



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Tiago Filipe Marques Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: Mecanismos Fisiopatológicos e Fármacos Modificadores da Doença” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Pimentel, da Dra. Marta Vieira e da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Tiago Filipe Marques Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada

“Esclerose Múltipla: Mecanismos Fisiopatológicos e Fármacos Modificadores da Doença”  
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Pimentel, da Dra. Marta  
Vieira e da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, apresentados à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas  
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro 2021

## Declaração de Autoria

Eu, Tiago Filipe Marques Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016220416, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: Mecanismos Fisiopatológicos e Fármacos Modificadores da Doença” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 28 de outubro de 2021.

*Tiago Filipe Marques Gonçalves*

---

(Tiago Filipe Marques Gonçalves)

## **Agradecimentos**

À minha irmã “preferida”,

Por sempre zelar pelo meu sucesso e estar sempre ao meu lado em todos os desafios e obstáculos, incentivando-me a dar o meu melhor.

Ao meu pai,

Pela confiança depositada em mim, a oportunidade de chegar mais longe e pelos valores e saberes que me moldaram e fazem agora parte de mim.

À minha mãe,

Por todo o carinho e especial afeto que me animaram nos melhores e nos piores momentos, e pelo apoio incondicional ao longo desta jornada.

À Carolina,

Pelo caminho que traçamos juntos até agora, desde os doces momentos de apoio e incentivo até às mais risonhas brincadeiras e provocações, que narram da melhor forma possível este importante capítulo da minha vida.

Aos meus amigos da faculdade e amigos da residência,

Por se tornarem a minha segunda família nesta cidade, com quem pude partilhar a minha vida e viver imensas aventuras que ficaram marcadas na minha memória.

À Professora Doutora Catarina Gomes,

Pela oportunidade e orientação na realização do meu último trabalho, a minha monografia.

À equipa da Farmácia São Sebastião,

Pelo acolhimento e companheirismo durante todo o estágio, proporcionando imensos momentos de aprendizagem, tanto a nível profissional, como a nível pessoal.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do SESARAM,

Por me possibilitarem a oportunidade de realizar um estágio em farmácia hospitalar e transmitirem a sua ciência com um toque pessoal.

A Coimbra,

Por ser aquela que, indiretamente, esteve sempre presente.

# Índice

## Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

|  |    |
|--|----|
| Lista de Abreviaturas e Siglas .....                                       | 8  |
| 1. Introdução.....   | 9  |
| 2. Análise SWOT .....  | 10 |
| 2.1. Pontos Fortes .....   | 10 |
| 2.1.1. Integração na equipa .....  | 10 |
| 2.1.2. Acompanhamento e progressão linear das tarefas na farmácia .....    | 11 |
| 2.1.3. Fidelização de utentes.....   | 12 |
| 2.1.4. Serviços farmacêuticos.....   | 12 |
| 2.1.5. Preparação de medicamentos manipulados.....                         | 13 |
| 2.1.6. Valências da farmácia (Valormed, Cartão Saúde, Farmácia Abem) ..... | 13 |
| 2.2. Pontos Fracos .....   | 14 |
| 2.2.1. Associação do nome comercial à substância ativa .....               | 14 |
| 2.2.2. Receitas manuais .....  | 15 |
| 2.3. Oportunidades.....  | 15 |
| 2.3.1. Formação contínua - <i>webinar</i> e formações .....                | 15 |
| 2.3.2. Semana excecional .....   | 16 |
| 2.3.3. Novo Sifarma® .....   | 16 |
| 2.3.4. Medicamentos hospitalares.....                                      | 16 |
| 2.4. Ameaças.....  | 17 |
| 2.4.1. COVID-19 / Pandemia .....   | 17 |
| 2.4.2. Plano curricular de MICF.....                                       | 17 |
| 2.4.3. Parafarmácias e Locais de Venda de MNSRM .....                      | 17 |
| 2.4.4. Medicamentos esgotados ou rateados .....                            | 18 |
| 3. Casos Práticos.....   | 19 |
| 4. Considerações Finais.....   | 21 |
| 5. Bibliografia.....   | 22 |

## Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

|  |    |
|--|----|
| Lista de Abreviaturas e Siglas .....   | 24 |
| 1. Introdução.....   | 25 |
| 2. Análise SWOT .....  | 26 |
| 2.1. Pontos Fortes .....   | 26 |
| 2.1.1. Planeamento do estágio e passagem por todos os serviços farmacêuticos ..... | 26 |
| 2.1.2. Sistema Informático .....   | 27 |
| 2.1.3. Distribuição individual diária em dose unitária.....                        | 27 |
| 2.1.4. Preparação de bolsas de nutrição parentérica e anticorpos monoclonais.....  | 28 |
| 2.2. Pontos Fracos .....   | 28 |
| 2.2.1. Pouco conhecimento em áreas clínicas específicas .....                      | 28 |
| 2.2.2. Reduzida duração do estágio .....   | 29 |
| 2.2.3. Preparação dos citotóxicos .....  | 29 |

|   |    |
|---|----|
| 2.3. Oportunidades.....                                     | 29 |
| 2.3.1. Cedência da medicação em regime de Ambulatório.....  | 29 |
| 2.3.2. Elaboração e apresentação de um trabalho.....        | 30 |
| 2.4. Ameaças.....   | 30 |
| 2.4.1. Distanciamento entre o farmacêutico e o doente ..... | 30 |
| 2.4.2. Localização geográfica.....                          | 31 |
| 3. Considerações Finais.....                                | 32 |
| 4. Bibliografia.....  | 33 |
| Anexos .....  | 34 |

### **Capítulo III – Monografia "Esclerose Múltipla: Mecanismos Fisiopatológicos e Fármacos Modificadores da Doença"**

|   |    |
|---|----|
| Lista de Abreviaturas e Siglas.....                       | 39 |
| 1. Introdução.....  | 43 |
| 2. Epidemiologia .....                                    | 44 |
| 2.1. Prevalência e Incidência.....                        | 44 |
| 2.2. Fatores de Risco .....                               | 44 |
| 3. Subtipos de Esclerose Múltipla.....                    | 45 |
| 4. Patogênese da Esclerose Múltipla .....                 | 46 |
| 4.1. Linfócitos T CD4+ .....                              | 46 |
| 4.2. Linfócitos T CD8+ .....                              | 47 |
| 4.3. Linfócitos T reguladores.....                        | 47 |
| 4.4. Células NK .....                                     | 48 |
| 4.5. Linfócitos B.....                                    | 48 |
| 4.6. Degeneração Neuronal associada à EM Progressiva..... | 49 |
| 5. Intervenção Terapêutica .....                          | 50 |
| 5.1. Gestão de uma Recidiva Aguda.....                    | 50 |
| 5.2. Terapêutica Sintomática .....                        | 51 |
| 5.3. Tratamento com Fármacos Modificadores da Doença..... | 52 |
| 6. Fármacos Modificadores da Doença.....                  | 53 |
| 6.1. Natalizumab (infusão).....                           | 55 |
| 6.1.1. Mecanismo de ação.....                             | 55 |
| 6.1.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....          | 55 |
| 6.2. Alemtuzumab (infusão).....                           | 56 |
| 6.2.1. Mecanismo de ação.....                             | 56 |
| 6.2.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....          | 56 |
| 6.3. Ocrelizumab (infusão) .....                          | 57 |
| 6.3.1. Mecanismo de ação.....                             | 57 |
| 6.3.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....          | 57 |
| 6.4. Rituximab (infusão).....                             | 58 |
| 6.4.1. Mecanismo de ação.....                             | 58 |
| 6.4.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....          | 58 |
| 6.5. Ofatumumab (injetável).....                          | 59 |

|  |    |
|--|----|
| 6.5.1. Mecanismo de ação.....                            | 59 |
| 6.5.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....         | 59 |
| 6.6. Mitoxantrona (infusão).....                         | 60 |
| 6.6.1. Mecanismo de ação.....                            | 60 |
| 6.6.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....         | 60 |
| 6.7. Interferão-β (injetável).....                       | 60 |
| 6.7.1. Mecanismo de ação.....                            | 60 |
| 6.7.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....         | 61 |
| 6.8. Acetato de Glatirâmero (injetável).....             | 61 |
| 6.8.1. Mecanismo de ação.....                            | 61 |
| 6.8.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....         | 62 |
| 6.9. Cladribina (oral).....                              | 62 |
| 6.9.1. Mecanismo de ação.....                            | 62 |
| 6.9.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....         | 62 |
| 6.10. Fingolimod (oral).....                             | 63 |
| 6.10.1. Mecanismos de ação.....                          | 63 |
| 6.10.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....        | 64 |
| 6.11. Siponimod (oral).....                              | 64 |
| 6.11.1. Mecanismo de ação.....                           | 64 |
| 6.11.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....        | 64 |
| 6.12. Ozanimod (oral).....                               | 65 |
| 6.12.1. Mecanismo de ação.....                           | 65 |
| 6.12.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....        | 65 |
| 6.13. Ponesimod (oral).....                              | 65 |
| 6.13.1. Mecanismo de ação.....                           | 65 |
| 6.13.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....        | 66 |
| 6.14. Fumarato de Dimetilo (oral).....                   | 66 |
| 6.14.1. Mecanismo de ação.....                           | 66 |
| 6.14.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....        | 66 |
| 6.15. Teriflunomida (oral).....                          | 67 |
| 6.15.1. Mecanismo de ação.....                           | 67 |
| 6.15.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade.....        | 67 |
| 7. Esclerose Múltipla na Gravidez.....                   | 69 |
| 8. Esclerose Múltipla de Início em Idade Pediátrica..... | 70 |
| 9. Conclusões e Perspetivas Futuras.....                 | 71 |
| 10.Referências Bibliográficas.....                       | 72 |

# Capítulo I



## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São Sebastião



## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

**ANF** – Associação Nacional de Farmácias

**COVID-19** – *Coronavirus Disease*

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PIM** – Preparação Individualizada da Medicação

**PVF** – Preço de Venda à Farmácia

**PVP** – Preço de Venda ao Público

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I. Introdução**

Ao longo do curso de Ciências Farmacêuticas adquirimos uma vasta gama de conhecimentos científicos relacionados com o medicamento, o doente e a saúde pública, que nos torna aptos a exercer a função de farmacêutico nas mais diversas áreas profissionais, desde a farmácia comunitária e hospitalar, à indústria e distribuição farmacêutica, passando pela área dos assuntos regulamentares do medicamento, das análises clínicas, análises bromatológicas, hidrológicas, toxicológicas, entre outras.

A Farmácia Comunitária tornou-se um forte aliado do Sistema Nacional de Saúde que, independente da localização geográfica, garante uma prestação de cuidados de saúde de qualidade aos seus utentes, alicerçada nos seus profissionais de saúde com elevada competência técnico-científica, sendo reconhecida pela comunidade como um local de proximidade, confiança e credibilidade profissional.<sup>2</sup>

Os diversos serviços de saúde prestados pela Farmácia Comunitária são da responsabilidade do farmacêutico que, como especialista do medicamento, tem o dever de promover o uso racional do medicamento, tanto na vertente terapêutica como na vertente preventiva. Como profissional de saúde, o farmacêutico deve também estabelecer uma relação interpessoal com o utente, prestando um serviço individualizado, e promover comportamentos saudáveis que proporcionem bem-estar e qualidade de vida aos utentes.

O estágio curricular integrado no plano de estudos, no segundo semestre do quinto ano, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permite aplicar e consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos num contexto prático e profissional, adquirir novos saberes e desenvolver competências fundamentais no exercício da atividade farmacêutica.

Neste âmbito, realizei o meu estágio curricular na Farmácia São Sebastião, em Coimbra, com início a 11 de janeiro e término a 4 de maio de 2021 sob a orientação da Dra. Ana Pimentel, em conjunto com a restante equipa constituída pelo farmacêutico Dr. João Pinto e pelas farmacêuticas Dra. Cidália Roxo, Dra. Beatriz Póvoa e a Dra. Mariana Ribeiro.

O presente relatório, referente ao meu estágio na Farmácia São Sebastião, assenta numa análise SWOT com uma apreciação crítica e individual do meu percurso, finalizando com a exposição de três casos práticos, com os quais tive contato no período de estágio.

## 2. Análise SWOT

A análise SWOT integra uma avaliação interna composta por Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*) e uma avaliação externa constituída por Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), e admite uma reflexão crítica do meu percurso académico num contexto profissional, na Farmácia São Sebastião.

**Tabela I.** Análise SWOT alusiva ao Estágio em Farmácia Comunitária.

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|   |   |   |   |
| <b>Pontos Fortes</b>   | <b>Pontos Fracos</b>   | <b>Oportunidades</b>  | <b>Ameaças</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Integração na equipa;</li><li>- Acompanhamento e progressão linear das tarefas na farmácia;</li><li>- Fidelização de utentes;</li><li>- Serviços farmacêuticos;</li><li>- Preparação de medicamentos manipulados;</li><li>- Valências de farmácia.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Associação do nome comercial à substância ativa;</li><li>- Receitas manuais.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Formação contínua;</li><li>- Semana excepcional;</li><li>- Novo Sifarma;</li><li>- Medicamentos hospitalares.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- COVID-19 / Pandemia;</li><li>- Plano curricular de MICF;</li><li>- Parafarmácias e Locais de Venda de MNSRM;</li><li>- Medicamentos esgotados ou rateados.</li></ul> |

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Integração na equipa

Ao longo da primeira semana, pude observar as diversas qualidades individuais e coletivas que luziam na equipa da Farmácia São Sebastião, como a excelência no atendimento, o amplo conhecimento dos medicamentos, produtos não medicamentosos e serviços comercializados na farmácia e o profissionalismo que privilegia o aconselhamento farmacêutico em detrimento da simples cedência de medicamentos. Inspirado pelo brio da equipa técnica, aloquei esforços para corresponder às expectativas concernentes às tarefas que me foram incutidas, para ser reconhecido pelo meu trabalho e, de certo modo, sentir que contribuía para a excelência profissional da equipa técnica.

Desde início, fui carinhosamente acolhido por toda a equipa. Todos os farmacêuticos dispensaram tempo, paciência e disponibilidade para me integrarem e orientarem nas mais

diversas situações, independente do tipo de dificuldade. O contínuo apoio de todos foi motivador e possibilitou-me desenvolver competências e realizar todas tarefas inerentes à atividade farmacêutica, com o rigor, a autonomia e a responsabilidade profissionais.

### **2.1.2. Acompanhamento e progressão linear das tarefas na farmácia**

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de desempenhar um vasto leque de tarefas. Estas seguiam um planeamento lógico, permitindo-me usufruir de uma maior rentabilidade no processo de aprendizagem.

As primeiras funções que me foram destinadas estavam diretamente relacionadas com o medicamento, com o objetivo de conhecer os diversos medicamentos disponíveis em *stock*, familiarizar com os nomes comerciais e associar os medicamentos com as respetivas indicações terapêuticas.

No *backoffice*, comecei por rececionar encomendas, conferindo os prazos de validade dos medicamentos e os respetivos preços, preço venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF) e preço líquido, dando entrada dos mesmos no sistema informático utilizado, o Novo Sifarma<sup>®</sup>. Aquando do término da receção de cada encomenda, revia, com a supervisão de um farmacêutico, os preços dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), utilizando uma margem estabelecida conforme a categoria de produto. Terminada esta etapa, estava encarregue de arrumar todos os produtos rececionados nos seus devidos sítios. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) eram arrumados no *backoffice* em gavetas, organizadas por forma farmacêutica e ordem alfabética. Os restantes produtos eram acondicionados nos seus respetivos lugares, nas gavetas atrás dos balcões, nas prateleiras ou nos expositores.

De forma a complementar a minha aprendizagem na farmácia, observei ativamente algumas tarefas executadas pelos meus colegas farmacêuticos. Nesta vertente, destaco a avaliação crítica de prescrições médicas no ato do atendimento e os serviços de preparação individualizada da medicação (PIM) e preparação de medicamentos manipulados.

Influenciado pela Dra. Cidália, procedi à leitura de diversos documentos que me permitiram ter conhecimento dos acordos existentes entre a Associação Nacional de Farmácias (ANF) e as várias entidades responsáveis pela participação.

Cada vez mais perto de reunir os requisitos necessários ao atendimento, observei atentamente os passos a seguir na plataforma de atendimento e anotei informações e questões pertinentes, que me permitiram treinar o aconselhamento farmacêutico, e as recomendações relativamente à posologia, interações medicamentosas, contraindicações e efeitos secundários dos medicamentos.

A medição de parâmetros bioquímicos, permitiu-me ter um primeiro contato com os utentes. Estes consistiam na medição e avaliação dos valores de pressão arterial e dos níveis de glicémia, de colesterol total e de triglicéridos.

A meados de fevereiro comecei a atender ao público e rapidamente ganhei autonomia para ceder os medicamentos e aconselhar o utente, tendo sempre ao meu dispor a equipa, numa incerteza ou dúvida momentânea.

### **2.1.3. Fidelização de utentes**

A Farmácia São Sebastião presta os seus serviços a uma população maioritariamente local, com prevalência numa faixa etária idosa.

A criação da ficha de utente na farmácia em concomitância com um atendimento cuidado e individualizado viabiliza a fidelização de utentes. A ficha de utente permite guardar diversas informações a respeito do beneficiário, inclusive o plano de participação, e criar um registo dos medicamentos cedidos ao utente. Durante o atendimento, a utilização desta ferramenta de fidelização providencia ao utente a perceção de um atendimento mais personalizado.

### **2.1.4. Serviços farmacêuticos**

Em Portugal, resultado do contínuo envelhecimento da população verificou-se, nos últimos anos, um aumento significativo da prevalência de doenças crónicas. Em detrimento desta mudança, a intervenção farmacêutica torna-se decisiva no acompanhamento dos cuidados de saúde dos utentes. Desta forma, a farmácia oferece um conjunto de serviços de avaliação e monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

A Farmácia São Sebastião oferece os seguintes serviços: a avaliação dos valores de pressão arterial, a monitorização dos níveis de glicémia, colesterol total e triglicéridos e o cálculo do índice de massa corporal (IMC).

A administração de injetáveis, por farmacêuticos habilitados e devidamente creditados, também integra o reportório de serviços disponibilizados pela farmácia. Este resulta numa mais-valia quer para o utente que não necessita de depender do hospital, economizando tempo de espera, quer para a farmácia que é gratificada com reconhecimento do papel dos seus profissionais de saúde como agentes de saúde pública.

A prestação destes serviços permite ao farmacêutico avaliar o estado de saúde do utente e monitorizar a terapêutica instituída, e perante estes, alertar para o uso racional dos medicamentos e para a adoção de práticas de um estilo de vida saudável.

Na Farmácia São Sebastião, tive a oportunidade de medir e avaliar alguns parâmetros bioquímicos, que me permitiram, deste modo, fazer um aconselhamento mais direcionado.

### **2.1.5. Preparação de medicamentos manipulados**

Na minha opinião, a preparação e cedência de medicamentos manipulados na Farmácia São Sebastião verificou-se um grande ponto forte deste estágio curricular, porque me permitiu ter um contacto direto com esta prática, digna de farmácia de oficina.

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril: o Medicamento manipulado é por definição “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>1</sup>

A preparação de medicamentos manipulados advém da carência de formulações, dosagens ou associações terapêuticas no mercado farmacêutico no tratamento de uma patologia específica.

Para este efeito, a farmácia dispõe de um laboratório, que segue as normas impostas pelo INFARMED, devidamente equipado com material, excipientes e substâncias ativas essenciais para a preparação de medicamentos manipulados.

Ao longo do período de estágio tive a oportunidade de contactar ativamente com esta vertente farmacêutica. Preenchi um exemplar de uma ficha de preparação de cápsulas de dapsona, e observei a preparação de diversos medicamentos manipulados, servindo de exemplo as seguintes formulações: cápsulas de ivermectina e dapsona, pomadas de enxofre, cremes de hidroquinona e dexametasona, e solução aquosa de riboflavina.

No entanto, apenas tive oportunidade de preparar, no laboratório, soluções de álcool gel e álcool a 70%. Apesar da simplicidade do procedimento destas formulações, assumi sempre um compromisso de responsabilidade, de forma a garantir a qualidade das mesmas.

No geral, considero esta experiência prática bastante enriquecedora a nível profissional.

