

**Esclerose Múltipla e as Novas Abordagens  
Terapêuticas  
Experiência profissionalizante na Vertente de  
Investigação e Farmácia Comunitária  
Versão final após defesa**

**Mariana Cristina Silva Sousa**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Maria Eugénia Gallardo

**outubro de 2023**



## Declaração de Integridade

Eu, Mariana Cristina Silva Sousa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 38597 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Mariana Sousa

Universidade da Beira Interior, Covilhã 19/07/23



# **Agradecimentos**

A todos aqueles que estiveram sempre ao meu lado durante estes curtos longos anos, de uma forma mais ou menos próxima. Sei que, se lerem esta curta passagem, vão identificar-se. Muito obrigada!



# Resumo

A esclerose múltipla é uma doença crónica, auto-imune, inflamatória e neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso central. Nesta doença, o sistema imunitário não reconhece como própria uma substância essencial para a transmissão dos impulsos nervosos entre os neurónios, a bainha de mielina. Esta substância é atacada e degradada, afetando a condução do impulso nervoso, dando origem a sintomas, que são diversos e dependem do local afetado do sistema nervoso central.

É diagnosticada entre os 20 e os 40 anos de idade e tem maior incidência no sexo feminino. Existem vários fatores de risco associados à esclerose múltipla, entre eles os ambientais, genéticos e de estilo de vida. Exige um diagnóstico diferencial a fim de excluir eventuais doenças que a mimetizam.

Atualmente é uma doença incurável, e o seu tratamento assenta, não só em abordagens para o controlo da sintomatologia, na prevenção e/ou diminuição do número de surtos e no controlo da sua progressão, mas também em terapias não farmacológicas. Para isso é necessário uma equipa multidisciplinar com o objetivo de alcançar ao doente a melhor qualidade de vida possível.

O primeiro capítulo desta dissertação pretende sintetizar todo o conhecimento recolhido acerca da esclerose múltipla: patologia, diagnóstico, novas abordagens terapêuticas, algumas *off-label* e algumas perspetivas futuras de tratamento.

O segundo capítulo aborda a componente do estágio curricular, realizado na Farmácia Campos, no concelho de Salreu, onde descrevo as competências adquiridas assim como algumas atividades desenvolvidas, sob orientação da Dr<sup>a</sup>. Sara Tavares.

## Palavras-chave

Esclerose Múltipla; Patofisiologia; Diagnóstico; Tipos de Esclerose múltipla; Tratamento; Tratamento *off-label*; Perspetivas futuras de tratamento.



# **Abstract**

Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune, inflammatory and neurodegenerative disease that affects the central nervous system. In this disease, the immune system doesn't recognize an essential substance for the transmission of the nerve impulses between neurons, the myelin sheath. This substance is attacked by the immune system and damaged, changing the conduction of the nerve impulse, and originating the symptoms, which are various and depend on the affected location of the central nervous system.

It is diagnosed between 20 and 40 years old, and it has a higher incidence in females. There are several risk factors related to multiple sclerosis, including environmental, genetic and lifestyle factors. It requires a differential diagnosis in order to exclude some possible diseases that mimic multiple sclerosis.

Nowadays it's an incurable disease, and the treatment is based, not only on management of the symptoms, in preventing and/or reduction of the number of relapses and control of its progression, but also on non-pharmacological therapies. It's necessary to have a multidisciplinary team to provide the patient the best quality of life.

The first chapter of this dissertation aims to synthesize all the knowledge collected about multiple sclerosis: pathology, diagnostic, new and some off-label treatments, and some future treatment perspectives.

The second chapter it's about the curricular internship at Farmácia Campos, in Salreu, and it describes the skills acquired as well as some activities developed, under the guidance of Dr<sup>a</sup>. Sara Tavares.

## **Keywords**

Multiple sclerosis; Pathology; Diagnostic; Types of multiple sclerosis; Treatment; Off-label treatment; Future perspectives



# Índice

Capítulo 1- Esclerose Múltipla e as Novas abordagens terapêuticas.....	1
1. Introdução .....	1
2. Epidemiologia.....	3
2.1. Prevalência.....	3
2.2. Fatores de Risco .....	3
2.2.1. Hereditariedade e Fatores Genéticos.....	4
2.2.2. Fatores Ambientais .....	5
2.2.3. Estilo de Vida .....	6
3. Diagnóstico .....	6
3.1. Exames complementares de diagnóstico: .....	8
3.1.1. Ressonância Magnética (RM).....	8
3.1.2. Análise ao Líquido Cefalorraquidiano (LCR) .....	9
3.1.3. Potenciais Evocados (PEV' s).....	9
3.1.4. Tomografia de Coerência Ótica.....	10
3.2. Critérios de Diagnóstico.....	10
4. Patogênese e Achados patológicos .....	12
5. Manifestações Clínicas .....	15
6. Tipos de esclerose múltipla .....	16
6.1. Síndrome Clinicamente Isolado (SCI) .....	17
6.2. EM Surto-Remissão/Recorrente-Remitente (EMSR/EMRR) .....	18
6.3. EM Secundária Progressiva (EMSP) .....	18
6.4. EM Primária Progressiva (EMPP) .....	19
6.5. Síndrome Radiologicamente Isolado (SRI) .....	20
7. Tratamento .....	20
7.1. Moduladores da migração celular (moduladores dos recetores esfingosina-1- fosfato) .....	34
7.1.1. Fingolimod.....	35
7.1.2. Siponimod.....	35
7.1.3. Ozanimod.....	38
7.1.4. Ponesimod .....	43
7.1.5. Considerações gerais da classe terapêutica .....	45
7.2. Depletors Celulares .....	50
7.2.1. Cladribina .....	50
7.2.2. Terapêuticas anti-CD20.....	53
7.2.2.1. Ocrelizumab.....	54
7.2.2.2. Ofatumumab .....	58

7.2.2.3. Ublituximab .....	60
8.    Orientações terapêuticas para a EM .....	70
9.    Terapêuticas <i>off-label</i> na esclerose múltipla .....	71
10.   Abordagens em desenvolvimento .....	72
11.   Conclusão .....	76
12. Referências bibliográficas.....	78
Capítulo 2- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....	88
1.    Introdução .....	88
2.    Organização da Farmácia Campos .....	88
2.1.  Localização .....	88
2.2.  Horário de funcionamento .....	88
2.3.  Instalações.....	89
3.    SARS-CoV-2 .....	90
4.    Informação e Documentação Científica .....	90
5.    Aprovisionamento e Gestão de Existências.....	91
5.1.  Seleção de fornecedores e critérios de aquisição .....	91
5.2.  Receção, conferência de encomendas .....	92
5.3.  Armazenamento .....	9393
5.4.  Devoluções.....	94
5.5.  VALORMED .....	9494
5.6.  Controlo dos prazos de validade .....	9595
6.    Dispensa de Medicamentos.....	9595
6.1.  Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) .....	966
6.1.1. Prescrição Médica e Validação.....	96
6.1.2. Dispensa de Medicamentos Prescritos .....	96
6.1.3. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos .....	96
7.    Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e automedicação.....	100
8.    Outros produtos de saúde .....	101101
8.1.  Produtos de Dermofarmácia e Cosmética e Higiene.....	101
8.2.  Produtos Dietéticos, Infantis e Alimentação Especial .....	102
8.3.  Outros produtos farmacêuticos.....	102
8.4.  Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário (MUV) .....	102
9.    Outros cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Campos .....	103
9.1.  Medição da Pressão Arterial (PA) .....	103
9.2.  Preparação Individual da Medicação (PIM) .....	104
10.   Preparação de medicamentos e outros manipulados.....	105
11.   Contabilidade .....	105

11.1. Conferência de Receituário e faturação.....	105
12. Referências bibliográficas .....	107



## **Lista de Figuras**

Figura 1- Número de pessoas com Esclerose Múltipla. Prevalência por 100 000 pessoas.

Adaptado de Atlas of MS.

Figura 2- Eventos da EM. Adaptado de Abdelhak et al.

Figura 3- Curso da Esclerose Múltipla tipo Surto-Remissão (EMSR). Adaptado de Klineova.

Figura 4- Curso da Esclerose Múltipla tipo Secundária-Progressiva (EMSP). Adaptado de Klineova.

Figura 5- Curso da Esclerose Múltipla tipo Primária-Progressiva (EMPP). Adaptado de Klineova.

Figura 6- Mecanismo de ação dos MMD e de algumas abordagens futuras (i-BTK e AHSCT). Adaptado de Yang JH.



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1- Doenças/desordens que podem mimetizar a EM. Adaptado de Omerhoca.

Tabela 2- Critérios de McDonald 2017 utilizados para o diagnóstico de EM. Adaptado de Klineova.

Tabela 3- Atuais fármacos aprovados para o tratamento dos vários tipos de EM. Adaptado de Orientações da CNFT e Piehl F.

Tabela 4- Tipos de recetores S1P, sua localização, sua função e tipos de células onde são expressos. Adaptado de Chun J. e Ruggieri S.

Tabela 5- Resumo com os ensaios clínicos dos recetores da esfingosina-1-fosfato. Adaptado de Chun J.

