão beta-1a. EPAR – Medicine Overview. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/Avonex®-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

37 - GOV.BR. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. Relatório Betainterferãoas Esclerose Múltipla. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2016/relatorio_betainterferãoas_esclerosemultipla_final.pdf/view>. Acessado em: 04 de Fevereiro 2023.

38 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Avonex®. – interferão beta-1a. Avonex® EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Avonex®-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

39 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Rebif – interferão beta-1a. Rebif – EPAR Medicine Overview. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rebif-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

40 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Rebif. – interferão beta-1a. Rebif EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

41 - Silva, Francielle Santos da. (2017). Avaliação de potência de interferão beta-1b por métodos cromatográficos validados e bioensaio. Manancial Repositório Digital da

UFSM. Disponível em < <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/18466>>. Acessado em: 05 fevereiro 2023.

42 - Lublin, F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol* 252 (Suppl 3), iii3–iii9 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00415-005-2010-6>. Disponível em < <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-2010-6> >. Acessado em 05 fevereiro 2023.

43 - Plosker, G.L. Interferão- β -1b. *CNS Drugs* 25, 67–88 (2011). <https://doi.org/10.2165/11206430-000000000-00000>. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.2165/11206430-000000000-00000>>. Acessado em 06 de fevereiro de 2023.

44 - Arnason, B.G.W. Long-term experience with interferão beta-1b (Betaferon®) in multiple sclerosis. *J Neurol* 252 (Suppl 3), iii28–iii33 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00415-005-2014-2>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-2014-2>>. Acessado em 06 de fevereiro de 2023.

45 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Extavia – interferão beta-1b. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rebif-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

46 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Betaferon – interferão beta-1b. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rebif-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

47 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Extavia – interferão beta-1b. Extavia EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

48 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Betaferon – interferão beta-1b. Betaferon EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_en.pdf >. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

49 - Kolb-Mäurer, A., Sunderkötter, C., Kukowski, B. et al. An update on Peginterferão beta-1a Management in Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and dermatologists. *BMC Neurol* 19, 130 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1354-y>. Disponível em: <

<https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-019-1354-y>>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023.

50 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Plegridy. – peginterferão beta-1a. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/plegridy-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 04 Fevereiro 2023

51 - PLEGRIDY – Peginterferão beta-1a – Explore Plegridy dosing. Indication and Important Safety Information. Disponível em: <https://www.plegridy.com/en_us/home/starting-plegridy/dosing.html>. Acessado em: 06 de Fevereiro 2023.

52 - Bompreszi, Roberto. "Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview." Therapeutic advances in neurological disorders 8.1 (2015): 20-30. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1756285614564152>>. Acessado em: 06 de Fevereiro 2023.

53 - Blair, HA Dimetil Fumarate: Uma Revisão em MS Remitente-Recorrente. Drogas 79 , 1965–1976 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01229-3>. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-019-01229-3>>. Acessado em: 06 de Fevereiro 2023.

54 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Tecfidera – fumerato de dimetil. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

55 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Tecfidera – fumerato de dimetil. Tecfidera EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

56 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Aubagio – teriflunomida. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

57 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Aubagio – teriflunomida. Aubagio EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

- 58 - He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L. Teriflunomida para esclerose múltipla. Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas 2016, Edição 3. Art. Nº: CD009882. DOI: 10.1002/14651858.CD009882.pub3. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009882.pub3/full#0>>. Acessado em 08 de fevereiro de 2023.
- 59 - Li, Z., Richards, S., Surks, H.K., Jacobs, A. and Panzara, M.A. (2018), Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 194: 295-314. <https://doi.org/10.1111/cei.13208>
- 60 - Z Li, S Richards, HK Surks, A Jacobs, MA Panzara, Farmacologia clínica de alemtuzumab, um imunomodulador anti-CD52, em esclerose múltipla, *Imunologia Clínica e Experimental*, Volume 194, Edição 3, Dezembro de 2018, Páginas 295–314, <https://doi.org/10.1111/cei.13208>. Acessado em 08 de fevereiro de 2023.
- 61 - Keller, C.W., Ruck, T., McHugh, D., Pfeuffer, S., Gross, C.C., Korsukewitz, C., Melzer, N., Klotz, L., Meuth, S.G., Münz, C., Nimmerjahn, F., Wiendl, H. and Lünemann, J.D. (2019), Impact of FcγR variants on the response to alemtuzumab in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 6: 2586-2594. <https://doi.org/10.1002/acn3.50935>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.50935>>. Acessado em 08 de fevereiro de 2023.
- 62 - Dubuisson, N., Baker, D., Kang, A.S., Pryce, G., Marta, M., Visser, L.H., Hofmann, W.E., Gnanapavan, S., Giovannoni, G. and Schmierer, K. (2018), Alemtuzumab depletion failure can occur in multiple sclerosis. *Immunology*, 154: 253-260. <https://doi.org/10.1111/imm.12879>. Acessado em 08 de fevereiro de 2023.
- 63 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Lemtrada. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>>. Acesso em: 08 Fevereiro 2023.
- 64 - Syed, Y.Y. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 32, 883–890 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0568-7>. Acesso em: 08 Fevereiro 2023.
- 65 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Ocrevus – Ocrelizumab. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.
- 66 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Ocrevus – Ocrelizumab. Ocrevus EPAR – Product Information. Disponível em: <