### **2.1.6. Valências da farmácia (Valormed, Cartão Saúde, Farmácia Abem)**

#### Valormed

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão de resíduos dos medicamentos fora de uso, fora de prazo ou das respetivas embalagens vazias.

As farmácias detêm um papel fundamental na sensibilização e educação dos utentes para as boas práticas do ambiente.<sup>3,4</sup> Nesse sentido, a Farmácia São Sebastião possui um contentor destinado à recolha de medicamentos que já não servem as necessidades dos utentes. Este quando atinge a sua capacidade máxima é devidamente selado e posteriormente recolhido

pelos armazenistas, que o fazem chegar à VALORMED, para serem reciclados ou incinerados, preservando assim o ambiente e a saúde pública.

### Cartão Saúde

O cartão saúde foi concebido pela ANF, decorrente do programa “Farmácia Portuguesas”, com o principal objetivo de fidelizar o utente à farmácia. Neste sentido, os utentes vão acumulando pontos ao longo dos diversos produtos que adquirem na farmácia, podendo mais tarde trocá-los por vales, produtos ou serviços. A atribuição de pontos varia consoante o tipo de produtos farmacêuticos adquiridos. Para MSRM é atribuído 1 ponto por compra, para MNSRM e produtos de venda livre, é atribuído um número de pontos diretamente proporcional ao valor da compra, sendo possível acumular pontos no cartão com um prazo de 12 meses desde a atribuição dos mesmos. Existe um catálogo de pontos saúde que é renovado de seis em seis meses, que apresenta os diversos produtos e serviços que podem ser adquiridos com pontos.

### Farmácia Abem

O ABEM é um programa solidário da Associação Dignidade que oferece aos utentes com dificuldades económicas o acesso aos seus MSRM de forma gratuita. É sustentado por uma rede de contribuições monetárias, que servem unicamente as necessidades dos seus beneficiários.<sup>5</sup> A Farmácia São Sebastião integra a rede de contribuições, com donativos periódicos, e estando desta forma apta a ceder aos beneficiários da ABEM, os seus medicamentos de forma gratuita, consoante a apresentação do cartão.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Associação do nome comercial à substância ativa**

Ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), estudamos os fármacos apenas pela Denominação Comum Internacional (DCI), sendo o contacto com os respetivos nomes comerciais reduzido ou mesmo nulo. Considero que este foi um ponto que afetou negativamente o meu estágio curricular.

Esta lacuna repercutia-se na qualidade do atendimento, gerando confusão acerca de um medicamento. O utente familiarizado ao nome comercial, quando confrontado com a DCI do mesmo, acreditava que não se tratava do mesmo medicamento e dificultava o ato do atendimento.

No entanto, nas primeiras semanas de estágio, fomos incumbidos de realizar algumas tarefas de *backoffice* que incluíram a receção de encomendas e arrumação dos medicamentos nas gavetas, onde comecei a associar os nomes comerciais às substâncias ativas.

### **2.2.2. Receitas manuais**

No decorrer do estágio, contactei com os três tipos de receitas existentes: eletrónicas, eletrónicas materializadas e manuais. Existe um procedimento específico para a cedência de cada uma delas.

O processamento das receitas manuais incorpora um grau superior de dificuldade decorrente das regras de prescrição de medicamentos que lhes estão associadas, sendo da responsabilidade do farmacêutico a introdução manual dos medicamentos prescritos no Sifarma<sup>®</sup>, do plano de comparticipação e a verificação da validade da receita.

Associado a outros fatores externos, como por exemplo a caligrafia ilegível, pode, ocasionalmente, levar à cedência incorreta de medicamentos.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Formação contínua - *webinar* e formações**

Durante o meu estágio em farmácia comunitária e perante um contexto cada vez mais digital, tive a oportunidade de assistir a vários *webinar*. Alguns foram proporcionados pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), com o intuito de aprimorar o aconselhamento farmacêutico, outras foram organizados pelas próprias empresas que deram a conhecer os seus produtos e as vantagens dos mesmos, dentro do mercado.

Particpei nos eventos:

- *Webinar* “Imunidade, o poder da Nutrição Celular” da ANF;
- *Webinar* “Dermacongresso NAOS” da NAOS um grupo integrado por três marcas de produtos dermocosméticos;
- *Webinar* FAMA (Farmácia e o Aconselhamento à Mulher em Atendimento) “Endometriose” da Gedeon Richter<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Soluções para os problemas gastrointestinais do bebé” da ANF;
- *Webinar* SIFARMA<sup>®</sup> da empresa Glintt<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Formação Voltaren” da GSK Consumer Healthcare<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Saúde mental: intervenção da farmácia” da ANF;
- *Webinar* “Testes rápidos COVID-19: da evidência científica ao papel da farmácia” da ANF;



- Webinar “Abordagens na desnutrição – idoso e doente oncológico”.

Por vezes, os webinar eram tema de discussão nos tempos livres da farmácia, permitindo uma maior consolidação dos conceitos apreendidos.

### **2.3.2. Semana excepcional**

Na segunda semana de abril, a Farmácia São Sebastião foi obrigada a colocar quase toda a equipa em isolamento profilático durante aproximadamente 7 dias, consequência de um membro da sua equipa testar positivo para a COVID-19. Tive a sorte de não estar em contato com a colega infetada.

Na companhia da Dra. Ana, que tinha ido de férias na semana do incidente, conseguimos manter a farmácia aberta e funcional, com ligeiras alterações do horário de funcionamento.

Considero que esta semana foi uma oportunidade de grande aprendizagem. Aprendi a lidar com a pressão, no seio de uma agitação constante, e fortaleci as minhas capacidades de atendimento e aconselhamento perante um extenso período diário de atendimento ao balcão.

### **2.3.3. Novo Sifarma®**

A Farmácia São Sebastião prioriza a utilização da nova ferramenta de gestão e atendimento, Novo Sifarma®, em detrimento do antigo sistema operativo, Sifarma 2000®, na realização todas as operações necessárias numa farmácia. No Novo Sifarma®, realizei as mais diversas tarefas, como a receção de encomendas, cedência de medicamentos, gestão de *stock*, verificação de prazos de validade, devoluções, vendas suspensas e também a pesquisa do historial terapêutico dos utentes.

No entanto, existem algumas funções que ainda não são suportadas pelo novo sistema, sendo necessário recorrer a alguns componentes do Sifarma 2000®.

Uma vez que este Novo Sifarma® irá, num futuro próximo, substituir o Sifarma 2000®, como o programa informático de eleição das Farmácias Portuguesas, considero que a priorização deste Novo Módulo de Atendimento, pela Farmácia São Sebastião, me permitiu adquirir competências essenciais na área de Farmácia Comunitária.

### **2.3.4. Medicamentos hospitalares**

Face às limitações visíveis no contexto da pandemia de COVID-19, o ministério da saúde autorizou a farmácia a dispensar medicamentos hospitalares a doentes em regime ambulatorio.

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de observar o processo de dispensa de medicamentos hospitalares, não me sendo permitida a execução da mesma, uma vez que não possuo uma carteira profissional.

Considero este serviço uma mais-valia para os utentes e uma oportunidade para a farmácia, que aliada à farmácia hospitalar permite criar uma via de dispensa mais cómoda aos utentes, sem a necessidade de deslocação ao hospital, assegurando a continuidade da terapêutica instituída.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. COVID-19 / Pandemia**

A pandemia da COVID-19 patenteou algumas repercussões negativas no meu estágio curricular em farmácia comunitária.

A utilização das máscaras e a instalação de acrílicos de barreira no balcão de atendimento, medidas preconizadas pela Direção Geral de Saúde, afetaram negativamente a comunicação entre o farmacêutico e o utente aquando do atendimento, tornando o ato de dispensa e aconselhamento de medicamentos, por vezes, um processo embaraçado e moroso. A utilização das máscaras pode propiciar um ambiente de desconfiança, distanciando o utente e do farmacêutico.

### **2.4.2. Plano curricular de MICF**

O ciclo de estudos em ciências farmacêuticas prepara-nos com uma abrangente gama de conhecimentos e competências para qualquer vertente diretamente relacionada com o medicamento. Deste modo, destaco duas unidades curriculares incorporadas no mestrado integrado que considero fulcrais para exercício da profissão em farmácia comunitária, a Farmacologia e a Indicação Farmacêutica.

No entanto, apesar desta diversidade, o plano de estudos não fornece todas as valências necessárias para o ato de aconselhamento, nomeadamente em diversos produtos de venda livre, como os suplementos alimentares, produtos de cosmética e preparações de uso veterinário.

### **2.4.3. Parafarmácias e Locais de Venda de MNSRM**

A autorização da venda de MNSRM em parafarmácias e locais de venda de MNSRM, apresenta uma ameaça direta às farmácias comunitárias, porque estes conseguem praticar preços mais económicos.

Para tratar uma patologia *minor*, o utente pode optar por ir a um destes estabelecimentos em detrimento da farmácia. No entanto, continua a ser imprescindível o aconselhamento farmacêutico, acerca da correta utilização dos medicamentos, com alerta para as precauções de utilização, riscos associados e efeitos secundários. Para tal, é crucial a intervenção de um

profissional de saúde devidamente qualificado, sendo o farmacêutico, especialista do medicamento, a escolha de eleição.

Deste modo, a farmácia distingue-se dos seus concorrentes, no mesmo segmento de mercado, prestando aconselhamento e recomendações no ato de venda dos medicamentos.

#### **2.4.4. Medicamentos esgotados ou rateados**

O setor farmacêutico tem passado por diversas mudanças, conduzindo à implementação de medidas que visam a racionalização de medicamentos no abastecimento das farmácias comunitárias, podendo resultar na incapacidade destas em atender às necessidades terapêuticas dos utentes.

Ao longo do estágio, presenciei este tipo de situação. A farmácia não conseguia ceder determinados medicamentos aos seus utentes porque estes estavam esgotados ou rateados, afetando diretamente os utentes, que não conseguiam continuar a terapêutica instituída.

### **3. Casos Práticos**

#### **Caso Prático 1**

Uma jovem senhora que aparentava ter uma idade compreendida entre os 20 e os 30 anos entrou na farmácia e solicitou a pilula do dia seguinte.

Comecei por questionar a quem se destinava a contraceção oral de emergência de forma a redirecionar as próximas questões. Perguntei-lhe se ocorrera falha de algum método de contraceção, se teve uma relação sexual não protegida ou inadequadamente protegida, e se a mesma tinha ocorrido a menos de 72h. Mencionei as questões relativas à fase do ciclo menstrual em que se encontrava e da medicação que estava a tomar, para avaliar se estava no período fértil e se os medicamentos poderiam diminuir a eficácia da contraceção hormonal de emergência.

Após uma apreciação global do caso, constatei que a senhora teve relações sexuais desprotegidas num período inferior a 24h, estava no período fértil e no momento, não estava a fazer nenhuma medicação.

Aconselhei a toma de Levonogestrel (Postinor<sup>®</sup>) explicando que o medicamento atuava pela inibição ou atraso da ovulação até 5 dias. Referi que apesar da elevada taxa de eficácia na prevenção de uma gravidez indesejada, a mesma não corresponde a 100% de eficácia. Informei a senhora dos principais efeitos secundários associadas à toma do contraceativo de emergência hormonal, como cefaleias, náuseas, tonturas e vômitos, aconselhando a repetição da toma de contraceção de emergência com um antiemético, se vomitar num período inferior a 3h após a ingestão do medicamento.

No final do atendimento, aconselhei a utente a realizar um teste de gravidez após um mês, por precaução, lembrando a importância da utilização dos métodos contraceativos de barreira nas relações sexuais para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.

#### **Caso Prático 2**

Um jovem, com cerca de 20 anos, desloca-se à farmácia com sensação de ardor e queixas de picadas no lábio inferior.

Pedi ao jovem para retirar a máscara por breves instantes, para poder fazer uma correta avaliação e diagnóstico do problema. Após a observação da lesão percebi que se tratava de um herpes labial. O jovem referiu que no passado já tinha tido um herpes, porém como já não tinha há muitos anos, tinha descartado essa opção. Referi que o vírus nunca desaparece totalmente, e que em situações de stress ou cansaço pode ser ativado e levar ao

reaparecimento de pequenas lesões. O jovem anuiu e referiu que ultimamente, com os trabalhos da faculdade se sentia mais cansado e stressado com as avaliações.

Expliquei ao utente que o vírus é altamente contagioso e por esta razão, enquanto este tiver ativo, não deve beijar ninguém, nem partilhar objetos que estejam em contacto com a lesão, deve evitar tocar na lesão para evitar que este alastre para outras zonas do corpo e também evitar alimentos ácidos e salgados.

Recomendei o uso de uma pomada de Aciclovir até quatro vezes por dia, devendo lavar bem as mãos antes e após a aplicação da mesma. Aconselhei a ida ao médico, na eventualidade da persistência da lesão associada a dor, por mais de cinco dias.

### **Caso Prático 3**

Uma senhora com uma idade compreendida entre os 30 e os 40 anos de idade, deslocou-se ao balcão da farmácia e referiu que sentia ardor e coceira na região vaginal e pretendia um aconselhamento farmacêutico.

Questionei se tinha corrimento, e se este era esbranquiçado sem odor, ou amarelado com um odor forte e se costumava ter recorrentemente infeções vaginais. A senhora referiu que tinha corrimento esbranquiçado e já tinha tido uma infeção no ano passado, pelo que provavelmente se tratava de uma candidíase vaginal não complicada.

Recomendei iniciar rapidamente o tratamento com creme vaginal de Clotrimazol 1%, com uma aplicação à noite durante 7 dias e aconselhei o Lactacyd suavizante<sup>®</sup>, com propriedades calmantes, para diminuir os sintomas de irritação.

No final do atendimento, referi algumas medidas de prevenção: correta higiene da zona íntima com um produto lavante de pH neutro, evitar a utilização de roupas justas durante muito tempo e dar preferência a roupa interior de algodão.

#### **4. Considerações Finais**

Concluída mais uma etapa do meu percurso acadêmico, recordo com orgulho e relembro com saudade, todos os momentos que me proporcionaram novas aptidões no mundo de trabalho, diversas aventuras no seio da aprendizagem e um crescimento pessoal e profissional na influência de uma equipa trabalhadora e apreciada.

Este breve, contudo, enriquecedor período de estágio, perspetivou dentro de mim uma nova persona capaz de exercer a sua doutrina, quer como especialista do medicamento, quer como profissional de saúde, com a autonomia e senso de responsabilidade equilibrados.

Senti na pele, a potencialidade do papel do farmacêutico na comunidade e no utente em particular, e sai deste estágio uma pessoa mais completa, e pronta para aceitar o próximo desafio.

Por fim, gostaria de agradecer à Farmácia São Sebastião e à sua equipa, que me acolheram da melhor forma, orientaram com bons ensinamentos e mostraram o que é preciso para se ser farmacêutico exemplar, num contexto comunitário.

## 5. Bibliografia

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril**. Lisboa: Diário da República. Série I-A, pág. 2439-2441. [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 28 de março 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. VALORMED – **FARMÁCIA COMUNITÁRIA E LVMNSRM**. [Acedido a 11 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/13/spanfarmaciaspan-comunitaria>
4. VALORMED – **Quem somos**. [Acedido a 11 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
5. ABEM – **Como funciona**. [Acedido a 11 de abril de 2021]. Disponível em: <https://abem.dignitude.org/como-funciona/>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Farmácias preocupadas com escassez de medicamentos**. [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-preocupadas-com-escassez-de-medicamentos/>
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio**. Lisboa: Diário da República n.º 92/2012, 1º Suplemento. Série I, pág. 2478-(4). [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/668307>
8. SANTOS, H.J.C., I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R; FARIA, G.; MARQUES, C. – **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Revisão nº3 de 2009. Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 5 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)

## Capítulo II



### **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Serviços Farmacêuticos no Hospital Dr. Nélio Mendonça



## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

**CFLH** – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

**CFLV** – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

**CIM** – Centro de Informação do Medicamento

**FHNM** – Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

**SESARAM** – Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**TDT** – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

**UP** – Unidade de Produção

## I. Introdução

Ao longo do curso de Ciências Farmacêuticas adquirimos uma vasta gama de conhecimentos científicos relacionados com o medicamento, o doente e a saúde pública, que nos apronta para exercer o papel de farmacêutico nas mais diversas áreas profissionais, desde farmácia comunitária e hospitalar, à indústria e distribuição farmacêutica, assuntos regulamentares do medicamento, ou outras como análises clínicas, análises bromatológicas, hidrológicas, toxicológicas, entre outras.

O Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM) é uma unidade integrada de prestação de cuidados de saúde, funcionando como dispositivo articulador, na base de complementaridade, dos centros de saúde e dos hospitais e como instância de planeamento de recursos, cabendo-lhe a prestação de cuidados aos indivíduos, às famílias e aos grupos sociais.<sup>1</sup>

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares constituem um importante pilar nos hospitais, assegurando a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, a terapêutica medicamentosa dos doentes, integrando equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino.





Neste âmbito, realizei o meu estágio curricular, no Hospital Dr. Nélio Mendonça, no Funchal, com início a 1 de junho e término a 30 de julho de 2021, sob a orientação da Dra. Marta Vieira, em conjunto com a restante equipa multidisciplinar, constituída por farmacêuticos, técnicos de farmácia, assistentes operacionais, e outros grupos profissionais.

O presente relatório, referente ao meu estágio no Hospital Dr. Nélio Mendonça, assenta numa análise SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* – acompanhada de uma reflexão crítica do meu trajeto profissional, com uma breve exposição dos diversos Serviços Farmacêuticos, com os quais tive contato no período de estágio.

## 2. Análise SWOT

A análise SWOT integra uma avaliação interna composta por Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*) e uma avaliação externa constituída por Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), e permite uma reflexão crítica do meu percurso académico num contexto profissional, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélio Mendonça.

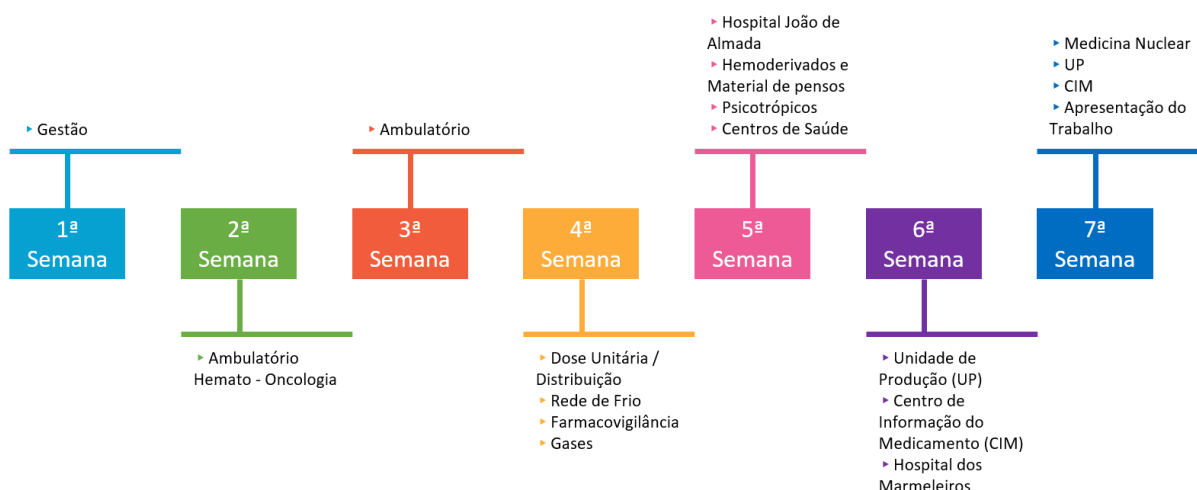
**Tabela 2.** Análise SWOT alusiva ao Estágio em Farmácia Hospitalar.