Tabela 6- Resumo das características dos moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato. Adaptado de Chun J.

Tabela 7- Resumo com os ensaios clínicos dos depletors celulares.



# Lista de Acrónimos

EM- Esclerose Múltipla  
SNC- Sistema Nervoso Central  
SCI- Síndrome Clinicamente Isolada  
EMSR/EMRR- Esclerose Múltipla Surto-Remissão/Recorrente-Remitente  
EMSP- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva  
EMPP- Esclerose Múltipla Primária Progressiva  
MMD- Medicamento modificador da doença  
EBV- Vírus Epstein Barr (Herpes vírus humano 4)  
MHC- Complexo Major de Histocompatibilidade  
HLA- Antígeno Leucocitário Humano  
HHV6- Herpes Vírus Humano 6  
BHE- Barreira Hematoencefálica  
IMC- Índice de Massa Corporal  
LCR- Líquido Cefalorraquidiano  
IgG- Imunoglobulina G  
NMO- Neuromielite ótica  
LES- Lúpus Eritematoso Sistémico  
LHON- Neuropatia Ótica Hereditária de Leber  
RM- Ressonância Magnética  
DIT- *Diffusion tensor imaging*  
MTI- *Magnetisation transfer imaging*  
MRS- *Magnetic resonance spectroscopy*  
PEV's- Potenciais Evocados  
PESS's- Potenciais somatossensoriais  
PEATC's- Potenciais auditivos do tronco cerebral  
EAE- Encefalomielite autoimune experimental  
APC's- Células apresentadoras de antígenos  
EDSS- *Expanded disability status scale*  
SRI- Síndrome Radiologicamente Isolada  
CNFT- Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica  
S1P- Esfingosina-1-fosfato  
S1pR<sub>(1-5)</sub>- Recetor da esfingosina-1-fosfato  
FDA- *Food and Drug Administration*  
EMA- Agência Europeia do Medicamento  
CDP- Progressão confirmada da incapacidade

ECG- Eletrocardiograma  
FSIQ-RMS- Sintomas de fadiga e impacto da Esclerose Múltipla  
DCK-Desoxicitidina-cinase  
QoL- *Quality of life*  
IgM- Imunoglobulina M  
NfL- Neurofilamentos de cadeia leve  
Células NK- células *Natural Killer*  
AAN- *American Academy of Neurology*  
ECTRIMS/EAN- *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology*  
NICE- *National Institute for Health and Care Excellence*  
DGS- Direção Geral da Saúde  
MSIF- Federação Internacional  
BTK- Tirosina-cinase de Bruton  
iBTK- inibidor da tirosina-cinase de Bruton  
TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral  $\alpha$   
IL-6- Interleucina-6  
IL-1 $\beta$ - Interleucina 1 $\beta$   
TLR4- Recetor *toll-like 4*  
HMG-CoA- Hidroximetilglutaril- Coenzima A  
AHSCT- Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas  
MSC- Células estaminais mesenquimais  
MICF- Mestrado integrado em ciências farmacêuticas  
FC- Farmácia Campos  
PVP- Preço de Venda ao Público  
PVF- Preço de Venda à Farmácia  
IVA- Imposto sobre o Valor Acrescentado  
CNP- Código Nacional do Produto  
OTC- *Over the counter*  
FEFO- *First expired, first out*  
FIFO- *First in, first out*  
SIGREM- Sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos  
PRM- Problemas relacionados com o medicamento  
RNM- Resultado negativo associados à medicação  
MSRM- Medicamentos sujeitos a receita médica  
DCI- Denominação comum internacional  
AIM- Autorização de introdução no Mercado

MSNRM- Medicamentos não sujeitos a receita médica

DM- Dispositivo médico

MUV- Medicamentos de uso veterinário

DGAV- Direção geral de alimentos e veterinária

PA- Pressão arterial

HTA- Hipertensão arterial

PIM- Preparação individualizada da medicação

CCF- Centro de conferência de faturas

SNS- Sistema nacional de saúde

ANF- Associação nacional de farmácias



# Capítulo 1- Esclerose Múltipla e Novas abordagens terapêuticas

## 1. Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica, auto-imune, progressiva, neurodegenerativa, que afeta o sistema nervoso central (SNC), o cérebro e a medula espinhal <sup>1</sup>. Caracteriza-se por desmielinização, inflamação, dano e perda axonal <sup>4</sup>.

Formam-se placas, as clássicas placas escleróticas, que consistem em desmielinização focal, inflamação e vários graus de perda axonal. A distribuição dessas mesmas placas pelo sistema nervoso central, assim como dos seus componentes histopatológicos, vão variando de acordo com os estágios da doença. Em placas novas, há a predominância de inflamação e desmielinização, enquanto que em fases mais avançadas, predominam o dano axonal e a perda de neurónios <sup>23</sup>.

A mielina, a bainha que protege os axónios e os isola, permitindo que o impulso nervoso entre os neurónios seja rapidamente transmitido, é reconhecida pelo sistema imunitário de um doente com EM, como sendo um corpo estranho a si, ataca-a e destrói-a -processo denominado por desmielinização. Nestes eventos estão envolvidas células do sistema imunitário inato e adaptativo <sup>13</sup>.

A EM é de etiologia desconhecida, no entanto existem fatores de risco que, juntamente com fatores genéticos e a contribuição do sistema imunitário, levam a que ela se desenvolva. É diagnosticada entre os 20 e os 40 anos, mas pode surgir em qualquer idade, sendo mais prevalente no sexo feminino <sup>4</sup>. É uma das principais causas de incapacidade neurológica não traumática no jovem adulto nos países desenvolvidos <sup>25</sup>.

Os sintomas experienciados diferem de pessoa para pessoa, dependem do local do SNC afetado e provocam diferentes graus de incapacidade <sup>8</sup>.

A EM tem vários fenótipos: a Síndrome Clinicamente Isolado (SCI), a EM Surto-Remissão (EMSR), a EM Secundária-Progressiva (EMSP) e a EM Primária-Progressiva (EMPP) <sup>22</sup>.

Não existem marcadores específicos para o diagnóstico da EM. Por isso, o diagnóstico assenta no historial clínico do doente e na examinação neurológica <sup>23</sup>. Foram desenvolvidos critérios para aumentar a especificidade e sensibilidade do diagnóstico da EM, os quais exigem a existência de lesões, ao nível do SNC, que demonstrem disseminação no tempo e no espaço <sup>23</sup>. Os critérios mais recentes são os critérios de McDonald 2017 e permitem que a EM seja diagnosticada aquando do primeiro evento clínico <sup>17</sup>. Existem algumas doenças que podem mimetizar a EM e assim, por vezes é necessário recorrer a exames adicionais para excluir as mesmas <sup>4,23</sup>. E, para que o

tratamento implementado seja de sucesso, é muito importante que se estabeleça um diagnóstico correto e precoce, para que se inicie o tratamento certo e no momento certo <sup>23</sup>.

Não existe cura para a EM e é feita uma abordagem individualizada ao doente. O tratamento contempla o tratamento dos surtos, com recurso a corticosteróides para controlar a inflamação aguda; o tratamento dos sintomas resultantes da disfunção neurológica <sup>3,25</sup> para aliviar as manifestações da EM; o tratamento modificador da doença, com os medicamentos modificadores da doença (MMD), para diminuir o risco de ocorrência de surtos; e o tratamento de suporte <sup>25</sup>. Atualmente os MMD's aprovados têm como principal objetivo modificar a evolução da doença, reduzindo o número e a gravidade dos surtos e diminuindo a progressão da doença <sup>25</sup>.

Existem países do mundo em que o acesso a MMD's aprovados para a EM é escasso ou inexistente pelo que as equipas médicas vêem-se obrigadas a recorrer a fármacos *off-label* para tratarem os doentes <sup>96,97</sup>.

Como a investigação não cessa na área da EM, imensas terapias estão a ser alvo de ensaios clínicos para futuramente serem aplicadas. O objetivo de muitas delas assenta, não tanto na redução da inflamação, mas sim na remielinização e na neuroproteção <sup>106</sup>.

É importante haver uma equipa multidisciplinar, capaz de acompanhar o doente para que ele possa ter uma melhor qualidade de vida. A escolha do medicamento correto é um processo exigente, pois não existe um tratamento-padrão para tratar a EM e, para auxiliar os médicos, existem *guidelines* e normas de orientação clínicas disponíveis que reúnem informações importantes sobre os MMD's, auxiliando-os na escolha do fármaco ideal ou da sua suspensão <sup>25,32,93-95</sup>.

Esta dissertação consiste numa revisão bibliográfica sobre as novas abordagens terapêuticas da EM, algumas terapias *off-label* bem como algumas abordagens futuras. Foi recolhida informação sobre a epidemiologia, patofisiologia, o diagnóstico e terapêuticas farmacológicas atuais, *off-label* e futuras.

O período de pesquisa de informação foi entre junho e dezembro de 2022, com base nos motores de busca PubMed, Google Académico, Cochrane, entre outros.