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023

67 - Selewski, D. T., Shah, G. V., Segal, B. M., Rajdev, P. A., & Mukherji, S. K. (2010). Natalizumab (tysabri). *American journal of neuroradiology*, 31(9), 1588-1590.

68 - Rachel Brandstadter & Ilana Katz Sand (2017) The use of natalizumab for multiple sclerosis, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13:, 1691-1702, DOI: 10.2147/NDT.S114636. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

69 - RANSOHOFF, Richard M. Natalizumab for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 25, p. 2622-2629, 2007.

70 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Tysabri – Natalizumab. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>>. Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

71 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Tysabri – Natalizumab. Natalizumab EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf> Acesso em: 06 Fevereiro 2023.

72 - Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, et al Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89:1266-1271. Disponível em: <<https://jnnp.bmj.com/content/89/12/1266>> Acesso em: 12 de Fevereiro 2023

73 - Thomas P. Leist & Patrick Vermersch (2007) The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation, *Current Medical Research and Opinion*, 23:11, 2667-2676, DOI: 10.1185/030079907X233142. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.

74 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Mavenclad – Cladribina. Cladribina EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf> Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.

75 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Mavenclad – Cladribina. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>>. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.

76 - Pelletier, D., & Hafler, D. A. (2012). Fingolimod for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 366(4), 339-347. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.

- 77 - Ingwersen, J., Aktas, O., Kuery, P., Kieseier, B., Boyko, A., & Hartung, H. P. (2012). Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clinical immunology*, 142(1), 15-24. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 78 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Gilenya – Fingolimod. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>>. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 79 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Gilenya – Fingolimod. Fingolimod EPAR – Product Information. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>>. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 80 - Korenke AR, Rivey MP, Allington DR. Fampridina de Liberação Sustentada para o Tratamento Sintomático da Esclerose Múltipla. *Anais de Farmacoterapia*. 2008;42(10):1458-1465. doi: 10.1345/aph.1L028. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 81 - Valet, M., Quoilin, M., Lejeune, T. et al. Efeitos da fampridina em pessoas com esclerose múltipla: uma revisão sistemática e meta-análise. *CNS Drugs* 33 , 1087–1099 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00671-x>. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 82 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Fampyra. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra>>. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 83 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Fampyra. Fampridine EPAR – Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-product-information_en.pdf>. Acesso em: 12 de Fevereiro 2023.
- 84 - Fox, E. J. (2004). Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*, 63(12suppl6), S15-S18. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/63/12_suppl_6/S15.short>. Acesso em 18 de Fevereiro de 2023.
- 85 - Scott, L.J., Figgitt, D.P. Mitoxantrone. *CNS Drugs* **18**, 379–396 (2004). <https://doi.org/10.2165/00023210-200418060-00010>. Acesso em 18 de Fevereiro de 2023.
- 86 - Boneschi, F. M., Vacchi, L., Rovaris, M., Capra, R., & Comi, G. (2013). Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5). Disponível em: <

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002127.pub3/abstract>
>. Acesso em 18 de Fevereiro de 2023.

87 - Scott, L.J. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* **34**, 1191–1200 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00771-z>. Acesso em 18 de Fevereiro de 2023.

88 - Behrang, N., Fischbach, F., & Kipp, M. (2019). Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells*, *8*(1), 24. <https://doi.org/10.3390/cells8010024>. Acesso em 18 de Fevereiro de 2023.

89 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Mayzent. – Siponimod. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>>. Acesso em: 18 Fevereiro 2023.

90 - Naismith, R.T., Wundes, A., Ziemssen, T. *et al.* Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs* **34**, 185–196 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00700-0>. Acessado em 18 de fevereiro de 2023.