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|    |    |   |    |
| <b>Pontos Fortes</b>  | <b>Pontos Fracos</b>  | <b>Oportunidades</b>  | <b>Ameaças</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Planeamento do estágio e passagem por todos os serviços farmacêuticos;</li><li>- Sistema informático;</li><li>- Distribuição individual em dose unitária;</li><li>- Preparação de bolsas de nutrição parentéricas e anticorpos monoclonais.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Pouco conhecimento em áreas clínicas específicas;</li><li>- Reduzida duração do estágio;</li><li>- Preparação de citotóxicos.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Cedência de medicação em regime de Ambulatório;</li><li>- Elaboração e apresentação de um trabalho.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Distanciamento entre o farmacêutico e o doente;</li><li>- Localização geográfica.</li></ul> |

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Planeamento do estágio e passagem por todos os serviços farmacêuticos

No primeiro dia de estágio no Hospital Dr. Nélio Mendonça, fui recebido carinhosamente pela Dra. Marta Vieira, minha orientadora de estágio, que se prontificou a apresentar as instalações e a equipa técnica, presente no núcleo farmacêutico, e elaborar um plano de estágio (Figura 1). Deste modo, seguindo o plano de estágio previamente estruturado pela Dra. Marta, fui acompanhado ao longo do estágio por diferentes farmacêuticos responsáveis, que me contextualizaram e integraram nas tarefas, funções e responsabilidades inerentes a cada setor. Esta organização permitiu-me, juntamente com material bibliográfico de apoio (Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar e Manual de Procedimentos dos Serviços Farmacêuticos), consolidar os conhecimentos apreendidos durante o estágio.



**Figure 1.** Representação do plano de Estágio.

### 2.1.2. Sistema Informático

O SESARAM opera todas as suas atividades a partir de um sistema informático único, desenvolvido pelo próprio departamento de informática, o ATRIUM. A nível da gestão, este sistema informático, permite fazer uma análise económica de consumo dos medicamentos num período de tempo pretendido, uma previsão de consumos com base nos valores do ano anterior, empréstimos e procedimentos de contratação, facilitando o processo de avaliação, seleção e aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos necessários. O ATRIUM permite também aceder ao processo clínico do doente, possibilitando ao farmacêutico clínico, validar criteriosamente as prescrições do médico no setor Dose Unitária na Distribuição.

Dito isto, apesar de este sistema não ser compatível com o sistema utilizado pelo SNS, apresenta vantagens consideráveis na gestão interna do SESARAM.

### 2.1.3. Distribuição individual diária em dose unitária

Diferente da distribuição tradicional, este tipo de distribuição é focado no doente, e não no serviço, e permite a distribuição da medicação aos doentes que estão internados no hospital, em doses individuais. Após a validação da prescrição do médico por um farmacêutico responsável, os técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT) preparam a medicação a dispensar com recurso ao *Kardex*, uma máquina rotativa, que contém inúmeras gavetas, cada uma com um medicamento diferente e individual. Este sistema de distribuição permite diminuir os erros relativamente a trocas, ocultação ou duplicação da medicação, aumenta a qualidade do trabalho associado a uma maior rapidez, reduz o espaço de armazenamento de medicação e racionaliza os diversos stocks nas unidades de distribuição.<sup>2</sup>

Este tipo de distribuição representa um ponto forte, uma vez que permite controlar mais eficazmente o circuito do medicamento e reduzir os níveis de *stock* nos vários serviços clínicos. Também permite ao farmacêutico avaliar o perfil farmacoterapêutico do doente e intervir aquando da validação da prescrição.

#### **2.1.4. Preparação de bolsas de nutrição parentérica e anticorpos monoclonais**

A preparação de bolsas de nutrição parentérica, em neonatologia, e anticorpos monoclonais, no tratamento de diversas patologias, em ambiente estéril representa uma importante valência dos serviços farmacêuticos. As bolsas de nutrição parentéricas são adaptadas às necessidades dos recém-nascidos prematuros, sendo prescritas pelo médico, validadas por um farmacêutico, que calcula os volumes necessários dos micro e macronutrientes prescritos, e posteriormente certificadas por um segundo farmacêutico, num momento prévio à preparação dos mesmos, numa câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH). Os anticorpos monoclonais também são preparados no mesmo ambiente estéril (CFLH), após a confirmação da entrada do doente no hospital, para iniciar ou continuar o tratamento.

Durante a passagem pelo Centro de Informação do Medicamento, auxiliei as farmacêuticas responsáveis na realização dos cálculos dos volumes necessários, na preparação das bolsas parentéricas e na preparação de todo o material necessário na antecâmara, desde as bolsas, às seringas, fármacos, entre outros, e pude observar, passivamente, a preparação destes medicamentos em ambiente estéril.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Pouco conhecimento em áreas clínicas específicas**

Na quarta semana de estágio, passei pela área da Distribuição onde tive contato com os dois sistemas de distribuição implementados, distribuição tradicional e distribuição em dose unitária. Neste setor, cada farmacêutica tinha ao seu encargo vários serviços clínicos, assumindo certas responsabilidades, como a reposição de *stock*, utilizando o sistema de distribuição tradicional, e esclarecimento de dúvidas perante a equipa clínica relativamente à medicação. Neste sentido, as farmacêuticas responsáveis visitam semanalmente os seus serviços clínicos.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de visitar quase todos os serviços clínicos, desde pediatria a gastroenterologia e cirurgia geral, e chegar à conclusão de que existe a necessidade de uma formação suplementar mais especializada nestas áreas, face à colossal

variedade de medicamentos e dispositivos médicos destinados a cada serviço clínico. Deste modo, o farmacêutico ao aprofundar os seus conhecimentos numa determinada área clínica, é valorizado e torna-se útil como um membro integrante da equipa interdisciplinar do serviço clínico.

### **2.2.2. Reduzida duração do estágio**

No meu entender, dois meses de estágio em farmácia hospitalar é um curto período de tempo para assimilar a grande diversidade e complexidade dos conhecimentos inerentes aos diferentes serviços farmacêuticos. A constante mudança de setores inviabiliza a correta consolidação de técnicas, metodologias e saberes fundamentais para adquirir autonomia na realização das tarefas.

Desta forma e com o tempo como fator limitante, este estágio, com maior componente observacional, possibilita um reconhecimento mais generalizado das atividades inerentes aos serviços farmacêuticos.

### **2.2.3. Preparação dos citotóxicos**

“A atividade do farmacêutico hospitalar implica a intervenção profissional e responsável num conjunto de práticas relacionadas com medicamentos de alto risco e margem terapêutica estreita, específicos do ambiente hospitalar”.<sup>3</sup> No entanto, durante o meu estágio observei que a preparação de citotóxicos numa camara de fluxo laminar vertical (CFLV), localizada no serviço de Hematologia e Oncologia, era efetuada estritamente por enfermeiros, não havendo um único farmacêutico designado para a preparação ou até mesmo supervisão da preparação destes medicamentos, de alto risco e com margem terapêutica estreita.

Deste modo, considero a preparação dos citotóxicos pelos enfermeiros no SESARAM um grande ponto fraco no meu estágio.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Cedência da medicação em regime de Ambulatório**

O Ambulatório é a área dos serviços farmacêuticos onde o farmacêutico tem uma maior proximidade com o doente. Os doentes ou prestadores de saúde pessoais deslocavam-se à farmácia do hospital em regime de ambulatório, com uma prescrição informática ou manual, recebendo a medicação para um tratamento máximo de 2 meses, período instituído face à situação pandémica atual, salvo exceções. Deste jeito, o farmacêutico tem a oportunidade de promover o uso racional do medicamento, incentivando a utilização responsável do mesmo, e salientando a importância do cumprimento de uma correta e contínua terapêutica.

Durante o período que estive no Ambulatório, tive a oportunidade de aviar receitas e esclarecer os doentes acerca da sua medicação, sob orientação das farmacêuticas responsáveis, firmando a minha passagem neste setor.

### **2.3.2. Elaboração e apresentação de um trabalho**

Ao longo do período de estágio, foi-me proposto, em conjunto com a minha colega, a elaboração de um trabalho de índole/caráter elucidativa/o, acerca da Consulta Farmacêutica, aplicada na Esclerose Múltipla. Este tema foi escolhido no propósito da futura implementação desta valência no Hospital. O trabalho foi estrategicamente repartido em três componentes: um primeiro referente à consulta farmacêutica, abrangendo conceitos importantes como o objetivo, os critérios de seleção, os modelos e circuitos da consulta; um segundo com uma breve exposição da esclerose múltipla e detalhada elucidação das terapêuticas disponíveis no formulário hospitalar nacional de medicamentos (FHNM); e no final, um terceiro, que exibia os principais pontos a considerar numa consulta farmacêutica no âmbito da esclerose múltipla, ilustrados com dois casos práticos.

A realização deste trabalho possibilitou a ampliação dos meus conhecimentos neste tópico e a partilha dos mesmos por via de uma apresentação para a equipa técnica, na última semana de estágio.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Distanciamento entre o farmacêutico e o doente**

Com a exceção da farmácia em regime ambulatório, o contato do farmacêutico com o doente é inexistente, quer na validação da medicação quer na sua distribuição, constituindo assim uma ameaça, com conseqüente desvalorização do papel do farmacêutico. O farmacêutico, como profissional de saúde especialista do medicamento, deveria integrar uma equipa interdisciplinar nos diversos serviços clínicos, trabalhando em prol do bem-estar do doente.

Desta forma, o farmacêutico poder-se-ia focalizar, em conjunto com os enfermeiros e médicos, na prestação de cuidados de saúde, minimizando risco associados à medicação e estabelecendo as melhores estratégias e medidas terapêuticas para o doente em particular.

### **2.4.2. Localização geográfica**

A limitação geográfica da ilha da Madeira manifesta-se no transporte de medicamentos e produtos farmacêuticos, que se encontra limitado à via aérea e marítima, uma vez que as distribuidoras farmacêuticas se encontram, maioritariamente, em Portugal continental. No entanto, diversos fatores imprevisíveis, como por exemplo a impossibilidade de aterrar na ilha devido ao mau tempo, podem tornar esta limitação uma ameaça.

Neste sentido, o Hospital apresenta um número de *stock* de medicamentos e produtos farmacêuticos, ampliado para satisfazer as necessidades calculadas para os próximos dois meses, com o objetivo de precaver alguma situação inesperada.



### **3. Considerações Finais**

A concretização deste estágio curricular lado a lado com a equipa farmacêutica que integra os serviços farmacêuticos, no Hospital Dr. Nélio Mendonça, permitiu-me observar de perto uma realidade diferente da farmácia de oficina. Deste modo, o farmacêutico hospitalar demonstrou ter uma enorme versatilidade, executando tarefas nas mais diversas áreas que compõem o circuito do medicamento.

Neste sentido, a necessidade de especialização e formação contínua torna-se fulcral para o farmacêutico singrar nos diferentes setores onde emprega a sua doutrina, tendo como objetivo providenciar uma resposta mais eficaz e informada face aos desafios diários sentidos no ambiente hospitalar.

A oportunidade de experienciar estas diferentes valências, junto de uma equipa competente e rica em conhecimentos, foi perpetuamente enriquecedora e elucidativa, permitindo-me, além de apreender novos conhecimentos, obter uma visão mais concreta da atividade profissional do farmacêutico hospitalar.

#### 4. Bibliografia

1. SESARAM – **Quem Somos**. [Acedido a 11 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.sesaram.pt/portal/o-sesaram/o-sesaram/quem-somos>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Manual da Farmácia Hospitalar**. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. 2005. ISBN: 972-8425-63-5.
3. GOUVEIA, A., SILVA, A., BERNARDO, D., FERNANDES, J., MARTINS, M., CUNHA, M., BORGES, S., SERNACHE, S. – **Manual de Preparação de Citotóxicos**. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Lisboa, 2013. ISBN: 978-989-98069-2-4.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. 1999. ISBN: 972-96555-2-9.

# Anexos

## Anexo I – Apresentação com o tema “Consulta Farmacêutica: na Esclerose Múltipla”

**Consulta Farmacêutica**  
 Consulta especializada na Esclerose Múltipla  
 Maria Elisa Henriques Freitas  
 Tiago Filipe Marques Gonçalves  
 Hospital Dr. Nélio Mendonça  
 SESARAM

### Índice de apresentação

- 01 Objetivo da Consulta Farmacêutica
- 02 Critérios de Seleção
- 03 Modelo de Consulta
- 04 Circuito da Consulta
- 05 Esclerose Múltipla
- 06 Consulta na Esclerose Múltipla

### Objetivo

- Contribuir para o uso responsável dos medicamentos
- Promover a **adesão à terapêutica**
- Acompanhamento farmacoterapêutico
- Relações *eficácia/segurança* e *custo/eficácia*
- Relação de proximidade entre o farmacêutico e o utente

### Critérios de Seleção

Relativamente ao **Utente** e à **Situação Clínica**

- ✓ Idade
- ✓ Reinternamentos hospitalares frequentes
- ✓ Utente seguido em várias especialidades médicas
- ✓ Três ou mais patologias concomitantes
- ✓ Insuficiência de órgãos
- ✓ Patologia oncológica
- ✓ Procedimentos de depuração extra-renal
- ✓ Presença de fatores de má adesão

### Critérios de Seleção

Relativamente à **Terapêutica**

- ✓ Prescrição de 7 ou mais medicamentos
- ✓ Fármacos de estreita margem terapêutica
- ✓ Fármacos com necessidade de individualização posológica
- ✓ Fármacos com risco de reações adversas graves
- ✓ Fármacos com interações clinicamente significativas
- ✓ Fármacos com critérios pré-definidos de utilização no hospital
- ✓ Utilização de suplementos alimentares, homeopáticos e/ou fitoterápicos

### Modelos de Consulta Farmacêutica

Com Dispensa ↔ Sem Dispensa

Critérios de referênciação

- Farmacovigilância
- Esquema posológico
- Interações medicamentosas
- Follow-up
- Advertências de toma

### Circuito da Consulta Farmacêutica

### Consulta Farmacêutica - método SOAP

Subjetivo | Avaliação | Plano

Objetivo

- Dados específicos do doente
- História clínica (MHCP)
- História medicamentosa

- Motivo da consulta
- Parâmetros antropométricos
- Hábitos: etanólicos, tabágicos, dietas, etc
- Comorbilidades
- Alergias e reações adversas documentadas
- Identificação dos presentes e potenciais problemas



- Revisão atualizada da medicação e posologia instituída
- Suplementos alimentares / Homeopatia / Fitoterapia
- Análise de possíveis interações medicamentosas
- Avaliação de Problemas Relacionados com Medicamentos
- Avaliação de fatores de não adesão à terapêutica

### Exemplo na Revisão da Medicação

Nome: Cristiano Ronaldo dos Santos Aveiro Sexo: M  F  Idade: 36 Data: 29/07/2021

| Medicamento            | Posologia          | Patologia          | Data [início] | Avaliação    |               |                 | Intervenção Farmacêutica            |
|------------------------|--------------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|-----------------|-------------------------------------|
|                        |                    |                    |               | E (eficácia) | S (segurança) | N (necessidade) |                                     |
| Acetato de Glatirâmero | 1 admin. 3x semana | Esclerose Múltipla | 28/06/2021    | S            | N             | S               | Substituir por outro imunomodulador |

Adaptado do método de Dáder



- Gestão de Interações Medicamentosas
- Gestão de Reações Adversas Medicamentosas
- Proposta de otimização da terapêutica (se aplicável)
- Proposta de medidas para melhoria de adesão à terapêutica
- Definir metas terapêuticas

### Exemplo no Proposta de Intervenção

Nome: Cristiano Ronaldo dos Santos Aveiro Sexo: M  F  Idade: 36 Data: 29/07/2021

| Tratamento         | Objetivo terapêutico | Medicamento | Resultados medidos possíveis de relatar | Monitorização | Periodicidade                                  | Parâmetros de aceitação                   |
|--------------------|----------------------|-------------|---|---------------|--|---|
| Esclerose Múltipla | Melhoria da marcha   | Fampitrida  | Avaliação da capacidade de marcha       | MSWS-12 *     | Entre 2 a 4 semanas após início da terapêutica | Melhora - Continua<br>Não melhora - Pausa |

\* Escala de Marcha de Esclerose Múltipla de Doze Itens



### No final da consulta

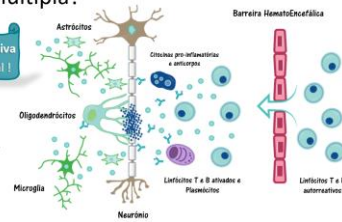
- Entregar ao utente **Guia Terapêutico**
  - Doentes podem não ser responsáveis pela própria medicação
  - Polimedicação



### O que é a Esclerose Múltipla?

Doença desmielinizante crónica, progressiva e autoimune do Sistema Nervoso Central!

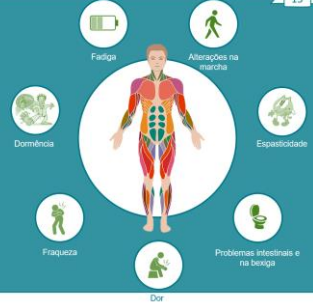
A resposta imunológica auto reativa vai provocar inflamação e destruição da bainha de mielina e dos neurónios, resultando na interrupção do impulso nervoso.



### Incidência

Mais comum em jovens entre os 20 e os 40 anos e em mulheres

Mas pode manifestar-se em qualquer idade!



### Sintomatologia

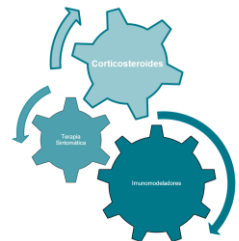
### Padrões Clínicos da Esclerose Múltipla



### Terapias específicas

Utilizados em SURTOS na EM, para controlar inflamação aguda

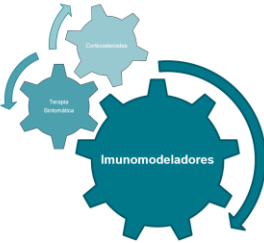
Metilprednisolona



## Terapias específicas

Utilizado nos diversos **PADRÕES CLÍNICOS** da EM, para **modificar o curso da doença**

- Anticorpos monoclonais
  - Alemtuzumab
  - Ocrelizumab
  - Natalizumab
  - Rituximab
- Citotóxicos
  - Cladribina
- Interferões
  - Interferão beta-1a
  - Interferão beta-1b
- Outros imunomoduladores
  - Acetato de glatirâmero
  - Fumarato de dimetilto
  - Teriflunomida
  - Fingolimod



## ACETATO DE GLATIRÂMERO SC

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Síndrome clínico isolado  
• Forma surto-remissão

**MONITORIZAÇÃO**  
• Monitorizar função renal em doentes com compromisso renal

**EFEITOS ADVERSOS**

- Pálpições
- Dispnéia
- Hipersensibilidade cutânea

## INTERFERÃO BETA-1A SC

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Síndrome clínico isolado  
• Forma surto-remissão  
• Forma secundária progressiva acompanhada de surtos

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorizar doentes que apresentem depressão durante a terapêutica
- Monitorização laboratorial recorrente

**EFEITOS ADVERSOS**

- Sintomas gripais
- Cefaleias
- Rinorreia
- Vômitos
- Diarreia
- Náuseas
- Plaúra Trombocitopénica Trombótica (PTT)

## INTERFERÃO BETA-1B SC

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Síndrome clínico isolado  
• Forma surto-remissão  
• Forma secundária progressiva acompanhada de surtos

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorizar função renal em doentes com insuficiência renal grave e cardiopatia
- Não é recomendado tratamento simultâneo com imunomoduladores, exceto corticosteróides e ACTH

**EFEITOS ADVERSOS**

- Artralgia

## NATALIZUMAB IV

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Forma surto-remissão grave em rápida evolução  
2ª Linha:  
• Forma surto-remissão ativa

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorizar Risco de Leucocefalopatia Multifocal Progressiva

**EFEITOS ADVERSOS**

- Infecção do trato urinário
- Naso faringite
- Náuseas
- Fadiga
- Tonturas e cefaleias
- Artralgia
- Leucocefalopatia multifocal progressiva
- Infecção por Herpes Zoster

## ALEMTUZUMAB IV

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Forma surto-remissão grave em rápida evolução  
2ª Linha:  
• Forma surto-remissão ativa

**MONITORIZAÇÃO**

- Considerar vacinação contra VZV em doentes sem anticorpos
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

**EFEITOS ADVERSOS**

- Infecções das vias respiratórias superiores, do trato urinário e por vírus herpes
- Linfopenia, leucopenia, neutropenia
- Doença de Basedow, hiper- e hipotireoidismo
- Cefaleias
- Taquicardia
- Náuseas
- Urticária, erupção cutânea, prurido
- Pirexia, fadiga, arrepios