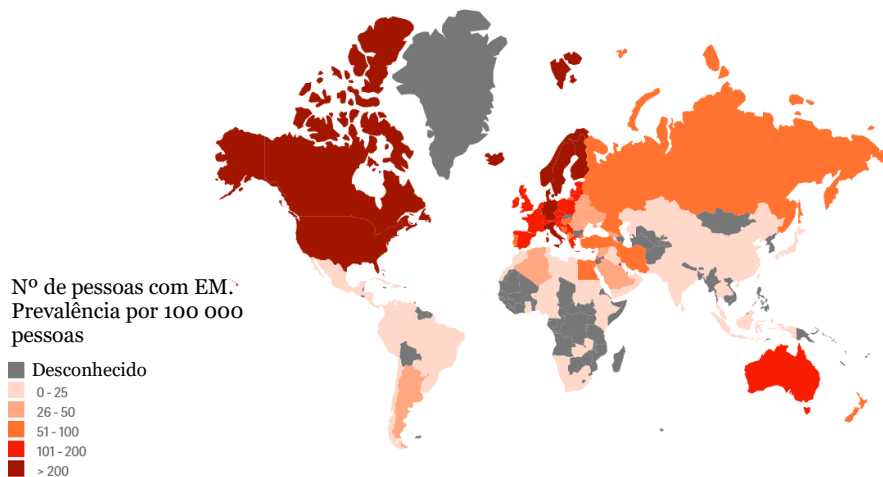
As palavras-chave utilizadas compreenderam: “esclerose múltipla”, “patofisiologia”, “diagnóstico”, “tratamento atual”, “tratamento off-label”, “tratamento futuro”, “farmácia comunitária”.

## 2. Epidemiologia

### 2.1. Prevalência

Estima-se que cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de EM, com uma prevalência de 1 pessoa por cada 3 mil habitantes <sup>1</sup>. A prevalência varia ao longo do globo. As regiões mais afetadas dizem respeito à América e à Europa, zonas mais escuras do mapa seguinte (Fig.1.). Entre 2013 e 2020, a prevalência de EM por 100 mil habitantes aumentou de 29 para 44 pessoas <sup>1</sup>.

Em Portugal estima-se que existam, nos dias que correm, cerca de 6 mil pessoas a sofrerem de EM, com uma prevalência de 56 pessoas por cada 100 mil habitantes (Fig. 1.) <sup>2</sup>.



**Figura 1.** Número de pessoas com Esclerose Múltipla. Prevalência por 100000 pessoas.  
Adaptado de Atlas of MS <sup>2</sup>

A EM afeta maioritariamente o sexo feminino - por razões ainda não bem estabelecidas-, havendo um rácio perto de 3:1 comparativamente com o sexo masculino <sup>13</sup>. A faixa média de idades com que é diagnosticada situa-se entre os 20 e os 40 anos <sup>4</sup>, sendo a idade média os 32 <sup>1</sup>, no entanto existem casos em que é diagnosticada em idades inferiores ou superiores.

### 2.2. Fatores de Risco

Embora a EM seja uma doença de etiologia desconhecida <sup>4</sup>, é considerada uma doença autoimune, complexa, e existem diversos fatores de risco de origem ambiental e estilos

de vida que, combinados com o *background* genético do indivíduo <sup>3</sup>, contribuem para a desregulação da homeostase imune <sup>5</sup>. Alguns fatores de risco podem ser modificados <sup>6</sup>. Verificou-se que a probabilidade de vir a sofrer de EM não depende apenas do local onde a pessoa nasce, isto é, crianças ou adolescentes que migrem de um país de baixo risco para um de maior risco, têm um risco de EM semelhante àquelas que nascem e vivem no país de maior risco, ou vice-versa <sup>6</sup>. Esta evidência comprova que não é apenas a genética da população de um local que dita a doença, forçando a ideia de que, os fatores ambientais e o estilo de vida, assumem um papel muito importante no desenvolvimento e progressão da EM.

Os fatores de risco bem estabelecidos na literatura até ao momento são: a infecção pelo Vírus Epstein-barr (EBV), o ser fumador, a baixa exposição solar, os baixos níveis de vitamina D, e a obesidade precoce <sup>3,5,6</sup>.

### **2.2.1. Hereditariedade e Fatores Genéticos**

Embora não seja considerada uma doença hereditária, observa-se que familiares diretos de pessoas com EM apresentam um maior risco de desenvolver a doença, comparativamente com graus de parentesco mais avançados e com a população em geral <sup>4,7</sup>. Gémeos monozigóticos podem vir ambos a desenvolver EM em 24-30% dos casos, enquanto que os dizigóticos apenas 3-5%, uma percentagem idêntica à de entre irmãos <sup>4</sup>.

A suscetibilidade genética da EM está associada a uma região do cromossoma 6- o Complexo *Major* de Histocompatibilidade (MHC). Variações que ocorram nessa zona podem estar associadas, positiva- ou negativamente, à EM <sup>4</sup>. Esta doença é fortemente representada pelas variantes do Antígeno Leucocitário Humano: HLA-DRB1\*15:01, HLA-DQB1\*06:02 e HLA-DQB1\*06:03. <sup>4,7</sup>. A variante HLA- A\*02:01 é uma variante protetora, e pode ser importante na eliminação de vírus relacionados com a doença, como é o caso do EBV <sup>5,6,7</sup>.

Verifica-se que a maior parte da população que apresenta a variante anteriormente mencionada, como único fator de risco, não sofre de EM. Tal evidência sugere que, adicionalmente à suscetibilidade genética, é necessário haver uma exposição ambiental considerável, que pode iniciar-se em ambiente intrauterino ou no recém-nascido, e prolongar-se no tempo para que a doença se venha a manifestar <sup>3,8</sup>.

Muitas variantes associadas à EM não pertencem ao MHC mas encontram-se próximas dos genes responsáveis por regular o sistema inato e adaptativo, e estão presentes em outras doenças auto-imunes, podendo ser consideradas variantes de risco ou variantes protetoras, de acordo com a doença em questão <sup>10</sup>.

Nos últimos anos tem-se vindo dar menos importância à predisposição genética e mais ênfase aos fatores ambientais e aos estilos de vida <sup>9</sup>.

### **2.2.2. Fatores Ambientais**

Segundo a literatura, existe uma correlação entre a exposição solar e a EM. A conversão da vitamina D para que ela seja absorvida, está dependente da radiação ultravioleta (UV), e está comprovado que altos níveis de vitamina D estão associados a uma diminuição das lesões ao nível dos axónios <sup>9</sup>. A exposição solar relaciona-se com a latitude. Pessoas que vivem mais afastadas do equador têm uma maior prevalência de EM relativamente àquelas que vivem mais próximas, uma vez que a exposição solar é tanto menor quanto maior for o afastamento do equador, a norte e a sul <sup>4</sup>. Deste modo, haverá uma menor estimulação cutânea para a produção de vitamina D, levando a níveis séricos mais baixos, nomeadamente em pessoas de raça branca <sup>5</sup>.

Assim, a baixa exposição solar associada à latitude e, eventualmente associada a polimorfismos genéticos que levam a níveis baixos desta vitamina, aumentam a suscetibilidade de se desenvolver EM <sup>3</sup>.

Ainda não há evidências claras de que a ingestão de suplementos à base de vitamina D auxilia na diminuição do risco de vir a desenvolver a doença, nem a de evitar recaídas <sup>5,6</sup>, mas muitos doentes fazem suplementação nos meses de inverno, sendo importante manter os níveis médios desta vitamina, nomeadamente nestes doentes. <sup>9</sup>

Vários vírus têm vindo a ser estudados por poderem estar relacionados com o desenvolvimento da EM, destacando-se o EBV (Herpes Vírus Humano 4) e o HHV6 (Herpes Vírus Humano 6) <sup>6</sup>. Existe uma forte evidência do risco aumentado de vir a desenvolver-se EM em pessoas que tenham tido uma infeção passada pelo EBV, e que apresentem níveis séricos de anticorpos para o mesmo – imunoglobulina G (IgG) positivo para anti-EBNA1-, uma vez que muitos estudos mostram que pessoas com EM diagnosticada, apresentam altos níveis de anticorpos anti-EBNA1 e um fragmento viral específico <sup>6,9</sup>. Parece haver uma relação entre a idade com que se tem a infeção pelo EBV e o risco de vir a desenvolver EM: um jovem ou um adulto que contraia o EBV está mais predisposto a ter EM do que uma infeção em idade pediátrica <sup>9,10</sup>.

Inúmeros estudos têm vindo a ser feitos, mas ainda não é possível estabelecer completamente uma relação causa-doença <sup>5,6</sup>.

O tabagismo- fumadores e fumadores passivos- e a poluição do ar/solventes orgânicos, são dois fatores de risco implicados no mesmo processo que origina a neuroinflamação. Longos períodos de exposição a matérias particuladas, e /ou quantos mais anos uma pessoa for fumadora, maior é o risco de vir a desenvolver EM. A literatura evidencia que ocorre uma irritação não-específica ao nível dos pulmões, que irá culminar com a

ativação de vias pró-inflamatórias. À medida que o tempo passa, originar-se-ão danos e neuroinflamação ao nível da barreira hematoencefálica (BHE) <sup>5,6</sup>.