91 - Paik, J. Diroximel Fumarate in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Profile of Its Use. *CNS Drugs* **35**, 691–700 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00830-z>. Acessado em 18 de fevereiro de 2023.

92 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Vumerity. – Fumarato de Diroximel. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vumerity>>. Acesso em: 18 Fevereiro 2023.

93 - Hauser, S. L., Bar-Or, A., Cohen, J. A., Comi, G., Correale, J., Coyle, P. K., ... & Kappos, L. (2020). Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *383*(6), 546-557. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917246>>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.

94 - Florou, D., Katsara, M., Feehan, J., Dardiotis, E., & Apostolopoulos, V. (2020). Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sciences*, *10*(10), 758. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3425/10/10/758>>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.

- 95 - Kang, C., Blair, H.A. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs* **82**, 55–62 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01650-7>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 96 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Kesimpta. – Ofatumumab. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kesimpta>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 97 - Cohen, J. A., Comi, G., Selmaj, K. W., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Steinman, L., ... & Kappos, L. (2019). Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, *18*(11), 1021-1033. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(19\)30238-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(19)30238-8/fulltext). Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 98 - Lassiter, G., Melancon, C., Rooney, T., Murat, A. M., Kaye, J. S., Kaye, A. M., ... & Urits, I. (2020). Ozanimod to treat relapsing forms of multiple sclerosis: A comprehensive review of disease, drug efficacy and side effects. *Neurology International*, *12*(3), 89-108. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2035-8377/12/3/16>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 99 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Zeposia. – ozanimod. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozanimod>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 100 - Kappos, L., Fox, R. J., Burcklen, M., Freedman, M. S., Havrdová, E. K., Hennessey, B., ... & Sprenger, T. (2021). Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*, *78*(5), 558-567. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2777917>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 101 - Baldin, E., & Lugaresi, A. (2020). Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *21*(16), 1955-1964. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2020.1799977>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.
- 102 – Ruggieri, S., Quartuccio, M. E., & Prosperini, L. (2022). Ponesimod in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: An update on the emerging clinical data. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 61-73. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DNND.S313825>>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.

103 – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Ponvory. – ponesimod. Disponível em:

<<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozanimod>>. Acesso em: 25 Fevereiro 2023.

104 - Lange LS. Multiple sclerosis: Neurology. In: *Multiple Sclerosis*. Springer US; 1990:16-23. doi:10.1007/978-1-4899-3107-8_2

105 - Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Sørensen, P. S., Vermersch, P., Chang, P., Hamlett, A., Musch, B., & Greenberg, S. J. (2010). A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 416–426. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0902533>

106 - Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sorensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglesse, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000560>

107 - Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V., & Dawson, K. T. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), 1087–1097. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1206328>

108 – Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., Cutter, G., & Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), 305–317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>

109 - Miller, A., & Dishon, S. (2006). Health-related Quality of Life in Multiple Sclerosis: The Impact of Disability, Gender and Employment Status. *Quality of Life Research*, 15(2), 259–271. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-0891-6>

110 – Gallien, P., Gich, J., Sánchez-Dalmau, B. F., & Feneberg, W. (2014). Multidisciplinary Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *European Neurology*, 72(s1), 20–25. <https://doi.org/10.1159/000367620>