## OCRELIZUMAB IV

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Forma primária progressiva  
• Forma secundária progressiva  
• Forma progressiva recidivante

**MONITORIZAÇÃO**

- Medicamento sujeito a monitorização adicional

**EFEITOS ADVERSOS**

- Infecção das vias respiratórias superiores
- Naso-faringite
- Gripe
- Diminuição das IgM
- Reações relacionadas com a perfusão
- Possível aumento do risco de neoplasias

## TRITUXIMAB IV (off-label)

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Forma surto-remissão grave em rápida evolução

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorização de sinais e sintomas neurológicos, novos ou que se agravem, sugestivos de LMP.
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

**EFEITOS ADVERSOS**

- Infecções bacterianas e virais
- Neutropenia e leucopenia
- Náuseas
- Prurido e erupção cutânea
- Febre, arrepios, astenia, cefaleias
- Diminuição dos níveis de IgG

## TERIFLUNOMIDA PER OS

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Síndrome clínico isolado  
• Forma surto-remissão

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorização da tensão arterial
- ALT/SGPT séria
- Contagem de células sanguíneas (sintomas)
- Monitorização do INR

**EFEITOS ADVERSOS**

- Alopecia
- Efeitos teratogénicos
- Toxicidade hepática e renal
- Diarreia
- ALT aumentada
- Náuseas
- Cefaleias

## FUMARATO DE DIMETILO PER OS

**Mecanismo de ação**

**INDICAÇÃO**  
1ª Linha:  
• Forma surto-remissão

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorização da função renal (pré-tratamento e após 3 e 6 meses)

**EFEITOS ADVERSOS**

- Linfopenia
- Náuseas
- Diarreia
- Dor abdominal
- Eosinofilia
- Rubor

**▼ FINGOLIMOD PER OS**

**INDICAÇÃO**

1ª Linha:

- Forma surto-remissão grave em rápida evolução

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorização cardíaca durante 6h após a primeira toma (1ª tratamento)
- Terapêutica concomitante com fármacos indutores de bradicardia
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

**Mecanismo de ação**

**EFETOS ADVERSOS**

- Linfopenia
- Efeito cronotrópico negativo
- Infeções do trato respiratório
- Alterações nas enzimas hepáticas (ALT, GGT e AST)

**CLADRIBINA PER OS**

**INDICAÇÃO**

1ª Linha:

- Forma surto-remissão com rápida evolução clínica

2ª Linha:

- Forma surto-remissão

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorização hematológica
- Infeção por HIV, tuberculose e hepatite excluídas pré-tratamento

**Mecanismo de ação**

**EFETOS ADVERSOS**

- Linfopenia
- Infeção por Herpes Zoster

Intervalo de 3 horas entre toma de medicamentos

**Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos**

| Padrões clínicos                        | 1ª linha de tratamento                                    | 2ª linha de tratamento  |
|---|---|---|
| Síndrome Clínica Isolada                | Acetato de glatirâmero<br>Interferão Beta<br>Terifunomida |   |
| Surto Remissão                          | Acetato de glatirâmero<br>Terifunomida                    | Acetato de glatirâmero<br>Interferão Beta<br>Fumarato de dimetilo |
| Surto Remissão grave em rápida evolução | Alemtuzumab<br>Natalizumab<br>Fingolimod                  | Rituximab<br>Cladribina   |
| Secundária progressiva                  | Interferão Beta (surto)<br>Ocrelizumab                    | Alemtuzumab<br>Natalizumab  |
| Primária progressiva                    | Ocrelizumab   | Fingolimod<br>Cladribina  |
| Progressiva Recidivante                 | Ocrelizumab   |   |

**Terapias específicas**

Utilizada para aliviar a SINTOMATOLOGIA associada à EM

Fampridina

Sativex®

**▼ FAMPRIDINA PER OS**

**INDICAÇÃO**

- Disfunção da marcha

**MONITORIZAÇÃO**

- Monitorização da função renal
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

**Mecanismo de ação**

**EFETOS ADVERSOS**

- Infeção trato urinário
- Ansiedade
- Náuseas
- Vômitos

**▼ DELTA-9-TETRAHIDROCANABINOL + CANABIDIOL PER OS**

**INDICAÇÃO**

- Espasticidade moderada a grave

**MONITORIZAÇÃO**

- Farmacovigilância (novo medicamento)
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

**Mecanismo de ação**

**EFETOS ADVERSOS**

- Tonturas
- Fadiga

**Consulta na Esclerose Múltipla**

**Exemplo de abordagem numa consulta em EM**

**Caso 1**

Doente: J.D. 28 anos ♂

Após ser diagnosticado com EM, vai iniciar terapêutica com Fumarato de dimetilo (Tecidera).

Qual a periodicidade para agendar nova consulta?

Sendo a primeira vez que faz esta terapêutica, é recomendado que a consulta de seguimento seja marcada entre 28 a 30 dias após início do tratamento.

**Caso 2**

Doente: C.M. 23 anos ♀

Iniciou tratamento com Fingolimod (Gilenya) há 3 anos mas, recentemente, foi diagnosticada com Depressão. Mas, iniciou tratamento com Amitriptilina.

Na consulta farmacêutica, quando questionada, referiu sentir palpitações e dores de cabeça ligeiras.

⚠️ Amitriptilina ↔ Fingolimod

- Tonturas ✓
- Dores de cabeça ✓
- Desmaio ✓
- Falta de ar ✓
- Palpitações ✓

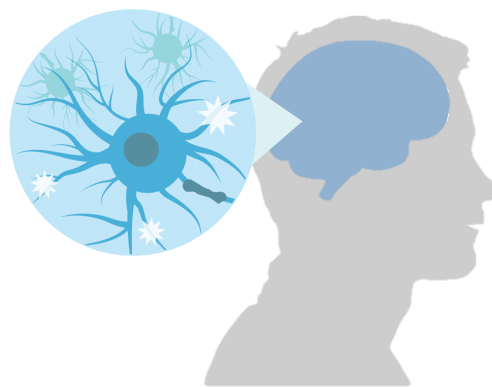
Podemos sugerir a substituição do antidepressivo trídico por outra classe de antidepressivos (ex. antidepressivos de 2ªG.)

Obrigado pela atenção!

Hospital Dr. Nélio Mendonça

SESARAM

## Capítulo III



### **“Esclerose Múltipla: Mecanismos Fisiopatológicos e Fármacos Modificadores da Doença”**

Sob orientação da Professora Doutora Catarina Gomes

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- APC** – Células Apresentadoras de Antígenos
- BHE** – Barreira Hematoencefálica
- CIS** – Síndrome Clínica Isolada
- DCK** – Desoxicitidina Cinase
- EM** – Esclerose múltipla
- EMA** – European Medicines Agency
- EMPP** – Esclerose Múltipla Progressiva Primária
- EMPR** – Esclerose Múltipla Progressiva Recidivante
- EMPS** – Esclerose Múltipla Progressiva Secundária
- EMSR** – Esclerose Múltipla Surto Remissão
- FDA** – Food and Drug Administration
- FMD** – Medicamentos modificadores da doença
- HLA** – Antígeno Leucocitário Humano
- IFN- $\gamma$**  – Interferão gama
- IM** – Intramuscular
- IV** – Intravenosa
- JVC** – Vírus John Cunningham
- LCR** – Líquido Cefalorraquidiano
- LMP** – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
- MHC I** – Complexo Principal de Histocompatibilidade I
- MMP-9** – Metaloproteinase-9
- NEDA** – No evidence of disease activity
- NK** – Natural Killer
- NO** – Óxido nítrico
- Nrf2** – Fator Nuclear Eritroide 2



**RM** – Ressonância Magnética

**ROI** – Intermediários reativos de oxigênio

**ROS/RNS** – Espécies reativas de oxigênio/Espécies reativas de nitrogênio

**SIP** – Esfingosina-1-fosfato

**SC** – Subcutâneo

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TNF- $\alpha$**  – Fator de Necrose Tumoral alfa

## Resumo

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica desmielinizante, mediada por mecanismos inflamatórios e neurodegenerativos que comprometem a atividade dos neurónios do sistema nervoso central (SNC). Dados recentes indicam que cerca de 2,8 milhões de pessoas estão diagnosticadas com esta patologia, que representa um grande impacto social e económico para os doentes e os seus familiares/cuidadores. Na maioria dos pacientes, a fase inicial da doença é caracterizada por episódios reversíveis de disfunção neuronal (síndrome clínica isolada e EM surto remissão), decorrente da infiltração de células do sistema imune no SNC, com consequente promoção de inflamação e formação de lesões. Ao longo do tempo, estes mecanismos fisiopatológicos subjacentes são substituídos, gradualmente, por outros, autossuficientes, que são responsáveis pela progressiva atrofia e neurodegeneração (EM progressiva secundária). Algumas pessoas podem apresentar um curso clínico exclusivamente progressivo desde o início (EM progressiva primária). Apesar de ainda não ter cura, a atual intervenção terapêutica permite, para além de diminuir o tempo e intensidade dos surtos e aliviar os sintomas adjacentes à EM, também controlar a atividade da doença, servindo-se de fármacos modificadores da doença (FMD) e utilizando uma de duas estratégias terapêuticas, a escalada terapêutica ou a terapia de indução, que priorizam a segurança ou eficácia, respetivamente. Os FMD são capazes de alterar o curso da doença através de mecanismos de supressão, modelação ou reconstituição do sistema imunológico. Atualmente, estão aprovados mais de 15 FMD para a EM, com diferentes mecanismos de ação. Deste modo, a implementação de uma terapêutica farmacológica devidamente adaptada ao doente, com base nas características do fármaco e particularidades do doente, é uma realidade contemporânea.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla, Desmielinização, Terapêutica Farmacológica, Fármacos Modificadores da Doença.

## **Abstract**

Multiple sclerosis (MS) is a neurological and demyelinating disease mediated by inflammatory and neurodegenerative mechanisms, that impair the activity of neurons located in the central nervous system (CNS). Recent data reveals that about 2,8 million people are currently diagnosed with this pathology, and it represents a great social and economic impact both for patients and their relatives. In most patients, the early stage of disease is described by reversible episodes of neuronal dysfunction (Clinically isolated syndrome and relapse remitting MS), due to the infiltration of immune cells in SNC, with consequent promotion of inflammation and formation of lesions. Over time, this underlying pathophysiology mechanisms are gradually replaced for others, self-sufficient, responsible for progressive atrophy and neurodegeneration (secondary progressive MS). Some people may present an exclusive progressive clinical course from the onset (primary progressive MS). Despite there is no cure for MS, an actual therapeutic intervention allows, in addition to reducing the time and intensity of relapses and ameliorating the symptoms of MS, to control the disease activity by utilizing disease modifying therapies (DMT) and making use of one of two therapeutic strategies, escalation or induction therapies, prioritizing safety or efficacy, respectively. DMT can modify the course of disease by mechanisms of suppression, modulation, or reconstitution of the immunological system. Currently, more than 15 DMT, with different mechanisms of action, are approved. Thus, the implementation of a pharmacological therapy properly adapted to the patient, based on the drug's characteristics and the patient's particularities, is a contemporary reality.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Demyelination, Pharmacotherapy, Disease Modifying Therapies.

## **I. Introdução**

A esclerose múltipla é uma doença autoimune do sistema nervoso central mediada por processos de inflamação, desmielinização e neurodegeneração, e uma das principais causas de incapacidade neurológica em jovens adultos.<sup>1</sup> Esta doença crónica afeta aproximadamente 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo, e representa um grande impacto social e económico para os doentes e os seus familiares.<sup>2,3</sup> O risco de desenvolver esclerose múltipla assenta numa complexa rede de fatores genéticos e ambientais.<sup>4</sup> A esclerose múltipla pode manifestar-se clinicamente por 2 vias: remissiva, caracterizada por processos de inflamação e consequente desmielinização, ou progressiva, associada a mecanismos de neurodegeneração. A maioria dos doentes apresenta uma forma remissiva de esclerose múltipla, caracterizada por episódios de disfunção neurológica, designados de surtos, seguidos de períodos de remissão, com recuperação total ou parcial. Com o passar do tempo, a frequência de surtos tende a diminuir, sobrepondo-se uma gradual degenerescência e emergindo a forma progressiva da doença. No entanto, cerca de 10% das pessoas diagnosticadas com esclerose múltipla apresentam um padrão progressivo desde o início.<sup>5</sup>

Patologicamente, a esclerose múltipla é caracterizada pela presença de placas de desmielinização, localizadas no Sistema Nervoso Central (SNC), resultantes de processos de inflamação mediados por células imunológicas, macrófagos e linfócitos T, e numa menor extensão, linfócitos B e plasmócitos. Esta resposta inflamatória autoimune, responsável pela deleção da mielina e dano nos axónios, vai desencadear um atraso ou perda do sinal sináptico, repercutindo-se clinicamente numa incapacidade motora ou sensorial.<sup>6</sup>

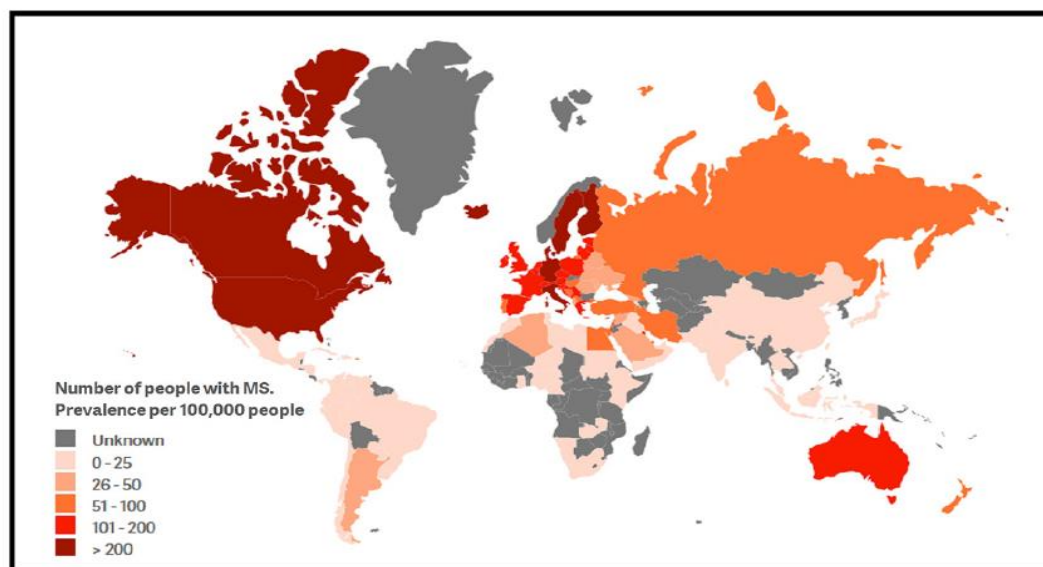
O quadro sintomatológico da esclerose múltipla traduz-se num vasto leque de sintomas neurológicos, devido à abrangência das lesões no SNC. No entanto, distúrbios sensoriais, dificuldades na marcha, espasticidade, fadiga, disfunção urinária ou intestinal são alguns dos sintomas primários associados à EM.<sup>7</sup>

Atualmente a EM não tem cura, no entanto, apresenta uma estratégia terapêutica na gestão de surtos, no tratamento sintomático e na redução da atividade da doença.<sup>5</sup>

## 2. Epidemiologia

### 2.1. Prevalência e Incidência

Esta doença afeta com maior prevalência jovens adultos com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos, com maior incidência no sexo feminino.<sup>1</sup> Mundialmente, cerca de 2,8 milhões de indivíduos estão diagnosticados com esclerose múltipla, traduzindo-se estes valores numa média de 37 doentes por cada 100 000 indivíduos.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Mapa da prevalência mundial de Esclerose Múltipla por 100.000 habitantes por país representado com uma legenda com tons de vermelho e laranja. Os países representados a cinzento não têm dados acerca da prevalência.

Fonte: retirado de <sup>3</sup>

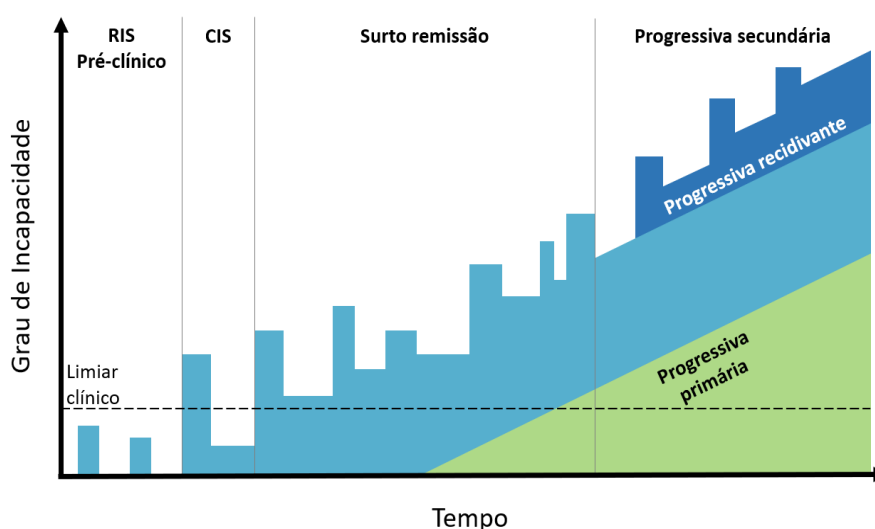
### 2.2. Fatores de Risco

Suportado pela evidência científica até à data, acredita-se que a EM apresenta uma causa multifatorial, integrada parcialmente por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais<sup>1</sup>, incluindo suscetibilidade poligénica, infeção pelo Vírus Epstein-Barr, tabagismo, défice de vitamina D, obesidade durante a adolescência, história clínica de mononucleose infecciosa e baixa exposição a radiação ultravioleta UV-B. Estão a decorrer estudos para determinar o papel da microbiota no sistema imune e compreender a relevância desta na patogénese da esclerose múltipla.<sup>6,8</sup>

Apesar dos esforços concretizados na identificação dos fatores genéticos e ambientais que aumentam o risco de desenvolver esclerose múltipla, os mecanismos de ação pelos quais estes operam permanecem ainda desconhecidos.<sup>8</sup>

### 3. Subtipos de Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla pode ser subdividida em 4 padrões distintos clinicamente: surto remissivo (EMSR), progressivo primário (EMPP), progressivo secundário (EMPS) e progressivo recidivante (EMPR)<sup>1</sup>, ilustrados na Figura 2. Esta classificação tem por base o critério McDonald 2017, mais atualizado até à data, *que avalia a disseminação das lesões no espaço e no tempo*.<sup>6</sup> Contudo, a complexidade da classificação dos diversos padrões da doença associada à ausência de manifestações clínicas, laboratoriais ou de imagens radiológicas distintas, traduz-se num difícil diagnóstico do fenótipo da doença.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Padrões clínicos de esclerose múltipla.

Acredita-se que a esclerose múltipla tem início antes de apresentar manifestações clinicamente evidentes de doença, e pode ser acidentalmente descoberta por ressonância magnética, designando-se de Síndrome Radiológica Isolada (RIS). De seguida, manifesta-se como Síndrome Clínica Isolada (CIS), seguido de uma fase de **surto remissão**, caracterizada por episódios de disfunção neurológica com períodos de remissão. A fase progressiva da doença envolve um gradual aumento de incapacidade, com diminuição (**EM progressiva secundária**) ou sobreposição do número de surtos (**EM progressiva recidivante**) ou e, usualmente, evolui do período surto remissivo, no entanto alguns pacientes podem ter este padrão desde o início da doença (**EM progressiva primária**).