O EBV e o tabagismo, bem como a poluição do ar, interagem com as variantes HLA e, caso um indivíduo possua a variante HLA-DRB1\*15:01, anteriormente abordada, e não apresente a variante protetora (HLA-A\*02) para compensar, corre um maior risco de sofrer de EM <sup>7,9</sup>.

### **2.2.3 Estilo de Vida**

A obesidade infantil e/ou durante a adolescência, assim como a possível predisposição genética para um IMC alto, assumem um elevado risco para o desenvolvimento de EM em idade pediátrica e adulta, respetivamente <sup>5,6</sup>.

O mecanismo pelo qual este fator de risco leva ao desenvolvimento de EM continua por esclarecer, apesar de existirem algumas hipóteses relacionadas com mediadores pró-inflamatórios que são produzidos no tecido adiposo, com níveis aumentados de leptina e níveis diminuídos de vitamina D que, interagindo com variantes HLA específicas, origina uma série de eventos que culminam na neuroinflamação <sup>9</sup>.

Relativamente à dieta, têm surgido algumas experiências *in vitro* e alguns estudos caso-controle que contemplam o sal. Desconfia-se que altas quantidades deste ingrediente, diariamente, estejam envolvidas num aumento da incidência de recaídas. No entanto, são necessários mais estudos para que se consiga estabelecer uma forte causalidade <sup>6,10</sup>.

## **3. Diagnóstico**

A EM é uma doença com múltiplos sinais e sintomas, sendo importante assegurar um diagnóstico diferencial, em virtude de excluir qualquer doença que a possa mimetizar ou, caso exista alguma condição concomitante, não a desprezar no momento de implementar a terapêutica individualizada <sup>3,23</sup>. Como ainda não existe nenhum marcador laboratorial definitivo para o seu diagnóstico, recorre-se aos sinais e sintomas clínicos da doença, juntamente com as investigações laboratoriais <sup>23</sup>.

Para o diagnóstico da EM, é necessária a história clínica do doente e um exame neurológico <sup>23</sup>. Também é importante reconhecer um surto, que se define como o aparecimento de novos *déficits* neurológicos, com duração superior a 24 horas, que podem estar associados a uma localização anatómica, na ausência de febre ou qualquer infeção. Normalmente, desenvolve-se de forma subaguda em 2 a 4 semanas, e resolve-se total ou parcialmente dentro de 6 a 8 semanas, de modo espontâneo ou após tratamento com corticosteróides <sup>23</sup>.

Para o diagnóstico da EM são maioritariamente requeridas a ressonância magnética, as análises sanguíneas e a punção lombar. Esta última, para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) - deteção bandas oligoclonais, albumina e IgG, níveis de lactato, proteína, glicose. Existem outro tipo de exames, como por exemplo, os testes microbiológicos, os testes de síntese intratecal de IgG- tanto quantitativa (índice IgG) quanto qualitativa (análise das bandas oligoclonais), etc <sup>23</sup>. Caso uma pessoa apresente neurite ótica, o exame dos potenciais evocados é realizado <sup>23</sup>.

São aplicados critérios de diagnóstico para se concluir que se trata de EM. Surgiram nos anos 50 e têm vindo a ser modificados. Mas, o objetivo transversal de todos eles é estabelecer a disseminação no espaço e no tempo das lesões presentes no SNC, e descartar doenças que possam mimetizar a EM, uma vez que existem muitas doenças e outros distúrbios inflamatórios desmielinizantes com características idênticas à EM <sup>23</sup>.

O diagnóstico da EM é extremamente difícil, pois tal como referido anteriormente, não existe nenhum biomarcador ou exame exclusivo para deteção da doença, e inúmeras patologias e/ou condições assemelham-se à EM, tanto a nível dos quadros clínicos como no que diz respeito aos achados dos exames (ressonância magnética, análise ao LCR, etc.), sendo necessário um cuidado acrescido, a fim de se conseguir um diagnóstico correto <sup>22,23</sup>. Na tabela seguinte encontram-se algumas doenças que podem mimetizar a esclerose múltipla <sup>23</sup> (Tab.1.)

**Tabela 1.** Doenças/desordens que podem mimetizar a EM. Adaptado de Ömerhoca S <sup>23</sup>.

Outras doenças inflamatórias desmielinizantes idiopáticas	Encefalomielite Aguda Disseminada; Doença de Schilder; Esclerose Concêntrica de Balo; Marburgo Variante de EM; Neuromielite Ótica (NMO)
Doenças idiopáticas inflamatórias não desmielinizantes	Doença de Neuro-Behçet; Lúpus eritematoso sistémico (LES); Síndrome de Sjögren; Síndromes paraneoplásicas neurológicas; Sarcoidose; Wegener Granulomatoso (Poliangite Granulomatosa)
Doenças infecciosas	Doença de Lyme; HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus-1); Mielite Associada ao HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana); Envolvimento do SNC associado à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP); Neurosífilis.

Perturbações Metabólicas	Adrenoleucodistrofia (adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Addison-Schilder); Neuropatia Ótica Hereditária de Leber (LHON) Degeneração combinada subaguda.
Outras desordens que podem frequentemente mimetizar a EM que devem ser tidas em conta no diagnóstico diferencial de EM.	Vasculite do SNC; Anormalidades craniovertebrais; Migraínes com aura; CADASIL; Doença de Fabry's; Síndrome Susac; Tumores metastáticos; Gliomas multifocais; Linfoma Primário no SNC; Tuberculose; Toxoplasmose.

### 3.1. Exames complementares de diagnóstico:

#### 3.1.1. Ressonância Magnética (RM)

A RM é a técnica mais antiga e até aos dias de hoje, a mais utilizada para o diagnóstico da EM. Além disso, é igualmente implementada na monitorização da doença e dos efeitos das terapêuticas medicamentosas. Tem havido muitos avanços nesta área, com o objetivo de melhorar a compreensão de determinados processos patológicos relacionados com a EM e com a recuperação tecidual cerebral. Esta técnica é sensível à inflamação, desmielinização e à perda neuroaxonal, que são características patológicas da EM <sup>12</sup>, é útil para dar a conhecer a existência de novas lesões ou do aumento daquelas já existentes ao nível do SNC, e é uma técnica muito mais sensível para a deteção de formas silenciosas de atividade na EM, do que a história clínica. Até 70% das lesões cerebrais e 30% das lesões na medula espinhal desenvolvem-se sem que haja uma evidência clínica de surto <sup>16</sup>.

Uma pessoa que experiencie um surto, o exame de confirmação de EM é a RM com o agente de contraste intravenoso, o gadolínio. É possível observar, tanto a natureza das lesões inflamatórias e desmielinizadas para obter um diagnóstico diferencial, como a distribuição dessas mesmas lesões no SNC, permitindo obter-se uma disseminação no tempo e no espaço, respetivamente <sup>23</sup>.

Técnicas mais avançadas de ressonância magnética como: *diffusion tensor imaging* (DIT), *magnetisation transfer imaging* (MTI) e *magnetic resonance spectroscopy* (MRS), são técnicas que podem ser utilizadas para observar com maior especificidade, lesões na substância branca ou cinzenta, tanto do cérebro como da medula espinhal <sup>19</sup>. Muitas lesões no cérebro e ao nível da medula espinhal desenvolvem-se sem que os

sintomas sejam presenciados e, através da RM é possível detetá-las, mesmo que elas não se manifestem no doente. Mais de metade das pessoas com a síndrome clinicamente isolada (SCI) apresentam pelo menos uma anormalidade em T2 na RM inicial. A existência destas lesões e o seu número, pode predizer o risco de vir a desenvolver EM num futuro próximo <sup>16</sup>. A MTI e MRS mostraram ser úteis na predição da conversão da SCI, em EM clinicamente definida <sup>16</sup>.

### **3.1.2. Análise ao Líquido Cefalorraquidiano (LCR)**

A análise do líquido LCR é feita recorrendo à punção lombar e tem como principal objetivo avaliar a bioquímica básica, fazer exames microbiológicos, fazer avaliação citopatológica e testes para síntese intratecal de IgG, quantitativa- índice IgG- e qualitativa- análise das bandas oligoclonais. É outro exame de diagnóstico importante para auxiliar a comprovar ou excluir a EM quando as evidências clínicas e a RM suscitam dúvidas <sup>3,22</sup>.

Na EM, o LCR é tipicamente límpido, com níveis de pressão e de glucose normais, e um terço da população apresenta altos níveis de proteína <sup>17</sup>.

A maior parte das pessoas com EM apresenta taxas elevadas de IgG, com ou sem presença simultânea de bandas oligoclonais de IgG. E grande parte das pessoas com a SCI ou com EM estabelecida, apresentam pelo menos duas bandas oligoclonais de IgG no LCR. É importante ter em conta que, para além da EM, existem outros distúrbios que apresentam igualmente as bandas oligoclonais e altos índices de IgG, sendo crucial, mais uma vez, um diagnóstico diferencial <sup>16</sup>.