- 111 - Miller, D. H., Soon, D., Fernando, K. T., MacManus, D. G., Barker, G. J., Yousry, T. A., Fisher, E., O'Connor, P. W., Phillips, J. T., Polman, C. H., Kappos, L., Hutchinson, M., Havrdova, E., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Rudick, R., Lynn, F., Panzara, M. A., & Sandrock, A. W. (2007). MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*, *68*(17), 1390–1401. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260064.77700.fd>
- 112 - VanGeest JB, Johnson TP, Welch VL. Methodologies for Improving Response Rates in Surveys of Physicians. *Evaluation Amp Health Prof* [Internet]. Dez 2007 [citado 23 ago 2024];*30*(4):303-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0163278707307899>
- 113 - Cull WL, O'Connor KG, Sharp S, Tang SF. Response Rates and Response Bias for 50 Surveys of Pediatricians. *Health Serv Res* [Internet]. Fev 2005 [citado 23 ago 2024];*40*(1):213-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2005.00350.x>
- 114 - Asch DA, Jedrziewski MK, Christakis NA. Response rates to mail surveys published in medical journals. *J Clin Epidemiology* [Internet]. Out 1997 [citado 23 ago 2024];*50*(10):1129-36. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00126-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00126-1)
- 115 - Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis – the remarkable story of a baffling disease. *Rev Neurosci* [Internet]. 26 jul 2019 [citado 6 jun 2025];*30*(5):511-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0074>
- 116 - Scolding N, Wang H, Liu Y, Steinman L. PATIENT-REPORTED OUTCOMES AND DISABILITY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry* [Internet]. 14 out 2015 [citado 6 jun 2025];*86*(11):e4.32-e4. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312379.127>
- 117 - Stoll S, Costello K, Newsome SD, Schmidt H, Sullivan AB, Hendin B. Insights for Healthcare Providers on Shared Decision-Making in Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Neurol Ther* [Internet]. 5 jan 2024 [citado 6 jun 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00573-7>
- 118 - Zaratini P, Samadzadeh S, Seferoğlu M, Ricigliano V, dos Santos Silva J, Tunc A, Bricchetto G, Coetzee T, Helme A, Khan U, McBurney R, Peryer G, Weiland H, Baneke P, Battaglia MA, Block V, Capezzuto L, Carment L, Cortesi PA, Cutter G, Leocani L, Hartung HP, Hillert J, Hobart J, Immonen K, Kamudoni P, Middleton R, Moghames P, Montalban X, Peeters L, Sormani MP, van Tonder S, White A, Comi G, Vermersch P. The global patient-reported outcomes for multiple sclerosis initiative: bridging the gap between clinical research and care – updates at the 2023 plenary

event. *Front Neurol* [Internet]. 20 jun 2024 [citado 6 jun 2025];15. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1407257>

119 - Bartolomeu Pires S, Kunkel D, Kipps C, Goodwin N, Portillo MC. Person-centred integrated care for people living with Parkinson's, Huntington's and Multiple Sclerosis: A systematic review. *Health Expect* [Internet]. 27 dez 2023 [citado 6 jun 2025];27(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hex.13948>

120 - Learmonth YC, P Herring M, Russell DI, Pilutti LA, Day S, Marck CH, Chan B, Metse AP, Motl RW. Safety of exercise training in multiple sclerosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler J* [Internet]. 26 out 2023 [citado 6 jun 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/13524585231204459>

121 - Heidari-Soureshjani R, Nasrabadi AN, Zakerimoghadam M, Mohammadi T, Rasti A. Self-management interventions for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis protocol. *Sci Rep* [Internet]. Set 2023 [citado 6 jun 2025];6(9). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1536>

Anexo I: Questionário Médico

<p>Perfil do Entrevistado *</p> <p><input type="radio"/> Feminino</p> <p><input type="radio"/> Masculino</p>	<p>Como o tratamento para EM está evoluindo e quais as necessidades de desenvolvimento farmacológico nessa área? *</p> <p>Texto de resposta longa</p>
<p>Idade *</p> <p>Texto de resposta curta</p>	<p>Quais são os principais desafios e limitações associados ao medicamentos atualmente disponíveis? *</p> <p>Texto de resposta longa</p>
<p>Médico Especialista *</p> <p><input type="radio"/> Sim</p> <p><input type="radio"/> Não</p>	<p>Quais são as principais lacunas de conhecimento e/ou acompanhamento dos pacientes que segue? *</p> <p>Texto de resposta longa</p>
<p>Quanto tempo de Profissão *</p> <p>Texto de resposta curta</p>	<p>Quais as estratégias de redução de risco ou medidas de segurança que adota para minimizar os efeitos adversos dos medicamentos, nos pacientes que segue? *</p> <p>Texto de resposta longa</p>

Anexo II: Questionário do Doente

Seção 2 de 4

Pacientes-Formulário Tratamento farmacológico da Esclerose Múltipla - avaliação das necessidades e perspetivas de doentes

Descrição (opcional)

Perfil do Entrevistado *

Feminino

Masculino

Outro:

idade *

Texto de resposta curta

.....

nível de escolaridade *

Texto de resposta curta

.....

Forma da Esclerose Múltipla *

Surto remissão ou remitente recorrente (EMRR)

Primária Progressiva (EMPP)

Secundária Progressiva (EMSP)

Progressiva Recorrente (EMPR)

Outro:

Quanto tempo de diagnóstico? *

Texto de resposta curta

.....

Sabe dizer qual é sua EDSS? se não como está seu estado de saúde, pode me descrever? *

Texto de resposta longa

.....