Fonte: adaptado de <sup>11</sup>

Num momento prévio ao diagnóstico clínico da esclerose múltipla, o doente pode sofrer de um evento neurológico (surto) sugestivo da doença. Esta circunstância é definida como Síndrome Clínica Isolada (CIS) e estimada como a primeira manifestação da doença.<sup>9</sup>

O padrão mais comum da doença é a EMSR, caracterizado pelo aparecimento de surtos com disfunção clínica da doença, seguidos de períodos de remissão, com recuperação total ou parcial da incapacidade. Com o avançar dos anos, a frequência de recidivas tende a diminuir e o padrão da doença pode evoluir para EMPS, marcada por uma progressiva atrofia e neurodegeneração dos neurónios. A doença pode apresentar, desde o início, um curso clínico exclusivamente progressivo sem um historial clínico de surtos, designando-se este padrão como EMPP. O último padrão de esclerose múltipla, EMPR, apresenta também um curso clínico progressivo; no entanto, é sobreposto com períodos de surtos.<sup>7,9,10</sup>

## 4. Patogênese da Esclerose Múltipla

A ideia de que o sistema imune desempenha um papel central na esclerose múltipla é suportada pelo sucesso dos decorrentes ensaios clínicos realizados no âmbito do tratamento da doença, em que moléculas e células específicas do sistema imune foram o alvo terapêutico eleito. Estes dados obtidos destacam a importância quer do sistema imune adaptativo quer do sistema imune inato na patogênese e na progressão da doença. Desta forma, os linfócitos B e os linfócitos T, em conjunto com as células *natural killer* (NK), e células da microglia são os protagonistas na patogênese da esclerose múltipla<sup>11</sup> e condicionam um processo inflamatório decorrente da sua infiltração nas substâncias branca e cinzenta do SNC, traduzindo este a causa primária de dano na EM.<sup>12</sup>

### 4.1. Linfócitos T CD4<sup>+</sup>

Acredita-se que a perda da tolerância periférica dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, resultante de fatores intrínsecos e extrínsecos, pode culminar numa resposta desregulada destas células que adquirem um papel patogénico<sup>13</sup>, tendo presente que a tolerância periférica é o principal mecanismo que, já fora do tecido primário linfoide, elimina ou suprime os linfócitos auto reativos, com elevada afinidade para antígenos presentes no próprio organismo, que apresentam potencial para originar uma resposta imunológica.<sup>14</sup> Tal ideia vincula a hipótese “outside-in” a qual aponta a ativação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> auto reativos para a mielina, e consequente migração para o SNC (Figura 3A) como primeiro evento na patogênese da EM.<sup>11</sup>

Uma vez no SNC, os linfócitos T CD4<sup>+</sup> auto reativos, com especificidade para os antígenos da mielina, sofrem reativação local pelas células apresentadoras de antígenos, nomeadamente microglia, macrófagos e linfócitos B<sup>11,15</sup>, agora capazes de gerar a libertação de citocinas e outros mediadores, responsáveis pela disrupção da barreira hematoencefálica (BHE) e promoção da quimiotaxia, com recrutamento de mais células inflamatórias para o SNC.<sup>9</sup>

Aquando da ativação, por diferentes moléculas, os linfócitos T CD4<sup>+</sup> conseguem diferenciar-se em subtipos de células efectoras – Th1, Th2, Th17 e Treg – com capacidade de segregar citocinas específicas. As células Th1 produzem IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , citocinas que vão promover a inflamação através de distintos mecanismos, como a supressão da diferenciação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> em Th2. O IFN- $\gamma$  leva ao aumento da expressão das moléculas HLA (antígeno leucocitário humano) classe I e II e intensifica a atividade de apresentação de antígenos pelos macrófagos, astrócitos e microglia (células apresentadoras de antígenos), sustentando a perpetuação de um ambiente pró-inflamatório. As células Th2 segregam as citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-13, com potencial ação redutora da atividade inflamatória.

Já as células Th17 produzem um grande número de citocinas pró-inflamatórias, IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26, com especial destaque da IL-17 que desempenha um papel crucial na destruição da BHE, induzindo apoptose das células endoteliais por reações de stress oxidativo.<sup>9,11,12,15</sup>

#### **4.2. Linfócitos T CD8<sup>+</sup>**

Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> também apresentam um papel importante na patogénese e na progressão da EM. Estas células encontram-se maioritariamente nas placas corticais, de desmielinização, situadas na substância cinzenta do SNC e influenciam a progressão da doença negativa e positivamente. Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> auto reativos, com especificidade para a mielina, são capazes de reconhecer antígenos apresentadas por moléculas MHC (complexo principal de histocompatibilidade) I expressas nos neurónios, que apresentam uma maior exposição destas moléculas devido à atividade da doença (Figura 3B), ou nos oligodendrócitos e astrócitos por apresentação cruzada mediada por células dendríticas, levando à morte celular programada destas células num processo mediado pela libertação de granzimas B e/ou perforina, moléculas que tem um efeito citolítico nas células alvo.<sup>16</sup>

No entanto, alguns subtipos destes linfócitos T CD8<sup>+</sup> apresentam uma função regulatória na progressão da doença, capazes de suprimir a resposta imunitária e a atividade da doença. O mecanismo de ação consiste na supressão da proliferação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> através da secreção de perforina, uma citocina citotóxica para estas células.<sup>11,15</sup>

#### **4.3. Linfócitos T reguladores**

Existem subpopulações de linfócitos T responsáveis pela manutenção da resposta imunológica e controlo do desenvolvimento de autoimunidade. No contexto da EM foram identificados e aprofundados conhecimentos acerca de duas subpopulações destas células com função reguladora, os linfócitos Treg e os Tr1.

Os linfócitos Treg expressam diferentes proteínas na superfície celular, nomeadamente a Foxp3, que contribuem para a capacidade de supressão de proliferação de linfócitos T, numa resposta imunológica mediada por células. Relativamente ao mecanismo de atuação dos linfócitos Tr1, estes também vão inibir a proliferação celular destas células, porém através da libertação das citocinas IL-10, que têm uma ação anti-inflamatória.

Estudos recentes sugerem que na EM a falha desta regulação está associada à ineficácia dos linfócitos T reguladores e resistência à função supressora destes pelos linfócitos T efetores.<sup>11</sup>



#### 4.4. Células NK

As *Natural Killer* são células do sistema imune inato, que apresentam atividade pró-inflamatória e anti-inflamatória, mediante a secreção de citocinas IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-4, IL-10, respectivamente. Na autoimunidade, destacam-se dois subtipos de células NK, as CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>hi</sup>, com atividade citotóxica imediata (com baixa representatividade nos tecidos, uma vez que são predominantes no sangue periférico), e as CD56<sup>bright</sup>, que se encontram nos tecidos e secretam citocinas, adquirindo atividade citotóxica ao longo do tempo.

A evidência científica sugere que as NK CD56<sup>bright</sup> têm um papel regulador na patogênese da EM. O aumento quantitativo deste subtipo de células NK, resultante da instituição de terapêutica imunomoduladora e imunossupressora, permite estabelecer uma correlação entre a frequência destas células com a resposta terapêutica. Deste modo, um maior ou menor quantidade destas células com atividade funcional, está associada a fases de remissão ou surto na EM, respectivamente.<sup>11</sup>

#### 4.5. Linfócitos B

A presença de anticorpos policlonais no LCF, observável em 95% dos doentes, suporta a ideia de que a imunidade humoral também desempenha um papel relevante na patogênese da EM, protagonizada pelos linfócitos B. Estas células sofrem maturação e tornam-se auto reativas à mielina. De seguida, diferenciam-se em plasmócitos capazes de produzir anticorpos com atividade patogénica, que vão levar à desmielinização.<sup>11,13</sup> Associado a uma forma progressiva da doença, os linfócitos B podem atravessar a BHE e formar agregados foliculares nas meninges, perto das lesões corticais, onde proliferam, maturam e se diferenciam, contribuindo para o processo patogénico da EM (Figuras 3B e 3C).<sup>9</sup>

Alternativamente, os linfócitos B também podem atuar a partir de mecanismos independentes de anticorpos. Podem atuar como células apresentadoras de antígenos MHC II, influenciando a resposta dos linfócitos T (Figura 3A). São capazes de produzir citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$  e GM-CSF, e anti-inflamatórias, como IL-10 e IL-35. Na EM, existe uma maior atividade pró-inflamatória por parte destas células que vão promover a inflamação.<sup>11</sup>

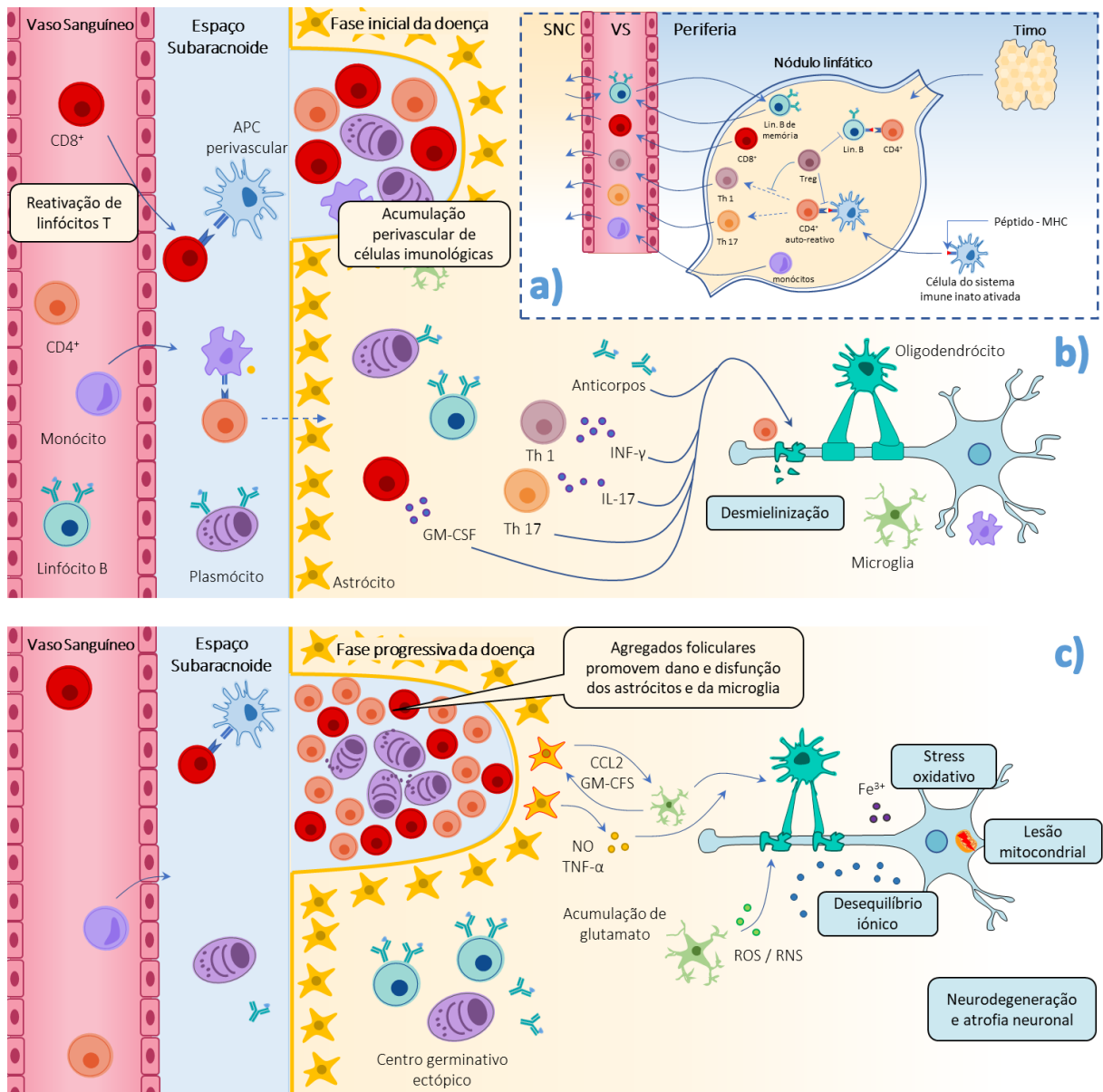
Também tem um papel patogénico que leva à disrupção da BHE a partir da metaloproteinase-9 (MMP-9) e o efeito citotóxico dos produtos secretados pela oligodendroglia.<sup>13</sup>

#### 4.6. Degeneração Neuronal associada à EM Progressiva

Ao passo que o padrão surto remissivo da doença envolve essencialmente a deslocação das células imunológicas da periferia para o SNC, no padrão progressivo sucede-se o desenvolvimento de um processo patológico compartimentado dentro do SNC, que vai provocar degeneração neuronal<sup>11</sup>, recentemente identificada como uma importante via patológica na EM progressiva, correlacionada com a progressão da doença e défice neurológico permanente.<sup>9</sup> Este processo patológico emprega dois mecanismos de progressão, um imuno-dependente, inicialmente protagonizado por células do sistema imune inato, nomeadamente microglia e astrócitos com intervenção de linfócitos B, e outro imuno-independente, com particular destaque para os processos de lesão mitocondrial, stress oxidativo e desregulação iónica, mecanismos independentes do sistema imune que culminam na neurodegeneração e atrofia neuronal.<sup>11</sup>

Como já foi referido anteriormente, os linfócitos B originam a inflamação das meninges e formam agregados foliculares e centros germinativos ectópicos, dentro do SNC, sendo proeminentes neste processo patológico. Contudo, não atuam isoladamente, e tanto a microglia como os astrócitos, células residentes do SNC, desempenham também uma via complementar na progressão da doença. A microglia é ativada por mediadores imunológicos e adota um fenótipo/comportamento inflamatório, secretando diversas moléculas, como citocinas pro-inflamatórias, intermediários reativos de oxigénio (ROI) e proteínas complementares, envolvidas na fagocitose, lesão oxidativa, apresentação de antigénios, estimulação de linfócitos T e metabolismo do ferro. Por outro lado, os astrócitos, usualmente envolvidos em processos de manutenção da função do SNC, como formação da BHE, manutenção das sinapses e neuro transmissão, vão ser convertidos, sobretudo pela microglia, numa subpopulação neurotóxica (AI), capazes de promover a doença a partir da secreção de moléculas neurotóxicas (NO e TNF- $\alpha$ ) e recrutamento de monócitos inflamatórios para o SNC.<sup>11,17</sup>

Desta forma, os mecanismos imuno-dependentes dirigidos pelas células imunológicas, referidas anteriormente, são substituídos, progressivamente, por mecanismos autossuficientes e imuno-independentes. Estes incluem processos de: lesão mitocondrial, consequência da acumulação de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio (ROS/RNS), resultantes de mutações de DNA mitocondrial e redução da atividade respiratória celular; stress oxidativo, provocado por moléculas de ferro que se libertam dos locais de desmielinização ativa; excitotoxicidade do glutamato, que causa um influxo excessivo de cálcio nos neurónios, culminando num desequilíbrio iónico (Figura 3C).<sup>11</sup>



**Figura 3.** Desregulação do sistema imunológico a) fora do SNC; e dentro do SNC b) na fase inicial da doença; c) e na fase progressiva da doença.

APC, célula apresentadora de antígeno; CCL2, quimiocina; GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos; NO, óxido nítrico; ROS, espécies reativas de oxigênio; RNS, espécies reativas de nitrogênio; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa;

Fonte: adaptado de <sup>2,11,61</sup>

## 5. Intervenção Terapêutica

As atuais intervenções terapêuticas na EM podem ser divididas em três categorias: gestão de recidivas agudas, alívio dos sintomas associados e redução da atividade patológica com recurso a fármacos modificadores da doença.<sup>5</sup>

### 5.1. Gestão de uma Recidiva Aguda

Na gestão de uma recidiva é importante diagnosticar a natureza do surto, que pode resultar da exacerbação de uma lesão previamente existente ou de uma nova lesão

desmielinizante. A ressonância magnética por contraste com gadolínio é uma ferramenta de apoio neste diagnóstico.

A gestão de uma recidiva inicia-se pela exclusão e tratamento de infeções concomitantes que hipoteticamente possam ser responsáveis pelas perturbações evidenciadas. Consoante a gravidade da recidiva, podem ser administrados corticosteroides via oral ou intravenosa (IV) para diminuir a duração do episódio, preferencialmente Metilprednisolona, ou em casos mais severos, associado à falha terapêutica do prévio tratamento com corticosteroides, ou de rápida evolução realizar uma transfusão de plasma.<sup>7,18</sup>

Os corticosteroides exibem propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, capazes de reduzir a atividade das células imunológicas, assim como dos mediadores por estas libertadas, diminuindo o estado de inflamação associado à recidiva aguda. A Metilprednisolona, corticosteroide de eleição, pode ser administrado por via oral seguindo uma posologia de 500 mg por dia durante 5 dias ou por via IV, se o paciente tiver uma recidiva severa, diabetes mellitus, historial clínico de depressão ou bipolaridade, ou falha do tratamento por via oral, com uma dose de 1 g/dia durante 3 dias.<sup>6,19</sup>

A transfusão de plasma é uma técnica terapêutica de purificação do sangue, auxiliada por uma máquina extracorpórea apta a filtrar anticorpos auto reativos, complexos imunológicos, citocinas e outros mediadores imunológicos, capaz de encurtar o processo inflamatório associado à recidiva aguda. Na esclerose múltipla, são recomendadas a realização de 3 a 7 transfusões.<sup>18</sup>

Para maximizar a recuperação, devem ser aconselhadas intervenções terapêuticas, como a fisioterapia.<sup>7</sup>

## **5.2. Terapêutica Sintomática**

O quadro sintomático da EM abrange um vasto leque de alterações fisiológicas, sensoriais e motoras, incluindo fadiga, comprometimento cognitivo, disfunção da bexiga, dor crónica e espasticidade, que podem afetar significativamente a capacidade dos doentes.

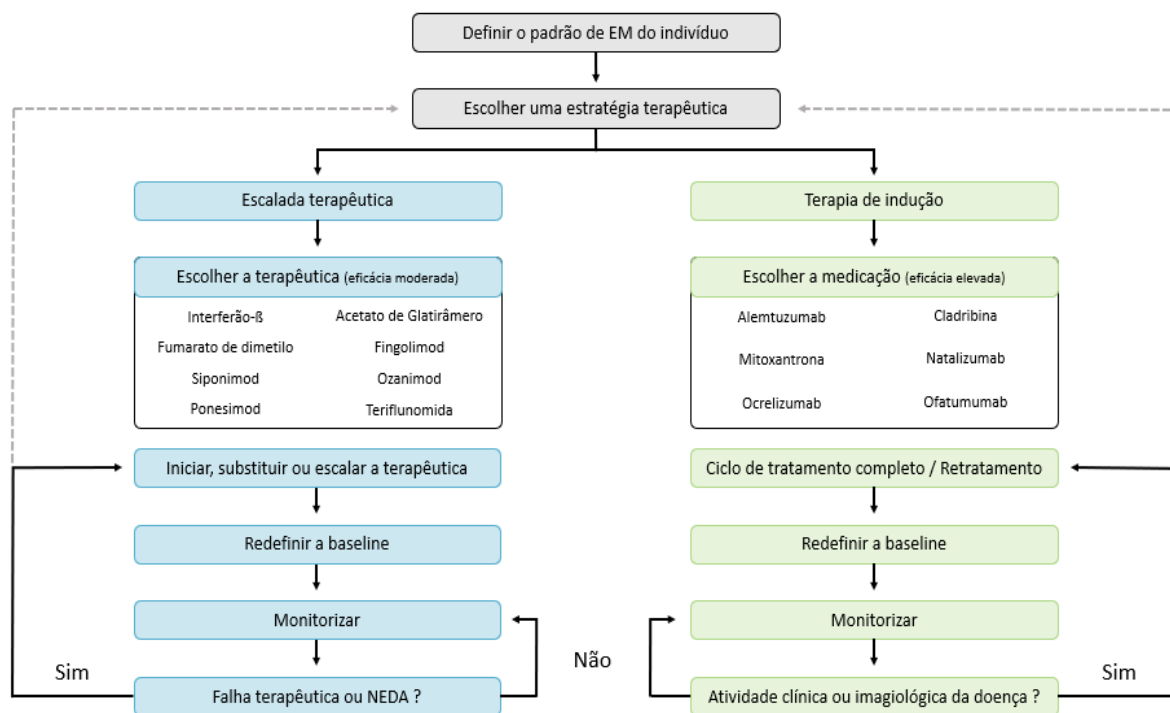
Nem todos os sintomas exibem uma terapêutica associada efetiva, sendo a prioridade oferecida a tratamentos que, para além de serem efetivos, melhorem a condição psicológica dos doentes.<sup>7</sup>

Atualmente, a abordagem à sintomatologia associada à EM é constituída por intervenções terapêuticas farmacológicas, incluindo dois fármacos específicos para a espasticidade e alteração da marcha associadas à esclerose múltipla (Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) + Canabidiol (CDB) e Fampridina, respetivamente), e não farmacológicas.<sup>6,20</sup>