O diagnóstico diferencial para a presença de bandas oligoclonais no LCR inclui a síndrome de Sjögren, neurossarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet etc <sup>16</sup>. No caso de serem detetados valores superiores a 50 linfócitos brancos/mm<sup>3</sup>, valores superiores a 100mg/dL de proteínas no LCR, a probabilidade de a pessoa ter EM é muito baixa <sup>16</sup>.

### **3.1.3 Potenciais Evocados (PEV's)**

Os potenciais evocados são testes utilizados na avaliação da condução dos impulsos nervosos, de modo a determinar a existência de anormalidades nos mesmos. No caso do diagnóstico da EM, recorre-se a este tipo de testes apenas quando necessário. Existem potenciais evocados visuais (PEV's), somatossensoriais (PESS's) e auditivos do tronco cerebral (PEATC's), e são utilizados para determinar a desmielinização que não é detetada clinicamente ou pela RM <sup>16,22</sup>.

Muitas pessoas com o SCI ou com EM diagnosticada, apresentam PEV's anormais sem que tenham tido anteriormente um histórico ou evidência clínica de disfunção ao nível do nervo ótico <sup>16</sup>.

### **3.1.4. Tomografia de Coerência Ótica**

Através da tomografia de coerência ótica, observam-se fibras mais finas e uma camada menos espessa de células ganglionares da retina. Esta situação ocorre em muitos doentes, sendo um sinal a ter em atenção quando existem sintomas de neuromielite ótica, como a visão turva ou até mesmo, perda de visão acentuada <sup>3,11</sup>.

### **3.2. Critérios de Diagnóstico**

Os critérios de diagnóstico são diretrizes, compreendem um conjunto de sinais, sintomas e resultados de exames, que auxiliam os médicos no diagnóstico preciso e precoce da doença <sup>96</sup>.

Na EM, os primeiros critérios de diagnóstico a surgir foram propostos por Schumacker em 1965, e baseavam-se em apenas características sugestivas de desmielinização: a ocorrência de duas recaídas separadas no espaço e no tempo (disseminação no espaço e no tempo), em qualquer pessoa com idade compreendida entre os 10 e 50 anos, não sendo necessária qualquer explicação de sinais nem sintomas <sup>16</sup>.

Em 1983 surgiram os critérios de Poser <sup>16</sup>, que já incluíam exames para confirmar ambos os tipos de disseminações anteriormente mencionadas- análises ao LCR e os PEV's- para suportar o diagnóstico, e implementaram a definição de “EM clinicamente definida”, para aumentar a confiabilidade do diagnóstico. Mais tarde foram desenvolvidos os critérios de RM que, ainda hoje, são utilizados <sup>16,22</sup>. Com o avanço dos estudos acerca da EM, em 2001 surgiram os primeiros Critérios de McDonald, e que foram alvo de revisão em 2005, 2010 e em 2017 <sup>17</sup>.

Os Critérios de McDonald 2017 para o diagnóstico da EM do tipo surto-remissão (Tab. 2.) são atualmente utilizados. São eficazes e facilmente aplicados na prática clínica e incluem diretrizes específicas de avaliação clínica e laboratorial, bem como dados de RM para estabelecer o diagnóstico da EM <sup>17</sup>. A mudança mais importante nestes critérios foi a substituição da disseminação do tempo, pela presença de bandas oligoclonais no LCR <sup>17</sup>. Esta alteração permitiu que a EM fosse, e seja, diagnosticada com mais frequência aquando do primeiro evento clínico sugestivo de EM que preencha os critérios para a disseminação no espaço <sup>17,96</sup>. Conseguindo-se uma deteção precoce da EM, mais cedo se implementa a sua terapêutica <sup>96</sup>.

A grande alteração que os critérios de 2017 sofreram foi o facto de as bandas oligoclonais serem substituídas da disseminação no tempo <sup>17</sup>. Houveram ainda algumas mudanças ao nível da atividade observada na RM. Os critérios de 2010 não permitiam a demonstração da disseminação no tempo e no espaço por meio de lesões sintomáticas do tronco cerebral ou da medula espinhal. Os critérios de 2017 passaram a incluir lesões sintomáticas e assintomáticas para determinar a disseminação no tempo e no espaço, uma vez que diversos estudos comprovaram que com a inclusão das lesões sintomáticas, o diagnóstico se tornava mais sensível <sup>17</sup>. As lesões corticais e justacorticais foram consideradas equivalentes, pois são ambas características da EM, podendo preencher os critérios para a disseminação no espaço <sup>17</sup>. A análise ao LCR com a deteção de bandas oligoclonais é essencial para pessoas que experienciem a SCI, permitindo o diagnóstico de EM, quando a RM atende aos critérios para a disseminação no espaço <sup>17</sup>.

Tal como quaisquer critérios, existem limitações, como por exemplo: estes critérios tornam-se difíceis de serem aplicados quando as pessoas preenchem os critérios de diagnóstico mas apresentam síndromes incomuns, uma vez que estes critérios estão feitos para serem aplicados em pessoas que apresentem a SCI típica <sup>17</sup>.

No entanto, foram feitos estudos que comparam os diferentes critérios de McDonald até ao momento, e os de 2017 foram aqueles que permitiram estabelecer um diagnóstico de EM mais rápido e com mais frequência, no momento do primeiro evento clínico, tendo alcançado o objetivo para o qual foram desenvolvidos <sup>17</sup>.

**Tabela 2.** Critérios de McDonald de 2017 utilizados para o diagnóstico de EM. Adaptado de Klineova S <sup>22</sup>

<b>Nº de surtos clínicos</b>	<b>(e) Nº de lesões com evidência clínica objetiva</b>	<b>Requisitos adicionais para o diagnóstico de EM</b>
≥2 surtos clínicos	≥ 2 lesões	Nenhum *
≥2 surtos clínicos	uma lesão com evidência clínica de ter havido um ataque anterior que tenha envolvido outra área do SNC	
≥2 surtos clínicos	uma lesão	Disseminação no Espaço comprovada por: Novo surto numa região diferente do SNC <b>ou;</b> Mais do que uma lesão T2 típica da EM sintomáticas ou assintomáticas, em mais de 2 áreas do SNC (periventricular, justacortical/ cortical, infratentorial ou medula espinhal).
1 surto clínico	≥ 2 lesões	Disseminação no Tempo comprovada por: Ataque clínico adicional <b>ou;</b>

		<p>Presença simultânea de lesões por RM, sintomáticas ou assintomáticas, tanto aumentadas como não-aumentadas <b>ou</b>;</p> <p>Nova lesão T2 ou lesão aumentada, comprovada por RM, comparativamente à RM inicialmente feita <b>ou</b>;</p> <p>Presença de bandas oligoclonais específicas no LCR.</p>
1 surto clínico	1 lesão	<p>Disseminação no Espaço e no Tempo.</p> <p>Disseminação no Espaço comprovada por: Novo surto numa região diferente do SNC <b>ou</b>;</p> <p>Mais do que uma lesão T2 típica da EM, sintomáticas ou assintomáticas, em mais de 2 áreas do SNC (periventricular, justacortical/ cortical, infratentorial ou medula espinhal).</p> <p>E Disseminação no Tempo comprovada por:</p> <p>Ataque clínico adicional <b>ou</b>;</p> <p>Presença simultânea de lesões por RM, sintomáticas ou assintomáticas, tanto aumentadas como não-aumentadas <b>ou</b>;</p> <p>Nova lesão T2 ou lesão aumentada, comprovada por RM, comparativamente à RM inicialmente feita <b>ou</b>;</p> <p>Presença de bandas oligoclonais específicas no LCR.</p>

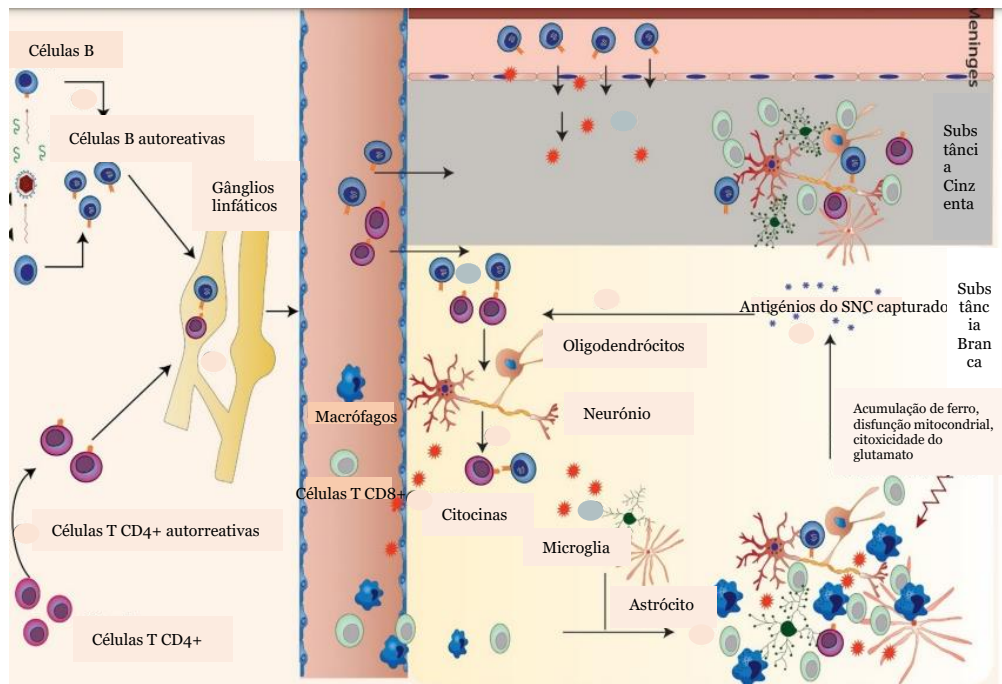
\*(não é necessário mais testes para comprovar a disseminação no espaço nem no tempo.)