1 de 3 páginas | Continuar para a próxima página

Seção 3 de 4

Percepção do Paciente ou Utente



Descrição (opcional)

Quais os medicamentos que já utilizou ao longo do seu tratamento? *
Por favor identifique a atual terapia.

Texto de resposta longa

.....

Quais foram os principais benefícios que você experimentou com o uso de medicamento anterior em comparação com a atual terapia em uso? *

Texto de resposta longa

.....

Quais foram as mudanças na sua qualidade de vida desde o início do diagnóstico e tratamento, isso afetou suas relações pessoais e atividades diárias? *

Texto de resposta longa

.....

Como você avalia o acesso, a disponibilidade informações adicionais ou que recursos você gostaria de ter para melhorar o tratamento da esclerose múltipla? *

Texto de resposta longa

.....

Pergunta

Texto de resposta longa

.....

Após a seção 3 Continuar para a próxima seção



Anexo III: Termo de consentimento informado

Seção 1 de 4

Doentes-Formulário Tratamento farmacológico da Esclerose Múltipla - avaliação das necessidades e perspetivas de doentes

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO NA INVESTIGAÇÃO:

"Tratamento farmacológico da Esclerose Múltipla - avaliação das necessidades e perspetivas de doentes e médicos: estudo de caso."

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita.

O objetivo deste trabalho é contribuir para um maior conhecimento das necessidades e perspetivas dos doentes e dos médicos em relação aos medicamentos utilizados no tratamento da Esclerose Múltipla.

O tempo estimado para responder ao formulário será entre 5 a 10 minutos . Quaisquer questões sobre a participação neste estudo, deverão ser dirigidas à Investigadora Principal e será garantido tempo de reflexão sobre a decisão de participação ou não participação no mesmo.

Serão preservados todos os princípios éticos e legais decorrentes deste estudo, bem como a confidencialidade dos dados obtidos, pois em nenhuma parte do questionário os mesmos podem ser identificados. Só a equipe de investigação terá acesso aos dados recolhidos e os mesmos serão usados única e exclusivamente para fins de investigação. Caso a investigação venha a ser publicada, nenhuma informação sobre os participantes será identificável.

Este estudo não envolve quaisquer contrapartidas ou pagamentos aos investigadores ou aos participantes.

Este estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética da ESTeSL e da ARSLVT.

Agradeço a autorização que me concede em utilizar os dados das suas entrevistas, para fins de investigação. Michele Garcia dos Santos Pinguelo, Mestranda em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde na ESTeSL, contacto telefónico: (+351) 912153522, endereço eletrónico: 2022069@alunos.estesl.ipl.pt

Identificação do participante:

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações descritas que me foram fornecidas pela pessoa acima descrita. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, declaro que aceito participar neste estudo, e que tomo a minha decisão de forma inteiramente livre, e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pela investigadora.

Anexo IV Parecer da Comissão de Ética da ESTeSL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Michele Garcia dos Santos Pinguelo

ORIENTADORA: Prof. Doutor André Coelho

INSTITUIÇÃO PROMOTORA: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, do Instituto Politécnico de Lisboa

INSTITUIÇÃO(ÕES) ENVOLVIDAS: n.a.

SUBMISSÃO do PROJETO: 2 de setembro de 2024

RESPOSTA CE-ESTeSL: 17 de setembro de 2024

REUNIÃO: 17 de setembro de 2024

RESPOSTA: 2 de outubro de 2024

Exmo. Senhor Prof. Doutor André Coelho

Exma. Senhora Dra. Michele Pinguelo

Após a reunião e esclarecimentos, a Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (CE-ESTeSL) aprovou por unanimidade a emissão de parecer favorável.

O presente parecer tem em consideração a versão submetida do projeto e demais documentação enviada. Eventuais alterações nestes documentos determinam a necessidade de revisão do presente parecer.

Lembramos que todos os estudos que envolvem a autorização dos participantes e a recolha de amostras e dados anonimizados e/ou codificados têm de cumprir com o estabelecido no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados de 27 de abril de 2016.

Por último, solicita-se que, ao abrigo do artº 19 da Lei 21/2014 de 16 de abril e do disposto no nº 23 da atual versão da Declaração de Helsínquia, seja dado conhecimento à CE-ESTeSL do relatório final, com as conclusões do estudo, bem como de eventuais alterações ao protocolo de investigação e demais informações tidas por relevantes.

Aproveitamos ainda para desejar o maior sucesso no desenvolvimento deste trabalho.

Com os melhores cumprimentos,

Rute Borrego

Rute Borrego | Professora Adjunta
Presidente da Comissão de Ética