### 5.3. Tratamento com Fármacos Modificadores da Doença

Nas duas últimas décadas, o número de novos fármacos modificadores da doença (FMD) aprovados pela EMA e pela FDA para o tratamento de EM aumentou exponencialmente<sup>7</sup>, apresentando novos fármacos no arsenal terapêutico, com diferentes mecanismos de ação e eficácias potencialmente mais elevadas.<sup>21</sup> Estes fármacos constituem o principal alicerce no tratamento da EM e apresentam maioritariamente três vias de administração: oral, injetável ou por infusão.<sup>22</sup>

A terapêutica é escolhida em função do mecanismo de ação, grau de eficácia e perfil de segurança dos FMD, seguindo duas estratégias terapêuticas, apresentadas na Figura 5. A escalada terapêutica é uma abordagem que prioriza a segurança, iniciando-se com uma terapêutica relativamente segura com menor eficácia, mudando para tratamentos com maior eficácia e riscos associados quando o paciente apresentar progressão da doença. A terapia de indução privilegia a eficácia, preferindo a utilização de fármacos com elevada eficácia para controlar rapidamente a EM. A vantagem desta, relativamente à primeira, é a possibilidade de indução de remissão da doença a longo prazo, numa altura em que esta está mais ativa. Deste modo, esta estratégia terapêutica é recomendada para pacientes com padrões mais agressivos de EM ou que apresentem sinal de mau prognóstico.<sup>21,22</sup> Um conceito recente no tratamento da EM é o NEDA, que foi proposto como objetivo terapêutico a atingir na prática clínica. Esta nova noção, incentivou a utilização precoce de tratamentos com elevada eficácia com o intuito de prevenir a progressão subclínica da doença e incapacidade associada à doença a longo prazo. Neste contexto, o NEDA ou “nenhuma evidência na atividade da doença”, descreve uma condição onde o doente não experiencia surtos ou progressão da incapacidade (NEDA 1 e 2, respetivamente), não apresenta novas lesões (NEDA 3), atrofia cerebral (NEDA 4) ou biomarcadores do LCR como neurofilamentos (NEDA 5) na RM.<sup>23</sup> A interrupção do tratamento ou substituição do FMD devem ser considerados quando os pacientes evidenciam falência terapêutica, exibem efeitos adversos insuportáveis, apresentam fraca adesão à terapêutica ou possam usufruir de uma opção terapêutica mais apropriada ou vantajosa.<sup>22</sup>

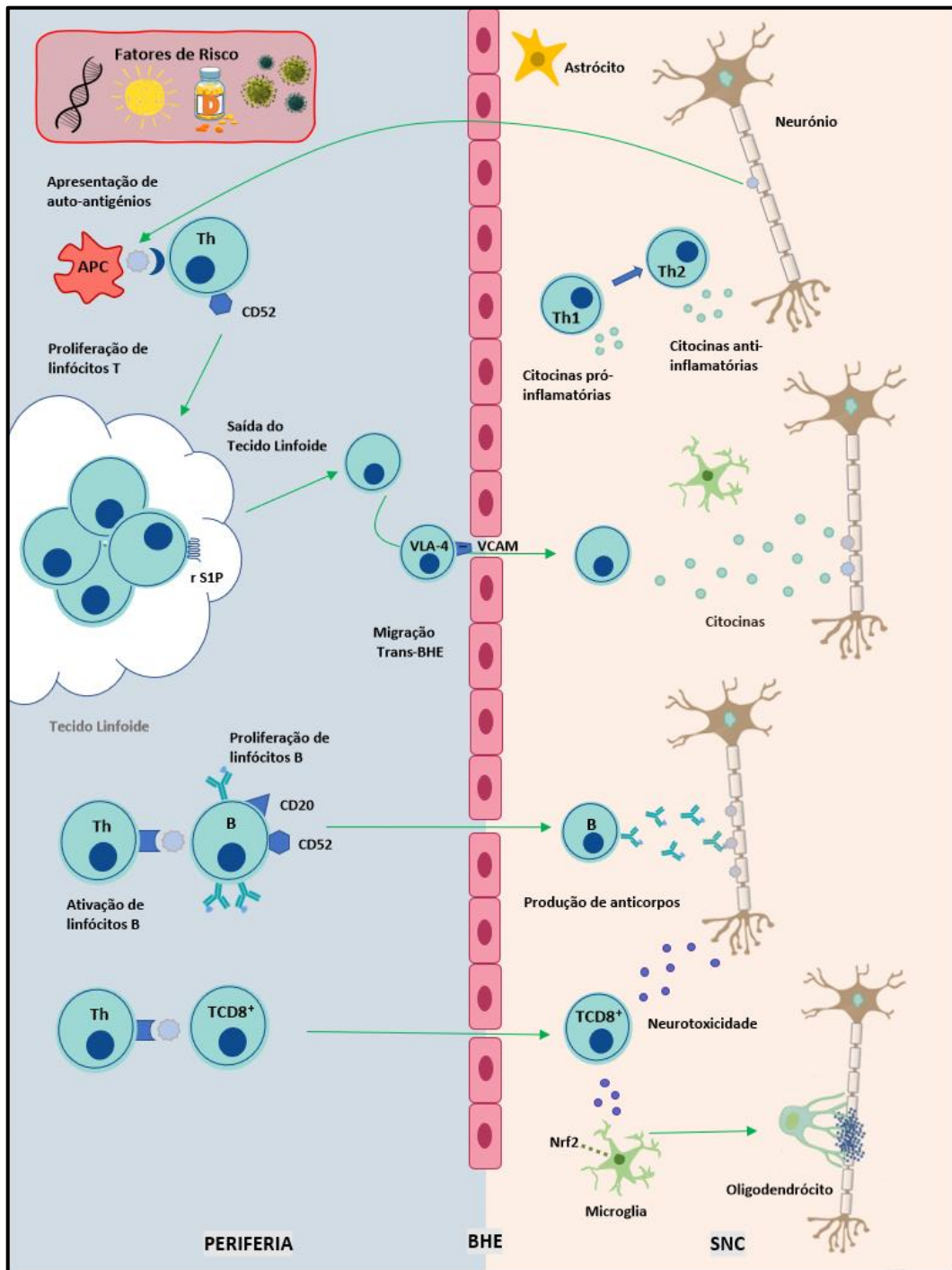


**Figura 4.** Algoritmo de tratamento para implementar uma estratégia “treat-2-target”, tratar até obter o resultado esperado, na gestão de fármacos modificadores da doença em doentes com esclerose múltipla. Fonte: adaptado de <sup>23</sup>

## 6. Fármacos Modificadores da Doença

Os FMD alteram o curso da doença através de mecanismos de supressão ou modulação da imunidade. Exercem atividade anti-inflamatória, reduzindo o número de recidivas anuais, lesões observáveis por ressonância magnética e estabilizando, atrasando ou, em alguns casos melhorando, a incapacidade.<sup>5</sup>

Atualmente, o arsenal terapêutico é constituído por: Imunomoduladores, como Interferão-β, Acetato de Glatirâmero, Fumarato de Dimetilo e Teriflunomida (inibidor da dihidroorotato desidrogenada); Imunossuppressores, como Fingolimod, Siponimod, Ozanimod e Ponesimod (inibidores da esfingosina I fosfato), Natalizumab, Rituximab, Ocrelizumab e Ofatumumab (anticorpos monoclonais); e Terapêuticas de reconstituição imunológica, como Alemtuzumab (anticorpo monoclonal), Cladribina e Mitoxantrona.<sup>23</sup>



**Figura 5.** Alvos terapêuticos na esclerose múltipla.

- Inibição da apresentação de auto-antígenos (Acetato de Glatirâmero);
- Inibição da proliferação de linfócitos T pelo bloqueio da CD52 (Alemtuzumab);
- Retenção de linfócitos nos nódulos linfoides pela modulação do recetor SIP (Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod);
- Inibição da migração de linfócitos pela BHE, resultante do bloqueio da VLA-4 (Natalizumab);
- Inibição da ativação, proliferação e produção de anticorpos pelos linfócitos B, através do bloqueio da CD52 (Alemtuzumab) e bloqueio da CD20 (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab);
- Regulação da libertação de citocinas pró- e anti-inflamatórias (Interferão- $\beta$ );
- Ativação do Nrf2 na microglia, com redução do stress oxidativo e aumento da cito-proteção (Fumarato de Dimetilo);
- Depleção de linfócitos T e B, através da inibição da dihidroorotato desidrogenase (Teriflunomida) ou por citotoxicidade (Mitoxantrona e Cladribina).

Fonte: elaborado por mim

## **6.1. Natalizumab (infusão)**

O Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do recetor da integrina  $\alpha 4\beta 1$ , autorizado para o tratamento de EMSR ativa ou com rápida progressão.<sup>24</sup>

### **6.1.1. Mecanismo de ação**

Este anticorpo monoclonal liga-se à subunidade  $\alpha 4$  da integrina  $\alpha 4\beta 1$ , um constituinte do antígeno de apresentação tardia 4 (VLA-4), expressa na superfície de todos os linfócitos, exceto neutrófilos. A inibição da interação do antígeno VLA-4 com os recetores moleculares endoteliais de adesão (VCAM-1), impede a migração de linfócitos do sangue periférico para o SNC, através da BHE.<sup>25,26</sup>

### **6.1.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

O Natalizumab é altamente eficaz no tratamento de pacientes com EMSR, com elevada redução de surtos e diminuição da progressão da doença. Estes resultados foram evidenciados em dois ensaios clínicos de fase III, com controlo placebo (AFFIRM) e comparado com Interferão- $\beta$  (SENTINEL).<sup>27,28</sup>

Esta terapêutica é relativamente bem tolerada, no entanto, está associada a diversos efeitos adversos preocupantes, com especial destaque para um risco acrescido de LMP (doença oportunista infecciosa e desmielinizante provocada pelo JVC). A presença de anticorpos anti JVC, a prévia exposição a uma terapêutica imunossupressora e a exposição prolongada ao Natalizumab, particularmente após 2 anos de tratamento, são os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de LMP. Deste modo, o Natalizumab é recomendado apenas para pacientes JVC seronegativos e deve ser substituído por outro FMD após 2 anos de tratamento. Verificou-se a produção de anticorpos neutralizantes, numa pequena percentagem dos doentes, resultando num aumento de efeitos adversos associados à infusão e diminuição da eficácia do tratamento. A suspensão do Natalizumab pode desencadear um efeito *rebound*, com atividade clínica e radiológica acentuada.<sup>5,24,26</sup> O Natalizumab apresentou um risco de anormalidades hematológicas em recém-nascidos, quando administrado no terceiro trimestre de gravidez, pelo que a sua administração deve avaliar a relação benefício-risco para a mãe e para o bebé.<sup>29</sup>



## **6.2. Alemtuzumab (infusão)**

O Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD52 humanizado aprovado para o tratamento de EMSR ativa ou em rápida evolução.<sup>30</sup>

### **6.2.1. Mecanismo de ação**

A evidência atual sugere que este anticorpo monoclonal tem afinidade para o antigénio CD52, presente nos linfócitos T (CD3<sup>+</sup> e CD4<sup>+</sup>), B (CD19<sup>+</sup>) e monócitos. Deste modo, vai provocar a depleção destas células imunológicas, via citotoxicidade dependente do complemento e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo. A repopulação dos linfócitos T exibe uma maior percentagem de linfócitos Treg, que vão restringir a ação dos linfócitos T autorreativos. Assim, promove-se um efeito anti-inflamatório prolongado, diminuindo o potencial de recidivas e progressão da doença a longo prazo.<sup>31</sup>

### **6.2.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

A eficácia e a segurança do Alemtuzumab no tratamento de esclerose múltipla surto remissão está devidamente documentada, tendo por base dois ensaios clínicos de fase III (CARE-MS1 e CARE-MS2) e um de fase II (CAMMS223).

Nos três estudos mencionados, a eficácia do Alemtuzumab foi avaliada e comparada ao Interferão  $\beta$ -1a. O número de novas lesões e medida do nível de atrofia cerebral por RM foram os principais resultados avaliados. Nesta comparação o Alemtuzumab apresentou uma eficácia consideravelmente superior ao Interferão  $\beta$ -1a. Os resultados obtidos permitiram constatar níveis de reparação neurológica, nos pacientes tratados com Alemtuzumab.

O Alemtuzumab apresenta um perfil de segurança complexo. No início da sua comercialização, foram reportadas inúmeras reações adversas autolimitadas associadas à infusão do FMD, que rapidamente foram ultrapassadas com a introdução uma pré-medicação, com Metilprednisolona. Alguns pacientes podem sofrer de uma infeção oportunista, dada o estado de linfocitopenia imediatamente após a infusão com Alemtuzumab, prolongando-se até 1 mês após esta administração. As infeções mais comuns são as infeções do trato respiratório e urinário moderadas, no entanto, algumas infeções herpéticas e, em casos mais escassos, infeções por *Listeria meningites* também foram descritas nos ensaios clínicos. Não foi reportado nenhum caso de LMP. A autoimunidade secundária é o efeito adverso mais comum e preocupante no tratamento da EM com este fármaco, e pode surgir até 5 anos após o tratamento. Cerca de 1/3 dos pacientes tratados com Alemtuzumab desenvolve doença de Graves, uma doença autoimune da tiroide, por isso atualmente é recomendado uma

monitorização da atividade da tiroide durante 4 anos após a última infusão. Foram relatados vários casos de trombocitopenia imune e doença renal autoimune, e alguns casos isolados de citopenias, vitiligo, alopecia e pneumonia autoimunes. O Alemtuzumab não deve ser administrado durante a gravidez. As características do medicamento sugerem que é seguro engravidar 4 meses após a última infusão e que este se mantém efetivo durante o período inicial de gestação, sendo uma opção particularmente atrativa para mulheres que pretendam engravidar. No entanto, numa gravidez após tratamento com este FMD, deve ser realizado uma constante monitorização para doenças da tiroide neonatais. Atualmente, o aleitamento materno é desaconselhado durante e até após 4 meses do tratamento.

O candidato ideal para o tratamento com este anticorpo monoclonal, deve ser um paciente com EMSR ativa, consciente do elevado risco associado e capaz de cumprir o programa de monitorização a longo prazo. É também uma opção vantajosa para mulheres que pretendam engravidar e apresentem uma forma ativa da doença. No entanto, é desaconselhado em pacientes com rápida progressão da doença que não apresentem uma distinção clara do padrão surto remissivo.<sup>30,31</sup>

### **6.3. Ocrelizumab (infusão)**

O Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 humanizado do tipo I aprovado, pela EMA em janeiro de 2018, para o tratamento de EMSR e EMPP.<sup>32</sup>

#### **6.3.1. Mecanismo de ação**

Este fármaco reduz quantitativamente as subpopulações de linfócitos B que expressam o antígeno CD20, pré-linfócitos B, linfócitos B imaturos, linfócitos B maduros e linfócitos B de memória, por via de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo e citotoxicidade dependente de complemento.

Deste modo, o Ocrelizumab restringe a apresentação de antígenos, a ativação de linfócitos T autorreativos, a produção de citocinas inflamatórias e o recrutamento de linfócitos T para o SNC, mediados pelos linfócitos B.<sup>32</sup>

#### **6.3.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Diversos estudos internacionais de fase II e fase III avaliaram a eficácia e segurança deste fármaco versus placebo e interferão  $\beta$ -1, no tratamento dos padrões surto remissivo e progressivo primário de esclerose múltipla.

O Ocrelizumab demonstrou uma elevada eficácia na EMSR, reduzindo significativamente o número de surtos anuais e o agravamento da incapacidade, e na EMPP restringindo a progressão da doença e a atrofia cerebral.

Os dados referentes à segurança da utilização deste fármaco foram considerados satisfatórios. As reações adversas relacionadas com a infusão foram os efeitos adversos mais comuns observados nos estudos, sendo erupção cutânea, prurido, irritação da garganta, febre e dores de cabeça os mais frequentes. Também se verificou um ligeiro aumento da percentagem de infeções e neoplasias em pacientes tratados com Ocrelizumab, em comparação com os tratados com Placebo e Interferão  $\beta$ -1. Relativamente à gravidez não existem dados para além dos obtidos em estudos feitos em animais. Estes não indicam efeitos teratogénicos, no entanto evidenciam uma depleção do número de linfócitos B no útero, toxicidade reprodutiva no desenvolvimento do feto e excreção no leite.

Assim, este anticorpo monoclonal é contraindicado em doentes com neoplasias malignas ativas. Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar contraceção durante o tratamento e até 12 meses após a última infusão e é aconselhado a interrupção do aleitamento materno. A vacinação com vacinas vivas atenuadas não é recomendada durante o tratamento ou até que os níveis normais de linfócitos B sejam atingidos.<sup>32</sup>

#### **6.4. Rituximab (infusão)**

O Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 quimérico utilizado como off-label no tratamento de EM.<sup>33</sup>

##### **6.4.1. Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação deste fármaco é semelhante ao Ocrelizumab.

##### **6.4.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Ao longo dos últimos anos, foram executados diversos estudos de fase II e III controlados com placebo para avaliar a resposta do Rituximab em pacientes com EMSR ativa e EMPP. Foram também conduzidos alguns estudos observacionais para comparar a eficácia e segurança do Rituximab relativamente a outros FMD, com especial destaque para uma comparação clínica entre o Rituximab e o Fingolimod, como estratégia de substituição para pacientes que descontinuaram a terapêutica com Natalizumab, devido a seropositividade para JCV.

A eficácia do Rituximab foi avaliada em diversos parâmetros, incluindo número recidivas anuais, o aparecimento de novas lesões T2 e lesões com gadolínio e diminuição do volume

cerebral. Os pacientes tratados com este fármaco apresentaram melhores resultados clínicos do que aqueles tratados com placebo, fumarato de dimetilo e interferão  $\beta$ .

O Rituximab apresenta um perfil de segurança favorável, sustentado pelo seu uso a longo prazo. As reações adversas associadas à infusão foram os efeitos adversos mais comuns observados, incluindo febre, arrepios e erupção cutânea. O tratamento com este fármaco está, de um modo geral, associado a um risco acrescido de infecções, incluindo reativações de tuberculose, hepatites e HIV. Conseqüentemente, todos os pacientes devem ser rastreados para infecções latentes, especialmente em áreas ou populações endêmicas, antes de iniciar terapêutica. Com menor frequência, foram também reportadas infecções por citomegalovírus, vírus herpes simplex, vírus da varicela-zóster e vírus west nile e casos de LMP, no entanto, este último apresenta uma incidência muito reduzida. Relativamente à vacinação, dados de oncologia e reumatologia, indicam que esta pode ser inefetiva quando em concomitância com o tratamento. É recomendado aos pacientes ponderados para este tratamento, a vacinação contra hepatite B, pneumococos e toxina tetânica a cada 10 anos e contra o vírus influenza anualmente. Este plano de vacinação deve ser administrado até 6 semanas antes do início do tratamento. O uso de Rituximab não é recomendado em mulheres grávidas, porém pode ser utilizado se o benefício for superior ao risco.<sup>33</sup>

### **6.5. Ofatumumab (injetável)**

O Ofatumumab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 totalmente humano, aprovado para o tratamento de formas recidivantes de EM, incluindo CIS, EMSR, e recentemente EMPS ativa.<sup>34</sup>

#### **6.5.1. Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação é semelhante ao Ocrelizumab.

#### **6.5.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Dois ensaios clínicos de fase III (ASCLEPIUS I e II) compararam a eficácia e segurança do Ofatumumab à Teriflunomida no tratamento de formas recidivantes de EM.