#### 4. Patogénese e Achados patológicos

A EM tem sido estudada e compreendida com base em estudos de encefalomielite autoimune experimental (EAE), em animais <sup>33,34</sup>. Na patologia da EM ocorre um processo complexo, uma cascata de eventos inflamatórios que envolvem o sistema imunitário adaptativo ( inicialmente, defendia-se que era uma doença em que os linfócitos T eram predominantes, no entanto, os linfócitos B também apresentam um papel importante na formação das lesões e para a desmielinização), o sistema imunitário inato (derivados macrófagos mielóides e microglia) e o SNC. A mielina é atacada e por consequência, os neurónios vêm-se alterados. Ocorre um processo de desmielinização, levando à neurodegeneração <sup>3,10,11,13</sup>.

A mielina é a substância que forma a camada protetora dos neurónios, e é muito importante no processo de condução rápida do impulso nervoso. Na EM esta substância é destruída (desmielinização), deixando os axónios nus e, conseqüentemente, os impulsos nervosos deixam de ser feitos de forma rápida, ou até mesmo, cessam em estágios progressivos da doença. Como já é conhecido, mecanismos relacionados com a imunidade e a inflamação estão envolvidos na patogénese da EM. No entanto, continua em discussão se a inflamação é o evento inicial na cascata patogénica, que culmina na neurodegeneração- modelo “*outside-in*” - ou se a inflamação é uma resposta secundária a um evento que tenha provocado primeiramente a neurodegeneração - modelo “*inside-out*”. O primeiro modelo defende que as lesões se desenvolvem da mielina para o axónio, ou seja, o dano axonal ocorre posteriormente à inflamação/desmielinização. O segundo modelo defende que, inicialmente, danos ao nível dos oligodendrócitos e/ou da mielina podem desencadear uma inflamação, porque as células apresentadoras de antigénios (APC's) podem desenvolver antigénios contra a mielina e acumular-se em órgãos linfóides secundários, induzindo ou aumentando a reação imunitária adaptativa desmielinizante. Esta hipótese só é colocada em causa, porque foram descobertos antigénios nas meninges e nos gânglios linfáticos cervicais. A maior parte da literatura é defensora do primeiro modelo <sup>4,10,13,15</sup>.

Ocorrem alterações ao nível da BHE que a tornam de certo modo, permeável e que, juntamente com o início da cascata inflamatória <sup>11</sup>, permitem que linfócitos T e B autorreativos desregulados, presentes na circulação sanguínea periférica, migrem para o interior do SNC através dela. Estas células reconhecem a mielina como sendo um corpo estranho, fortalecendo a evidência de que a autoimunidade advém de um fenómeno conhecido por mimetismo molecular <sup>13</sup>. Em resposta a esse reconhecimento, libertam citocinas pró-inflamatórias para recrutar ainda mais células inflamatórias presentes em circulação, e para estimular a microglia e os astrócitos, aumentando assim a resposta inflamatória. As células inflamatórias atacam os oligodendrócitos e os neurónios, provocando desmielinização e morte neuronal nos próprios tecidos. Resultante da morte neuronal, há libertação de antigénios, e por conseguinte, mais linfócitos B e T são reativados, acentuando a cascata inflamatória <sup>14,15</sup> (Fig. 2.).



**Figura 2.** Eventos da EM. Adaptado de Abdelhak A, et al. <sup>15</sup>

Existem diferenças na natureza da resposta inflamatória e imunológica, de acordo com o tipo de EM que a pessoa apresenta <sup>19</sup>.

O cérebro e a medula espinhal são compostos pela substância branca e substância cinzenta, e na EM ocorrem lesões ao nível de ambas as substâncias, uma vez que a mielina não é restrita à substância branca, como nos primórdios se pensava <sup>3,11</sup>.

Nos primeiros estágios da EM, dá-se uma degradação contínua da mielina e, conseqüentemente, dano ao nível dos axónios: as porções axonais que são sujeitas a desmielinização veem o seu calibre alterado, ficando mais espessas, e o seu papel na transmissão da informação axónio-axónio altera-se <sup>13</sup>. Esta fase inicial da EM é dominada por lesões inflamatórias focais, denominadas por placas clássicas ativas, que predominam na substância branca. Na fase progressiva da doença, a predominância deste tipo de placas torna-se rara, e a patologia passa a ser dominada por uma atrofia difusa ao nível da substância branca e cinzenta. As placas pré-existentes mostram uma expansão lenta e gradual, caracterizada por uma baixa taxa de inflamação e ativação da microglia nas bordas das placas. A difusa destruição e contínua, nas substâncias branca e cinzenta define a natureza progressiva, do curso progressivo da doença <sup>4,14</sup>.

A reparação das lesões focais é possível, processo esse denominado por remielinização. Ocorre de forma total ou parcial e em qualquer estágio da doença, variando de doente para doente. Na mesma lesão, é possível a ocorrência simultânea de desmielinização e remielinização. Esta última apenas se concretiza caso existam células progenitoras de oligodendrócitos, que são responsáveis pela maturação de oligodendrócitos, e estes, que são as células produtoras de mielina. No entanto, com o avançar da idade, a alta

taxa de lesões remielinizadas, em pessoas com doença progressiva, pode dever-se ao facto de ser uma forma menos severa da doença. Igualmente a par do envelhecimento, este mecanismo de compensação (remielinização) torna-se menos recorrente <sup>11-14</sup>.

Verifica-se que a maioria das lesões encontram-se na substância branca e são essencialmente diagnosticadas em estágios iniciais da doença, evidenciando sinais ativos de inflamação e desmielinização, com infiltrados de fagócitos (microglia), monócitos, células T e células B <sup>12,14</sup>.

As lesões na substância cinzenta foram observadas mais recentemente, graças à evolução tecnológica ao nível da RM. Encontram-se em todos os tipos de EM, estando presentes, principalmente, mas não só, numa fase progressiva da doença, apresentando um grau de inflamação menor <sup>11</sup>. Este tipo de lesões é muito importante no diagnóstico da EM em pessoas com a SCI, pois pode ser considerado um critério de exclusão de outras condições, como é o caso da migraine e da neuromielite ótica, que por vezes mimetizam a EM <sup>12</sup>.

Ao nível da medula espinhal, igualmente afetada, a inflamação é mais facilmente detetada uma vez que, assim que se inicia o processo de inflamação, desmielinização e perda neuronal, aparecem os sinais e os sintomas, culminando com a perda crónica de função <sup>3,11,12</sup>.

Estudos comprovam, recorrendo à RM, a existência de desmielinização ao nível do tálamo, do cerebelo, do hipocampo e do prosencéfalo. Tal facto é essencial para compreender muitos dos sinais e sintomas experienciados na EM, como por exemplo os défices cognitivos e dificuldades a nível motor <sup>12,14</sup>.

Têm vindo a surgir estudos relativos a uma anormal acumulação de ferro ao nível do cérebro e a sua possível contribuição para a neurodegeneração. Os níveis vão aumentando ao longo do tempo, desde a SCI, até à forma progressiva. Este tópico precisa de ser comprovado por mais estudos, de maneira a que se consiga compreender o papel do ferro na possível neurodegeneração e na propagação das lesões, ou se apenas pode servir como um biomarcador de progressão da doença <sup>12</sup>.

Em suma, as alterações no sistema imunitário periférico, na permeabilidade da BHE e as células imunitárias intrínsecas do SNC, contribuem para a patogénese da EM e, as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis têm como alvo estes três elementos <sup>34</sup>.

## **5. Manifestações Clínicas**

A EM não tem um padrão de sintomatologia associado, manifesta-se de forma diferente em cada pessoa. Pode provocar qualquer sintoma relacionado com alguma disfunção ao nível do SNC. Não há duas pessoas com esta patologia neurológica a experienciar os mesmos sintomas e, a mesma pessoa nem sempre apresenta os mesmos sintomas pelo

mesmo período de tempo <sup>8</sup>. Os sintomas da EM são variáveis, imprevisíveis e dependem da localização das lesões no SNC. Podem ser sintomas transitórios ou prolongados no tempo, de maior ou menor gravidade. São sintomas que não são específicos e dependem das áreas afetadas no SNC. Podem classificar-se em sintomas primários, resultantes das lesões nas fibras de mielina e nas fibras nervosas do SNC; em sintomas secundários, que podem surgir em resultado de complicações dos sintomas primários; e em sintomas terciários, relacionados com o foro psicológico, problemas sociais e vocacionais <sup>8</sup>. No entanto, os mais evidenciados são: fadiga, em cerca de 80/90% das pessoas; alterações emocionais (depressão), espasticidade, dormência, convulsões, dor, disfunção sexual, problemas visuais, distúrbios urogenitais e intestinais <sup>4,8</sup>.