A redução do número de recidivas anuais, o aparecimento de novas lesões T2 e lesões com gadolínio e a perda percentual de volume cerebral ao longo de um ano foram os parâmetros utilizados para avaliar a eficácia terapêutica destes fármacos. Comparativamente à Teriflunomida, o Ofatumumab demonstrou uma eficácia superior.<sup>34</sup>

O Ofatumumab apresentou um perfil de segurança equivalente ao Ocrelizumab<sup>5</sup>. Durante o estudo foram observados principalmente reações adversas associadas à injeção e alguns

casos de infecções moderadas, nomeadamente nasofaringite e infecções do trato respiratório e urinário. Não foram reportados casos de infecções oportunistas ou LMP.<sup>34</sup>

### **6.6. Mitoxantrona (infusão)**

A Mitoxantrona é um agente citotóxico aprovado para o tratamento de EMSR, EMPR e EMPS altamente ativas, associadas a uma rápida evolução de incapacidade.<sup>35</sup>

#### **6.6.1. Mecanismo de ação**

A Mitoxantrona é um potente inibidor da enzima topoisomerase tipo II. Articulado à sua capacidade de intercalar o ADN, este agente citotóxico inibe a síntese e reparação do ADN de células do sistema imune, provocando uma resposta imunossupressora.<sup>36</sup> Deste modo, a Mitoxantrona vai inibir a ativação de linfócitos T, impedir a proliferação de linfócitos T e B e diminuir a produção de anticorpos.<sup>37</sup>

#### **6.6.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Foi conduzido um ensaio clínico de fase III (MIMS) controlado com placebo, com o objetivo de compreender o efeito terapêutico da Mitoxantrona no tratamento da EMPR e EMPS. A Mitoxantrona demonstrou uma elevada capacidade na redução do número de recidivas anuais e progressão de incapacidade.

Este tratamento demonstrou estar associado a diversas reações adversas, nomeadamente supressão da medula óssea, infecções do trato urinário, náuseas e amenorreia nas mulheres. No entanto, ocorrências de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca congestiva, associados a toxicidade cardíaca, e leucemia nos pacientes tratados com este FMD foram os eventos adversos mais preocupantes observados.<sup>38</sup> A Mitoxantrona é um fármaco com potencial teratogénico. Deste modo, não deve ser administrado a mulheres grávidas.<sup>29</sup>

### **6.7. Interferão-β (injetável)**

Atualmente, são comercializados 3 tipos de interferão β: Interferão β-Ia para o tratamento de pacientes com CIS e EMSR; Interferão β-Ib no tratamento de CIS, EMSR e EMPR; e Peginterferão βI-a, apenas indicada para o tratamento da forma remissiva de EM.<sup>39</sup>

#### **6.7.1. Mecanismo de ação**

A ação imunomoduladora do Interferão-β na EM pode ser explicada por diferentes mecanismos de ação, ainda que não totalmente compreendidos, incluindo a inibição da

ativação de linfócitos T, redução da migração de linfócitos pela BHE, regulação da produção de citocinas pro e anti-inflamatórias e neuroprotecção.<sup>40</sup>

### **6.7.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

O Interferão- $\beta$  é moderadamente eficaz no tratamento de EM. Este efeito benéfico é suportado por múltiplos ensaios clínicos controlados com placebo e pela extensa utilização desta terapêutica no tratamento de diversos padrões de EM.

Os produtos que contêm Interferão- $\beta$  são normalmente bem tolerados. Reações no local da injeção, febre, arrepios, dores de cabeça e mialgias são as reações adversas mais comuns sentidas pelos utentes que seguem esta terapêutica. Estes sintomas podem ser atenuados com a toma de um anti-inflamatório oral, ibuprofeno ou paracetamol, num momento prévio à injeção do Interferão- $\beta$ . Outros efeitos adversos, como linfocitopenia e elevação de transaminases hepáticas, com risco de desenvolver insuficiência hepática, fazem parte do perfil de segurança deste medicamento, pelo que é recomendada uma monitorização frequente dos níveis imunológicos e da função hepática. Foram também reportados casos de disfunções da tiroide, sendo aconselhado a avaliação da função da tiroide previamente ao início do tratamento e periodicamente durante o mesmo.<sup>39,41</sup> A administração desta terapêutica em mulheres grávidas, não apresenta risco de malformações congénitas ou aborto espontâneo para o feto. A prossecução desta terapêutica durante a gravidez deve ser avaliada individualmente, com base no benefício e no risco associado.<sup>29</sup>

### **6.8. Acetato de Glatirâmero (injetável)**

O Acetato de Glatirâmero é um copolímero sintético composto por aminoácidos, delineado para sintetizar a proteína básica da mielina (MBP), indicado para o tratamento de EMSR.<sup>42</sup>

#### **6.8.1. Mecanismo de ação**

O Acetato de Glatirâmero liga-se às moléculas MHC-II na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC), competindo com a mielina por estes recetores e inibindo a ativação e proliferação de linfócitos T autorreativos. Outro mecanismo induzido por este fármaco é a alteração fenotípica da população de linfócitos Th1 para Th2. Estes linfócitos Th2 atravessam a BHE e reconhecem a mielina, secretando citocina anti-inflamatórias, inibindo os linfócitos Th1, por um processo designado por *bystander supression*.<sup>42</sup>

### **6.8.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

A eficácia e segurança do Acetato de Glatirâmero foi fundamentalmente avaliada num ensaio clínico de fase III, onde demonstrou eficácia moderada no tratamento de EMSR. Em dois estudos de fase III (REGARD e BEYOND) foi a eficácia deste fármaco foi comparada com o Interferão- $\beta$ , e os resultados não demonstraram diferenças na redução de relapsos anuais ou diminuição da incapacidade, apresentando assim uma eficácia similar.<sup>43</sup>

Este copolímero apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade. As reações adversas mais comuns nesta terapêutica, são reações no local da injeção, como prurido e eritema e algumas reações sistémicas autolimitantes, como vermelhidão, falta de ar, palpitações e ansiedade. Não foram reportadas complicações severas.<sup>44</sup> Um estudo de farmacovigilância a longo prazo da utilização deste fármaco durante a gravidez não apresentou maior risco de malformações congénitas ou complicações neonatais. Na prática, a terapêutica com Acetato de Glatirâmero não precisa de ser descontinuada durante a gravidez, se isso representar um risco para a mãe.<sup>29</sup>

### **6.9. Cladribina (oral)**

A Cladribina é um análogo nucleósido da desoxiadenosina aprovado, em 2017, para o tratamento de EMSR com elevada atividade.<sup>45</sup>

#### **6.9.1. Mecanismo de ação**

A ação terapêutica deste pró-fármaco consiste na depleção de linfócitos T ( $CD4^+$  e  $CD8^+$ ) e B autorreativos, por um mecanismo de imunossupressão seletivo. A fosforilação intracelular na sua forma ativa de trifosfato (2-CdATP), ocorre principalmente nos linfócitos, devido aos seus altos níveis de desoxicitidina cinase (DCK) e baixos níveis de 5'-nucleotidase (5'-NTase). A acumulação de 2-CdATP, vai induzir a apoptose celular destas células por ações diretas e indiretas na síntese de ADN e na função mitocondrial.<sup>46</sup>

#### **6.9.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Foram realizados três ensaios clínicos para avaliar a eficácia da Cladribina via parenteral, um medicamento extensamente utilizado em diversas patologias hematológicas, no tratamento das formas remissivas e progressivas da EM. Os resultados promissores destes estudos, encorajaram o desenvolvimento de uma forma farmacêutica oral, comprimidos de Cladribina.

No principal estudo de fase III com controlo placebo (CLARITY), a Cladribina via oral foi avaliada no tratamento de EMSR. Foram avaliados os seguintes parâmetros: redução de recidivas anuais, redução de lesões T2 e lesões com gadolínio, NEDA, alteração percentual

anual de volume cerebral. Comparado com placebo, a Cladribina apresentava resultados favoráveis.<sup>46,47</sup>

Atualmente, a Cladribina apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade bem estabelecido, consistente com os resultados dos ensaios clínicos realizados. Em 2011, a EMA não aprovou este fármaco, devido ao elevado número de neoplasias observadas no único ensaio clínico submetido. Após a realização de outros estudos de fase III, foi possível contatar que não existe um risco de neoplasias associado à Cladribina. A reação adversa mais comum e expectável é a linfocitopenia, dado o mecanismo imunossupressor do fármaco, no entanto, não foi relatado nenhum caso severo. O herpes zóster foi a infeção mais frequente em pacientes tratados com este medicamento. Durante o estudo, foram reportadas 6 mortes, no entanto, nenhuma apresentava uma correlação direta com o tratamento com Cladribina. Também alguns casos de gravidez foram reportados aquando da realização destes estudos, e pelo que foi possível apurar, resultaram no nascimento de recém-nascidos saudáveis, com a exceção de um caso de aborto espontâneo.

Esta terapêutica pode ser instituída em pacientes sem tratamento prévio ou que apresentem um controlo ineficaz da doença com um FMD ou baixa tolerabilidade aos FMD existentes. A posologia e eficácia deste fármaco tornam-no uma opção atrativa para mulheres que pretendam engravidar. A administração de vacinas vivas ou atenuadas é contraindicada em concomitância com esta terapêutica.<sup>46</sup>

## **6.10. Fingolimod (oral)**

O Fingolimod foi o primeiro fármaco oral aprovado pela EMA, em 2010, para o tratamento de EMSR. É um modulador dos recetores da Esfingosina 1-Fosfato não seletivo e tipicamente utilizado como terapia de escalação.<sup>26</sup>

### **6.10.1. Mecanismos de ação**

Os recetores da Esfingosina 1-Fosfato (S1P) estão expressos em vários tecidos, incluindo células do sistema imunológico, cardiovascular e sistema nervoso central.<sup>48</sup> No sistema imunológico, os recetores S1P tipo 1 expressos nos linfócitos T vão ser degradados pela ação modulatória do fármaco. Esta ação incapacita os linfócitos T autorreativos de atravessar órgãos linfáticos secundários, internalizando-os nos nódulos linfáticos, reduzindo assim a circulação periférica e o influxo destas células para o SNC.<sup>45</sup>



### **6.10.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Antes de ser aprovado para o tratamento de EMSR, a eficácia e segurança do Fingolimod foram testadas em diversos estudos de fase II e fase III.

A eficácia do Fingolimod foi avaliada, fundamentalmente em dois ensaios clínicos (FREEDOMS e FREEDOMS II), numa comparação direta com placebo e posteriormente um estudo (TRANSFORMS) que avaliava a substituição do Interferão  $\beta$ -1a pelo novo fármaco. Em todos os parâmetros avaliados, o Fingolimod demonstrou ter uma maior eficácia. Foi também conduzido um estudo de fase III para avaliar a resposta deste fármaco em pacientes com EMPP, após os dados evidenciarem um efeito neuro protetivo, no entanto mostrou-se ineficaz.<sup>45</sup>

O Fingolimod apresenta um perfil de segurança relativamente bem tolerado. A bradicardia e o bloqueio auriculoventricular, associados à administração da primeira dose do fármaco, constituem um dos efeitos adversos mais preocupantes deste medicamento. Outros efeitos adversos, como linfocitopenia, níveis aumentados de transaminases hepáticas, infeções graves pelo vírus varicela-zóster e edema macular reportados com uma incidência nos pacientes tratados com este fármaco comparativamente a pacientes tratados com placebo. Também foram reportados casos de LMP.

Devido à severidade de alguns efeitos adversos observados é necessário efetuar uma seleção criteriosa dos pacientes para iniciar o tratamento. Devem ser realizados exames oftálmicos e vacinação a indivíduos seronegativos para o vírus varicela-zóster. Pacientes com antecedentes cardiovasculares ou que estão medicados não devem realizar este tratamento. Após a primeira administração do fármaco e a fim de evitar uma reação adversa severa, que pode colocar em risco a vida do doente, é essencial monitorizar o paciente por um período de 6 horas com eletrocardiograma.<sup>48</sup>

### **6.11. Siponimod (oral)**

O Siponimod é um modulador dos recetores da SIP seletivo para os recetores tipo I e tipo 5, autorizado no tratamento das formas recidivantes de EM, incluindo CIS, EMSR e EMPS.<sup>49</sup>

#### **6.11.1. Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação é semelhante ao Fingolimod.

#### **6.11.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

Foram realizados dois ensaios clínicos de fase II (BOLD e BOLD extended) e um terceiro de fase III (EXPANDED), ambos controlados com placebo, para avaliar a eficácia e segurança do Siponimod no tratamento de pacientes com EMSR e EMSP, respetivamente.

A eficácia do Siponimod no tratamento das formas remissivas de EM foi comprovada nos ensaios clínicos de fase II, que pretendiam avaliar a melhor relação de dose-eficácia. O Siponimod também apresentou, com base no ensaio clínico de fase III, uma eficácia superior ao placebo na redução do risco de progressão de incapacidade em pacientes com EMSP.<sup>50</sup>

Foi realizada uma extensão destes estudos, até 2 anos, para avaliar a segurança e tolerabilidade do Siponimod no tratamento de EMSR. Os efeitos adversos mais comuns foram nasofaringite, dores de cabeça, linfocitopenia, infeções do trato respiratório superior, níveis elevados de enzimas hepáticas, faringite e insónia. Não foram relatados casos de edema macular, infeções oportunistas severas, nem casos de LMP.<sup>51,52</sup>

## **6.12. Ozanimod (oral)**

O Ozanimod é um modulador dos recetores da SIP seletivo para recetores tipo I e tipo 5, aprovado para o tratamento das formas recidivantes de EM, incluindo CIS, EMSR e EMPS ativa.<sup>53</sup>

### **6.12.1. Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação é semelhante ao Fingolimod.

### **6.12.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

O Ozanimod apresentou uma eficácia clínica superior ao Interferão  $\beta$ -1a em dois ensaios clínicos de fase III (RADIANCE e SUNBEAM), no tratamento de formas recidivantes de EM.

O Ozanimod foi bem tolerado nos estudos realizados. As reações adversas mais frequentes nos pacientes tratados Ozanimod, comparado com o grupo controlo (Interferão  $\beta$ -1a), foram infeções do trato respiratório e urinário, elevação dos níveis de enzimas hepáticas, hipotensão ortostática, hipertensão e dores nas costas. Não foram reportadas reações adversas de origem cardíaca significativas, como bradicardia e bloqueio auriculoventricular, nem infeções oportunistas severas.<sup>53</sup> Não existe evidência de ação teratogénica ou riscos associados ao fármaco no período de gestação.<sup>29</sup>

## **6.13. Ponesimod (oral)**

O Ponesimod é um modulador dos recetores da SIP altamente seletivo do recetor tipo I, aprovado para o tratamento das formas recidivantes de EM.<sup>54</sup>

### **6.13.1. Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação é semelhante ao Fingolimod.

### **6.13.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

A eficácia, segurança e tolerabilidade do Ponesimod foi comparada à Teriflunomida, no tratamento de pacientes com padrões recidivantes de EM num ensaio clínico de fase III (OPTIMUM). Comparativamente à Teriflunomida, o Ponesimod demonstrou maior eficácia nos diversos parâmetros avaliados: número de recidivas anuais, atividade imagiológica, fadiga, percentagem de volume cerebral, NEDA-3 e NEDA-4.

Este fármaco apresentou um perfil de segurança semelhante a outros modeladores dos recetores de Esfingosina-1-Fosfato. No entanto, o Ponesimod apresentou alguns efeitos adversos com especial interesse, nomeadamente, valores de enzimas hepáticas alterados, hipertensão, alteração da frequência cardíaca, dispneia, infeções com vírus herpes, tonturas, edemas maculares e neoplasias da pele.<sup>54</sup> O Ponesimod apresentou efeitos teratogénicos em animais, pelo que é recomendado que mulheres capazes de engravidar utilizem um método contraceptivo eficaz.<sup>55</sup>

### **6.14. Fumarato de Dimetilo (oral)**

O Fumarato de dimetilo é um ativador do fator nuclear eritroide 2 (Nrf2) conhecido pelas suas propriedades terapêuticas no tratamento de psoríase. Em 2013, uma nova formulação deste fármaco foi aprovada para o tratamento de EMSR.<sup>25</sup>

#### **6.14.1. Mecanismo de ação**

O Fumarato de dimetilo tem um efeito pleiotrópico nos neurónios, nas células imunológicas e microglia. A capacidade de alterar a expressão fenotípica de células imunológicas, resultado da ativação da via de transcrição pelo fator Nrf2, confere a este fármaco uma ação imunomoduladora, associado a propriedades neuro-protetoras e anti-oxidativas.<sup>45</sup>

#### **6.14.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

A eficácia do Fumarato de dimetilo foi avaliada fundamentalmente em dois ensaios clínicos de fase III, o primeiro com controlo placebo (DEFINE) e o segundo com Acetato de Glatirâmico como referência (CONFIRM), no tratamento de pacientes com EMSR. Este fármaco demonstrou uma eficácia superior ao placebo e semelhante à do Acetato de Glatirâmico, nos parâmetros avaliados.

O Fumarato de dimetilo apresenta um bom perfil de segurança. A vermelhidão e os sintomas gastrointestinais são os efeitos adversos mais comuns neste tratamento. Foram observados diversos casos de linfocitopenia moderada. Foram reportados três casos de LMP,

em pacientes com linfocitopenia, com níveis abaixo de  $0,5 \times 10^9/L$ , sem prévio tratamento com Natalizumab.

É recomendada a realização de um hemograma completo a cada três meses, durante o tratamento. Se o paciente apresentar valores inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  durante pelo menos 6 meses, é recomendado a alteração do FMD.<sup>35,47</sup>

### **6.15. Teriflunomida (oral)**

A Teriflunomida é um metabolito ativo da leflunomida, um fármaco imunossupressor utilizado no tratamento de artrite reumatoide, aprovado para o tratamento de EMSR.<sup>5</sup>

#### **6.15.1. Mecanismo de ação**

A ação imunossupressora deste fármaco advém da capacidade de este inibir seletivamente a dihidroorotato desidrogenada, uma enzima mitocondrial envolvida na replicação do ADN, presente nos linfócitos T e B. Esta inibição vai impossibilitar a síntese de novo pirimidina, restringindo a proliferação destas células imunológicas. Apesar do seu mecanismo de ação não ser totalmente compreendido, a evidência sugere que pode estar também envolvido na diminuição dos níveis de linfócitos autorreativos ativados no SNC.<sup>45,56</sup>

#### **6.15.2. Eficácia, Segurança e Tolerabilidade**

A Teriflunomida demonstrou uma eficácia superior ao placebo (TEMPO e TOWER) e equivalente ao Interferão Beta I-a (TENERE) em três ensaios clínicos de fase III. Também foi avaliada a performance desta terapêutica no tratamento de CIS (TOPIC), demonstrando resultados significativamente positivos, com uma elevada redução do risco de um segundo evento desmielinizante.

A Teriflunomida apresenta um perfil de segurança bem estabelecido. Sintomas gastrointestinais como diarreia e náuseas são as reações adversas mais comumente sentidas pelos pacientes. Foram também observados níveis elevados das transaminases hepáticas, no entanto, não havia indícios de lesão hepática associada ao medicamento. Casos de neuropatia periférica foram reportados, mas rapidamente melhoraram após a descontinuação deste FMD. Baseado na evidência científica, a Teriflunomida não apresenta qualquer risco acrescido de neoplasias.

Deste modo, é recomendado uma monitorização periódica das enzimas hepáticas durante o tratamento com este medicamento. Teriflunomida é contraindicada na gravidez, durante o período de amamentação, e em mulheres capazes de engravidar que não utilizem um método contraceptivo eficaz, devido aos seus efeitos teratogênicos. A administração de vacinas vivas ou

atenuadas pode acarretar um risco de infecção, pelo que devem ser evitadas. Em determinadas circunstâncias, como por exemplo gravidez ou reação adversa severa, é recomendado a utilização de colestiramina ou carvão em pó para eliminar rapidamente o fármaco do sistema.<sup>56</sup>

**Tabela 3.** Resumo dos Fármacos Modificadores de Doença aprovados para o tratamento de Esclerose Múltipla

Fonte: adaptado de <sup>5</sup>

| Fármaco                                | Mecanismo de ação          | Indicação                               | Via e frequência de administração   | Principal evidência de eficácia   | Efeitos adversos comuns   |
|--|----------------------------|---|---|---|---|
| <b>Eficácia elevada</b><br>Ocrelizumab | mAb Anti-CD20              | EMSR e EMPP (primeira linha)            | Infusão IV, a cada 6 meses  | EMSR: Redução relativa de NRA comparado com IFN-β-1a: 47%<br>EMPP: Redução relativa da progressão da doença durante 12 semanas comparado com placebo: 24%           | EMSR: reações associadas à infusão, nasofaringite, dores de cabeça, infecções do trato respiratório superior e do trato urinário<br>EMPP: reações associadas à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e infecção oral por herpes |
| Ofatumumab                             | mAb Anti-CD20              | EMSR (primeira linha)                   | Injeção SC, a cada 4 semanas  | Redução relativa de NRA comparado com teriflunomida: 54%  | Reações associadas à injeção, nasofaringite, dores de cabeça, infecções do trato respiratório superior e do trato urinário  |
| Natalizumab                            | Inibidor da integrina α4β1 | EMSR (segunda linha)                    | Infusão IV, a cada 4 semanas  | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 60%<br>Redução relativa da progressão da doença comparado com placebo: 42%   | Fadiga e reações alérgicas  |
| Alemtuzumab                            | mAb Anti-CD52              | EMSR (primeira linha)                   | Infusão IV, uma vez por dia   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 49%-69%  | Dores de cabeça, erupção cutânea, náuseas e febre   |
| Mitoxantrona                           | Intercalar o DNA           | EMSR e EMPS (segunda ou terceira linha) | Infusão IV, uma vez por mês ou a cada 3 meses   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 61%  | Cardiopatia e leucemia mieloide relacionada com a dose  |
| <b>Eficácia moderada</b><br>Fingolimod | Inibidor da S1P            | EMSR (segunda linha)                    | Oral, uma vez por dia   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 48%-60%  | Bradycardia, bloqueio aurículoventricular, edema macular, níveis elevados de enzimas hepáticas e hipertensão moderada   |
| Siponimod                              | Modulador da S1P           | CIS, EMSR, EMPS ativa (primeira linha)  | Oral, uma vez por dia   | Redução relativa da progressão da doença durante 12 semanas comparado com placebo: 21%  | Dores de cabeça, nasofaringite, infecção do trato urinário e quedas   |
| Ozanimod                               | Modulador da S1P           | CIS, EMSR e EMPS ativa                  | Oral, uma vez por dia   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 48%  | Dores de cabeça e níveis elevados de enzimas hepáticas  |
| Ponesimod                              | Modulador da S1P           | CIS, EMSR e EMPS ativa                  | Oral, uma vez por dia após posologia específica durante 2 semanas no início do tratamento | Redução relativa de NRA comparado com teriflunomida: 30%<br>Redução relativa da progressão da doença durante 12 e 24 semanas comparado com teriflunomida: 16% e 17% | Nasofaringite, níveis elevados de enzimas hepáticas, dores de cabeça, infecção do trato respiratório superior e alopecia  |
| Fumarato de Dimetilo                   | Inibidor da Nrf2           | EMSR (primeira linha)                   | Oral, duas vezes por dia  | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 48%-53%  | Rubor, diarreia, náuseas, dor do abdômen superior, contagem de linfócitos reduzido e níveis elevados de enzimas hepáticas   |
| Cladribina                             | Imunossupressão seletiva   | EMSR (segunda ou terceira linha)        | Oral, 4-5 dias durante tratamento de 2 semanas  | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 55%-58%  | Dores de cabeça, linfocitopenia, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e náuseas   |
| Teriflunomida                          | Inibidor da DHO-DH         | EMSR (primeira linha)                   | Oral, uma vez por dia   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 32%-36%  | Nasofaringite, dores de cabeça, diarreia e níveis elevados de enzimas hepáticas   |
| Acetato de Glatirâmero                 | Não totalmente entendido   | EMSR (primeira linha)                   | Injeção SC, uma vez por dia ou 3 vezes por semana   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 29%  | Reações associadas à injeção  |
| IFN-β-1a (Rebif)                       | Não totalmente entendido   | CIS e EMSR (primeira linha)             | Injeção SC, 3 vezes por semana  | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 33%  | Inflamação associada à injeção, sintomas de gripe, rinite e dores de cabeça   |
| IFN-β-1a (Avonex)                      | Não totalmente entendido   | CIS e EMSR (primeira linha)             | Injeção IM, uma vez por semana  | Redução relativa da progressão da doença durante 24 semanas comparado com placebo: 37%  | Sintomas de gripe, dores musculares, arrepios e febre   |
| PegIFN-β-1a (Plegridy)                 | Não totalmente entendido   | CIS e EMSR (primeira linha)             | Injeção SC, a cada 2 semanas  | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 39%  | Eritema associado à injeção, sintomas de gripe, febre e dores de cabeça   |
| IFN-β-1b (Betaseron)                   | Não totalmente entendido   | CIS e EMSR (primeira linha)             | Injeção SC, every other day (?)   | Redução relativa de NRA comparado com placebo: 31%  | Linfocitopenia, sintomas de gripe e reações associadas à injeção  |

CIS = síndrome clínica isolada; EMPP = esclerose múltipla progressiva primária; EMPS = esclerose múltipla progressiva secundária; EMSR = esclerose múltipla surto remissão; IFN-β-1a = interferon beta 1a; IV = intravascular; IM = intramuscular; mAb = anticorpos monoclonais; NRA = número de recidivas anuais; SC = subcutânea

## 7. Esclerose Múltipla na Gravidez

A EM apresenta uma incidência duas a três vezes superior na mulher, comparada ao homem. Aliado ao facto de o início da doença ser prevalente em adultos entre os 20 e os 40 anos, equivalente à idade fértil da mulher, a gravidez evidencia, assim, uma importante relevância clínica na EM.

Sabe-se que durante a gestação, e com objetivo de proteger o normal desenvolvimento do feto, o sistema imunológico materno sofre um processo de imunomodulação natural e neuroproteção, e acredita-se que esta é conferida por diversas hormonas, como o estrogénio (estradiol e estriol) e progesterona, que se encontram aumentadas durante este período, especialmente no terceiro trimestre da gravidez. Deste modo, a gravidez é responsável por alterar o decurso da EM na mãe, conferindo uma proteção temporária expressa pela diminuição da frequência de recidivas, sobretudo no final da gravidez. No entanto, após o parto, acontece um *rebound* temporário caracterizado por um aumento do número de recidivas. Vários estudos apontam que mulheres com EM que já estiveram grávidas pelo menos 2 vezes têm menos incapacidade e/ou demoraram mais tempo a atingir um certo nível de incapacidade, demonstrando uma possível relação entre estes dois fatores.<sup>23,57</sup>

No sentido de evitar a progressão da doença, o tratamento da EM na mulher grávida requer um planeamento consciente entre o clínico e a paciente, de modo a encontrar a melhor opção terapêutica quer para a mãe, quer para o bebé. Nesta decisão devem ser considerados diversos fatores chave, tais como o tempo de descontinuação da terapêutica, tratamento de recidivas antes, durante e após a gravidez, e avaliar o desejo de amamentar com a necessidade de continuar a medicação para a EM.

Baseados em estudos pós-comercialização, alguns FMD, como interferão-B, acetato de glatirâmico, natalizumab e fumarato de dimetilo, podem ser continuados até se confirmar que a mulher está grávida. Outros FMD necessitam de um período de descontinuação ou outras condições, para eliminar o risco de malformações durante a gravidez, como teriflunomida (realizar um procedimento de rápida eliminação do fármaco com colestiramina), fingolimod (2 meses), mitoxantrona (4 meses), alemtuzumab (4 meses), ocrelizumab (engravidar 2 a 3 meses após a infusão), cladribina (6 meses). No entanto, mulheres com EM com elevada atividade, a manutenção da terapêutica pode ser considerada, avaliando a relação benefício-risco, para mãe e para o feto, respetivamente.<sup>29</sup>

## 8. Esclerose Múltipla de Início em Idade Pediátrica

A Esclerose Múltipla de início em Idade Pediátrica (EMIP) é uma doença rara, diagnosticada em indivíduos com idade inferior a 18 anos, e representa cerca de 3% - 10% no total dos diagnósticos de EM. Esta patologia apresenta fundamentalmente um padrão recidivante extremamente ativo, com recuperação total e sem sequelas. No entanto, esta pode ter um impacto negativo a nível cognitivo e psicossocial. A performance cognitiva pode ser afetada também pela fadiga, reportada em 20% - 50% em doentes pediátricos, associada a doenças psicológicas, como ansiedade e transtornos de humor. Para além destas manifestações clínicas, foram reportados casos de mielopatia (*long tract involvement*), sintomas do tronco encefálico, neurite ótica e encefalomielite disseminada aguda em doentes com EMIP.

O tratamento das recidivas agudas é também efetuado com recurso a corticosteroides de elevada potência, Metilprednisolona, com uma dosagem preconizada de 30 mg/kg/dia, sem exceder 1 g, durante 3 a 5 dias.

O grupo de trabalho da *International Pediatric MS Study Group* sugeriu que após o diagnóstico de uma criança com EMIP, esta deve iniciar tratamento a longo prazo, privilegiando a segurança da terapêutica face à eficácia da mesma. Atualmente, são utilizados os seguintes FMD em idade pediátrica: Interferão- $\beta$  (<12 anos), Acetato de Glatirâmico (<12 anos), Fingolimod (>10 anos), Teriflunomida, Fumarato de Dimetilo, Rituximab em off-label e em determinadas situações Natalizumab (extrema atividade e severidade da doença ou resistência ao tratamento de primeira linha).<sup>58-60</sup>

O estudo da EM pediátrica pode ajudar a compreender melhor a fisiopatologia da doença, devido ao curto período de tempo observado entre o início da doença e os respetivos fatores desencadeantes.<sup>59</sup>

## 9. Conclusões e Perspetivas Futuras

Ao longo dos últimos anos foram alcançados avanços significativos na gestão farmacológica da esclerose múltipla, resultado de uma melhor compreensão da patogénese da doença e desenvolvimento de novos e mais eficazes fármacos modificadores da doença. O desenvolvimento destes novos fármacos com elevada eficácia permitiu controlar a fase inflamatória, no entanto, esta eficácia não é igualmente reproduzida no tratamento das fases progressivas da doença, uma vez que estas terapêuticas não oferecem uma elevada proteção contra os mecanismos neurodegenerativos associados.

Atualmente, o arsenal terapêutico para a tratamento da esclerose múltipla conta com mais de 15 fármacos, com distintos mecanismos de ação, aprovados. Neste sentido, a decisão terapêutica deve ter em conta diversos fatores, como o subtipo da doença, a eficácia, segurança e tolerabilidade do fármaco e a preferência do doente, com o objetivo de tirar o melhor proveito destas terapêuticas e promover uma gestão da doença personalizada, com base na evidência científica.

Sendo uma doença que afeta com maior incidência e prevalência mulheres entre os 20 e os 40 anos, a gravidez é uma problemática que merece a devida atenção. Foram realizados diversos estudos para avaliar as melhores opções terapêuticas para a mulher com EM que pretende engravidar, com objetivo de controlar a atividade biológica da doença sem colocar em risco o desenvolvimento do feto.

Com a crescente incidência da EM na população pediátrica, aumenta a necessidade de fármacos perfis de segurança mais seguros e um equivalente grau de eficácia. No entanto, vários fármacos estão a ser estudados neste sentido, e já se encontram estabelecidas algumas estratégias terapêuticas, de primeira e segunda linha, na gestão da doença com início em idade pediátrica.

Sabe-se agora que a EM tem uma causa multifatorial, composta por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. O estudo aprofundado nesta temática pode oferecer novas perspetivas sobre a possibilidade de prevenção da doença. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da EM permitiram, até à data, desenvolver os atuais FMD, que revolucionaram o tratamento farmacológico na EM. Neste sentido, o contínuo estudo da patogénese da doença, estimula a identificação de novos alvos terapêuticos, perspetivando um futuro para a indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos para a EM, com melhores eficácias e perfis de segurança.



## 10. Referências Bibliográficas

1. Oh, J., Vidal-Jordana, A. & Montalban, X. – **Multiple sclerosis: Clinical aspects.** *Current Opinion in Neurology* vol. 31 (2018).
2. Filippi, M. *et al.* – **Multiple sclerosis.** *Nat. Rev. Dis. Prim.* **4**, 1–27 (2018).
3. Walton, C. *et al.* – **Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition.** *Mult. Scler. J.* **26**, 1816–1821 (2020).
4. Olsson, T., Barcellos, L. F. & Alfredsson, L. – **Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis.** *Nat. Rev. Neurol.* **13**, 26–36 (2016).
5. Hauser, S. L. & Cree, B. A. C. – **Treatment of Multiple Sclerosis: A Review.** *Am. J. Med.* **133**, 1380-1390.e2 (2020).
6. Leddy, S. & Dobson, R. – **Multiple sclerosis.** *Med. (United Kingdom)* **48**, 588–594 (2020).
7. Doshi, A. & Chataway, J. – **Multiple sclerosis, a treatable disease.** *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London* **17**, 530–536 (2017).
8. Nourbakhsh, B. & Mowry, E. M. – **Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis.** *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* **25**, 596–610 (2019).
9. Comabella, M. & Khoury, S. J. – **Immunopathogenesis of multiple sclerosis.** *Clin. Immunol.* **142**, 2–8 (2012).
10. Moore, G. R. W. & Esiri, M. M. – **The pathology of multiple sclerosis and related disorders.** *Diagnostic Histopathol.* **17**, 225–231 (2011).
11. Baecher-allan, C., Kaskow, B. J. & Weiner, H. L. – **Review Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy.** *Neuron* **97**, 742–768 (2018).
12. Ghasemi, N. *et al.* – **Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy.** **19**, 1–10 (2017).
13. Yadav, S. K., Mindur, J. E., Ito, K. & Dhib-jalbut, S. – **Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis.** **28**, 206–219 (2015).
14. Gonsette, R. E. – **Self-tolerance in multiple sclerosis.** *Acta Neurol. Belg.* **112**, 133–140 (2012).

15. Loma, I. & Heyman, R. – **Multiple Sclerosis : Pathogenesis and Treatment.** 409–416 (2011).
16. Friese, M. A. & Fugger, L. – **CD8+ T cells in multiple sclerosis.** *Immune Regul. Immunother. Autoimmune Dis.* 265–285 (2007) doi:10.1007/978-0-387-36003-4\_13.
17. Voet, S., Prinz, M. & van Loo, G. – **Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology.** *Trends Mol. Med.* **25**, 112–123 (2019).
18. Tumani, H. – **Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis.** *J. Neurol.* **255**, 36–42 (2008).
19. Myhr, K. – **Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis.** *Acta Neurologica Scandinavica.* **120**, 73–80 (2009).
20. Perry, M. *et al.* – **Multiple sclerosis: Summary of NICE guidance.** *BMJ* **349**, 6–11 (2014).
21. Jalkh, G., Abi Nahed, R., Macaron, G. & Rensel, M. – **Safety of newer disease modifying therapies in multiple sclerosis.** *Vaccines* **9**, 1–30 (2021).
22. Bowen, J. *et al.* – **Treatment Patterns Among Patients with Multiple Sclerosis Initiating Second-Line Disease-Modifying Therapy.** *Adv. Ther.* **37**, 3163–3177 (2020).
23. Dobson, R. & Giovannoni, G. – **Multiple sclerosis – a review.** *Eur. J. Neurol.* **26**, 27–40 (2019).
24. Clerico, M. *et al.* – **Natalizumab in multiple sclerosis: Long-term management.** *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1–12 (2017).
25. Tintore, M., Vidal-Jordana, A. & Sastre-Garriga, J. – **Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside.** *Nat. Rev. Neurol.* **15**, 53–58 (2019).
26. Gholamzad, M. *et al.* – **A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future.** *Inflamm. Res.* **68**, 25–38 (2019).
27. Rudick, R. A. *et al.* – **Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis.** *N. Engl. J. Med.* **354**, 911–923 (2006).
28. Pisano, E. *et al.* – **A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis.** *Heart Fail.* 225–237 (2005).

29. Vukusic, S., Michel, L., Leguy, S. & Lebrun-Frenay, C. – **Pregnancy with multiple sclerosis.** *Rev. Neurol. (Paris)*. **177**, 180–194 (2021).
30. Katsavos, S. & Coles, A. – **Alemtuzumab as Treatment for Multiple Sclerosis.** *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **8**, 1–10 (2018).
31. Hartung, H. P., Aktas, O. & Boyko, A. N. – **Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Mult. Scler. J.* **21**, 22–34 (2015).
32. Bigaut, K., Seze, J. De & Collongues, N. – **Expert Review of Neurotherapeutics Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis.** *Expert Rev. Neurother.* **00**, 1–12 (2019).
33. Chisari, C. G. *et al.* – **Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review.** *J. Neurol.* **1**, (2021).
34. Hauser, S. L. *et al.* – **Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis.** *N. Engl. J. Med.* **383**, 546–557 (2020).
35. Wingerchuk, D. M. & Weinshenker, B. G. – **Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis.** *BMJ* **354**, (2016).
36. Craddock, J. & Markovic-Plese, S. – **Immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: Monoclonal antibodies, currently approved and in testing.** *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **8**, 283–296 (2015).
37. Baker, D., O'Neill, J. K., Davison, A. N. & Turk, J. L. – **Control of immune-mediated disease of the central nervous system requires the use of a neuroactive agent: Elucidation by the action of mitoxantrone.** *Clin. Exp. Immunol.* **90**, 124–128 (1992).
38. Hartung, H. *et al.* – **Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis : a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial.** **360**, 2018–2025 (2018).
39. Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M. & Zivadinov, R. – **Interferon- $\beta$  treatment for relapsing multiple sclerosis.** *Expert Opin. Biol. Ther.* **8**, 1435–1447 (2008).
40. Hojati, Z., Kay, M. & Dehghanian, F. – **Mechanism of action of interferon beta in treatment of multiple sclerosis.** *Mult. Scler. A Mech. View* 365–392 (2016)  
doi:10.1016/B978-0-12-800763-1.00015-4.

41. Hoy, S. M. – **Peginterferon beta-1a: A review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.** *CNS Drugs* **29**, 171–179 (2015).
42. Ruggieri, M., Avolio, C., Livrea, P. & Trojano, M. – **Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A review.** *CNS Drug Rev.* **13**, 178–191 (2007).
43. Boster, A., Bartoszek, M. P., O'connell, C., Pitt, D. & Racke, M. – **Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **4**, 319–332 (2011).
44. Johnson, K. P. *et al.* – **Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial.** *Neurology* **45**, 1268–1276 (1995).
45. Faissner, S. & Gold, R. – **Oral therapies for multiple sclerosis.** *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, 1–16 (2019).
46. Giovannoni, G. – **Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis.** *Neurotherapeutics* **14**, 874–887 (2017).
47. Paolicelli, D., Manni, A., Iaffaldano, A. & Trojano, M. – **Efficacy and Safety of Oral Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.** *CNS Drugs* **34**, 65–92 (2020).
48. Kappos, L. *et al.* – **Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings.** *Mult. Scler. Relat. Disord.* **3**, 494–504 (2014).
49. Derfuss, T. *et al.* – **Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis.** *Lancet Neurol.* **19**, 336–347 (2020).
50. Kappos, L. *et al.* – **Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.** *Lancet* **391**, 1263–1273 (2018).
51. Kappos, L. *et al.* – **Safety and efficacy of siponimod (BAF312) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis dose-blinded, randomized extension of the phase 2BOLDStudy.** *JAMA Neurol.* **73**, 1089–1098 (2016).
52. Selmaj, K. *et al.* – **Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): An adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study.** *Lancet Neurol.* **12**, 756–767 (2013).

53. Lamb, Y. N. – **Ozanimod: First Approval.** *Drugs* **80**, 841–848 (2020).
54. Kappos, L. *et al.* – **Ponesimod Compared with Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Neurol.* **78**, 558–567 (2021).
55. D’ambrosio, D., Freedman, M. S. & Prinz, J. – **Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: A potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases.** *Ther. Adv. Chronic Dis.* **7**, 18–33 (2016).
56. Scott, L. J. – **Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis.** *Drugs* **79**, 875–886 (2019).
57. Voskuhl, R. & Momtazee, C. – **Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding.** *Neurotherapeutics* **14**, 974–984 (2017).
58. Langille, M. M., Rutatangwa, A. & Francisco, C. – **Pediatric Multiple Sclerosis: A Review.** *Adv. Pediatr.* **66**, 209–229 (2019).
59. Deiva, K. – **Pediatric onset multiple sclerosis.** *Rev. Neurol. (Paris).* **176**, 30–36 (2020).
60. Macaron, G., Feng, J., Moodley, M. & Rensel, M. – **Newer Treatment Approaches in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis.** *Curr. Treat. Options Neurol.* **21**, (2019).
61. Dendrou, C. A., Fugger, L. & Friese, M. A. – **Immunopathology of multiple sclerosis.** *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 545–558 (2015).