Assim, a gestão dos mais variados sintomas compreende a abordagem do doente com terapêuticas farmacológicas, fisioterapia, adaptação do estilo de vida, bem como apoio psicológico, de acordo com cada pessoa.

## **6. Tipos de esclerose múltipla**

Existem dois principais fenótipos da Esclerose Múltipla: o tipo Surto-Remissão (EMSR) e o tipo Progressivo (EMP), dividido em EM Primária progressiva (EMPP) e EM Secundária progressiva (EMSP)<sup>4,21</sup>.

Um surto é um período em que ocorrem lesões inflamatórias, é autolimitado e apresenta-se com sintomas neurológicos agudos - neurite ótica, síndromes do tronco encefálico e espinhal medula, entre outros menos comuns-, associados a uma ou várias localizações anatómicas do SNC. Como já abordado, um surto normalmente dura horas ou dias, com a possibilidade de se estender por semanas, obrigatoriamente na ausência de febre e infeções concomitantes; resolve-se de forma gradual e espontaneamente, e o indivíduo passa a estar numa fase *plateau*. A recuperação do episódio pode ser total ou parcial, podendo deixar sequelas no indivíduo <sup>3,4,18</sup>.

À medida que o tempo vai passando, e quantos mais surtos ocorrerem num doente com EM, maior será a perda ao nível das reservas neurológicas, a recuperação total dos surtos torna-se mais difícil, contribuindo para o aumento gradual da incapacidade apresentada pelo doente <sup>3</sup>. A progressão é definida como o agravamento dos sinais e sintomas da doença durante pelo menos 6 meses. Sintomas comumente experienciados relacionam-se com alterações ao nível da medula espinhal: espasticidade, paresia e ataxia da marcha <sup>4</sup>.

O EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) é uma escala de 0 a 10, utilizada no exame neurológico, com o objetivo de avaliar a função neurológica dos doentes com EM. Apesar de ter algumas limitações, continua a ser muito utilizado na clínica <sup>3,19,20</sup>. Um

valor de EDSS 0, corresponde ao estado normal; EDSS 3, corresponde a um valor de baixa incapacidade; EDSS 6 corresponde a uma fase em que o doente já necessita de cuidados acrescidos; com EDSS 7 o doente já necessita de uma cadeira de rodas; EDSS de 10 corresponde à morte por EM. O MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*), é um método alternativo com maior sensibilidade que o anterior, mas ainda utilizado apenas em ensaios clínicos. Consiste na avaliação quantitativa da performance neurológica de quatro domínios: visão, velocidade do processamento cognitivo, função das extremidades superiores e velocidade de caminhada de curta distância <sup>4,18,20</sup>.

Mais de 80% da população é diagnosticada com EMSR, e passados 10-19 anos, grande parte desenvolve a EMSP, talvez pela falha no tratamento, na fase que antecede o início da progressão secundária. Cerca de 40% das pessoas com EMSP sofre de alguns surtos durante a fase progressiva, principalmente antes de haver a conversão total da fase surto-remissão para a fase secundária progressiva. Apenas 10 a 15% da população apresenta desde início uma progressão gradual da doença, classificando-a como EMPP, sem quaisquer ou com poucas exacerbações no decorrer do tempo. Na EMPP não existe uma idade média de início da doença, nem predominância feminina, contrariamente ao que se conhece nos outros tipos, surto-remissão e secundária progressiva, em que há predominância do sexo feminino e idades compreendidas entre 20-30 e superior a 40, respetivamente <sup>4,18,19</sup>.

Existem diferenças na natureza da resposta inflamatória e imunológica, de acordo com o tipo de EM que a pessoa apresenta <sup>19</sup>.

Para além da EMSR, EMPP e EMSP, recentemente, foram reportados dois outros cursos da EM: a Síndrome Radiologicamente Isolada (SRI) e a Síndrome Clinicamente Isolado (SCI) <sup>22,24</sup>.

### **6.1. Síndrome Clinicamente Isolada (SCI)**

A SCI é considerada um fenótipo da EM, ocorre em 85 % dos doentes e consiste no primeiro evento clínico que alerta para a doença inflamatória crónica desmielinizante no SNC, e é necessário ser seguida para posteriormente determinar o curso da doença <sup>16,17</sup>.

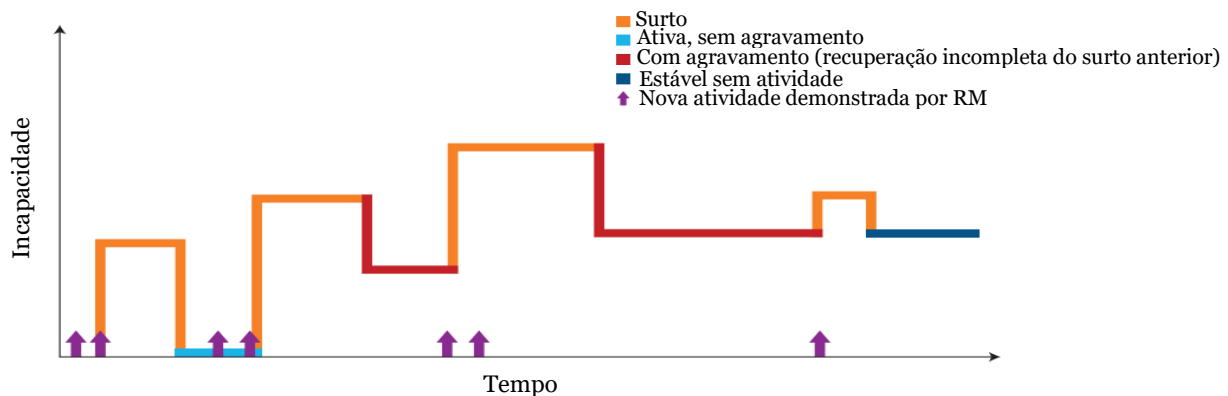
Os doentes habitualmente apresentam sintomas monofocais ou polifocais, consoante a localização das lesões. Os surtos desenvolvem-se ao longo de horas, dias ou até semanas e envolvem o nervo ótico, a medula espinhal, o tronco encefálico ou o cerebelo. Havendo maior frequência destes surtos, juntamente com os achados em RM-lesões multifocais ao nível do cérebro- e da análise do LCR- aparecimento de elevado

índice de IgG ou presença de bandas oligoclonais- há maior probabilidade de haver a conversão desta síndrome para EM definitiva <sup>16,22</sup>.

## 6.2. EM Surto-Remissão/Recorrente-Remitente (EMSR/EMRR)

O tipo EMSR/EMRR é considerado o fenótipo mais comum na EM, caracterizado por períodos alternados de disfunção neurológica -EMSR ativa-, com aparecimento de sintomas ou agravamento de sintomas pré-existentes; e períodos de relativa estabilidade -EMSR não-ativa-, ou seja, sem evidência de qualquer tipo de atividade (Fig. 3). No entanto, o grau de incapacidade vai aumentando com o tempo e com a ocorrência de novos surtos, uma vez que se torna mais difícil a recuperação completa de uma recaída. A média de surtos é de 1,5 por ano, variando entre os doentes <sup>22,24</sup>.

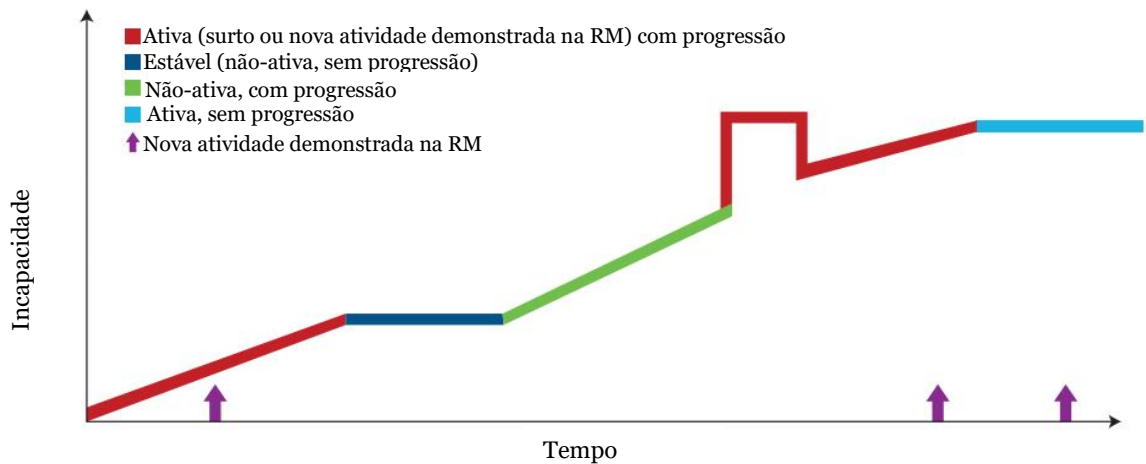
Os sintomas neurológicos mais comuns apresentados pelos doentes são: sensibilidade alterada, fraqueza, comprometimento do equilíbrio e acuidade visual, como visão colorida ou visão dupla <sup>22</sup>.



**Figura 3.** Curso da Esclerose Múltipla tipo Surto-Remissão (EMSR). Adaptado de Klineova S <sup>22</sup>

## 6.3. EM Secundária Progressiva (EMSP)

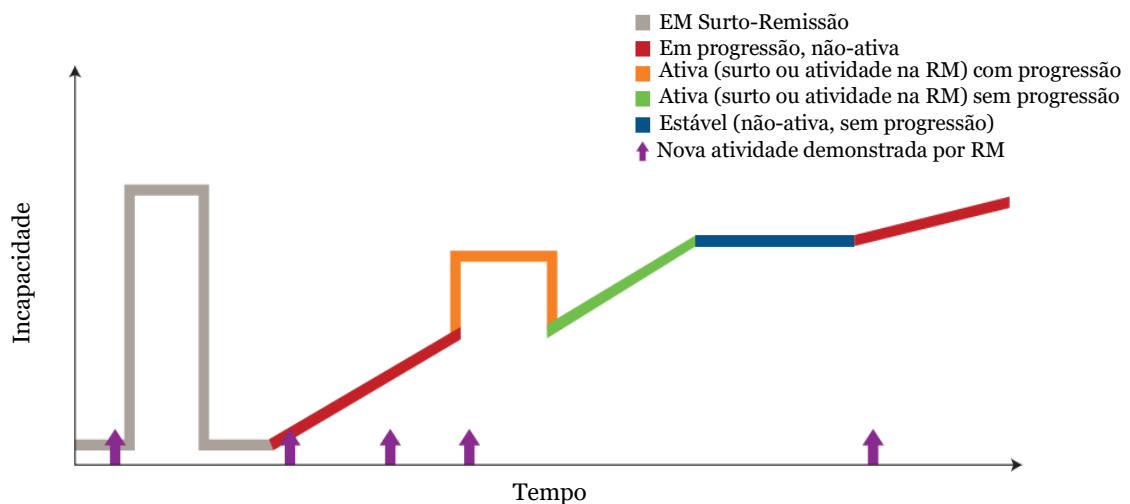
A EMSP dá-se após a fase de EMSR com uma progressão gradual da doença, no entanto é difícil determinar o momento exato do seu início (entre 10-15 anos). A maior parte das vezes, o diagnóstico de EMSP é feito passado algum tempo do seu verdadeiro começo. Pode haver a sobreposição de surtos durante a progressão, bem como períodos de incapacidade relativamente estáveis (Fig. 4) <sup>22</sup>.



**Figura 5.** Curso da Esclerose Múltipla tipo Primária Progressiva (EMPP). Adaptado de Klineova S <sup>22</sup>

#### 6.4. EM Primária Progressiva (EMPP)

A EMPP é caracterizada por uma progressão contínua de incapacidade desde que é diagnosticada. No entanto, em determinados doentes, a progressão pode não ser uniforme, eventualmente existindo surtos seguidos de remissões e momentos de *plateau* no decorrer da doença <sup>22</sup> (Fig. 5). A paraparésia espástica progressiva é muito comum e outros sinais clínicos como a ataxia sensorial, ataxia cerebelar, falha visual cognitiva e progressiva <sup>3</sup>.



**Figura 4.** Curso da Esclerose Múltipla tipo Secundária Progressiva (EMSP). Adaptado de Klineova S <sup>22</sup>

Ambos os fenótipos progressivos da EM podem ser sub-caracterizados como:

- ativos com progressão - o doente teve um surto e um agravamento gradual;
- ativos sem progressão - o doente teve um surto num determinado momento;
- não ativos com progressão - diminuição na velocidade de caminhada;
- não ativos sem progressão - doença estável/*plateau* <sup>24</sup>.

Esta sub-caracterização surgiu para auxiliar no momento de instituir a terapêutica individualizada <sup>24</sup>.

## **6.5. Síndrome Radiologicamente Isolada (SRI)**

A SRI não é considerada um fenótipo da EM uma vez que os sinais e sintomas clínicos característicos não são presenciados. Apenas existe a identificação de anormalidades características na RM, sugestivas de desmielinização da EM, que por si só não são suficientes para estabelecer o diagnóstico. A SRI é descoberta quando uma pessoa apresenta outra condição patológica, como por exemplo, uma forte enxaqueca, e o neurologista prescreve a ressonância magnética como exame complementar. Segundo a literatura, numa percentagem de doentes identificados com esta síndrome verificou-se uma progressão das lesões e alguns desenvolveram EM dentro de 5 anos, tendo surgido, assim, a SRI <sup>16,22,24</sup>.

## **7. Tratamento**

A EM é uma doença incurável até os dias de hoje, no entanto é uma doença tratável e exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada. O objetivo principal do tratamento é diminuir o risco de aparecimento de novos surtos, diminuir o risco da progressão da doença e controlar a sintomatologia experienciada pelos doentes. É crucial uma gestão ativa da doença de modo a diminuir o seu impacto e a maximizar o bem-estar e qualidade de vida dos que sofrem de EM. A terapêutica assenta, assim, no tratamento dos surtos, tratamento sintomático, tratamento modificador da doença e tratamento de suporte, como é o caso das terapias não farmacológicas: fisioterapia, terapia ocupacional e alterações no estilo de vida <sup>18,25,32</sup>.

Quando os sintomas dos surtos são sintomas leves, como por exemplo, mudanças sensoriais leves- dormência, sensação de formigueiro-, fadiga, a maior parte das vezes não exige tratamento, e o doente geralmente melhora por si. Mas quando existem exacerbações graves que interfiram com a mobilidade, segurança ou capacidade do doente, como por exemplo, a perda de visão ou falta de equilíbrio, em 1ª linha recorre-

se a curtos cursos de altas doses de corticosteróides. Eles reduzem eficazmente a inflamação e tratam rapidamente as recaídas <sup>26</sup>.

O regime mais utilizado é a metilprednisolona intravenosa na dosagem de, até 1000 mg diários durante 3-5 dias. Recentemente, a metilprednisolona intravenosa foi comparada com a forma oral, mostrando ser igualmente eficaz na dosagem de 1000 mg por dia, durante 3 dias <sup>27</sup>, no entanto, verificou-se que quem faz o tratamento oral experiencia mais insónias <sup>28</sup>. Contudo, esta abordagem torna-se mais cómoda e menos invasiva para o doente, é mais acessível monetariamente quando comparada com o tratamento intravenoso, podendo ser considerada uma alternativa eficaz aos corticoesteróides intravenosos para tratar recaídas na EM <sup>27,28</sup>.

Em casos em que há resistência ao tratamento anterior, e após uma segunda intervenção com a metilprednisolona, ou mesmo em casos de alergia ao corticosteróide, pode recorrer-se à plasmaférese. Esta técnica consiste em retirar sangue do doente, fazer separação do mesmo (separar o plasma dos glóbulos brancos e vermelhos), fazer a troca do plasma (com plasma dador ou solução de albumina), removendo auto-anticorpos e complexos imunes e, finalmente, fazer a devolução dos outros componentes, principalmente glóbulos vermelhos, ao doente. Não é uma técnica efetiva em pessoas com EMSP <sup>29,30,31</sup>.

O tratamento de sintomas crónicos associados à doença como por exemplo, a fadiga, dificuldade locomotora, espasticidade, dor, disfunção da bexiga, distúrbios do sono, depressão, etc., é feito com recurso a fármacos indicados para esses mesmos sintomas experienciados pelos doentes que, como já referido anteriormente, podem ter apenas um ou vários em simultâneo. Casos em que a abordagem com fármacos não é necessária, ou é insuficiente para tratar os sintomas, a reabilitação é uma medida não farmacológica a ser adicionada. É capaz de manter e melhorar a autonomia do doente, promovendo a sua qualidade de vida. A reabilitação pode não só atuar em problemas de mobilidade, cuidados pessoais, atividades domésticas e no trabalho, mas também em problemas relacionados com a fala, deglutição, raciocínio e memória <sup>3,8,18</sup>.

O tratamento com recurso a medicamentos modificadores da doença (MMD) inclui os agentes imunossuppressores/imunomoduladores, e tem como objetivo alterar o curso da doença, suprimindo/modulando a atividade do sistema imunitário, reduzindo o número de surtos e/ou diminuindo a progressão da incapacidade <sup>3,25</sup>. A seleção do fármaco adequado tem de ter em consideração: a forma clínica da doença, eventuais comorbilidades ou tratamentos que o doente esteja a fazer, a atividade diária de cada doente e a sua preferência, avaliar o perfil de segurança e eficácia de cada fármaco, e monitorizar a adesão à terapêutica <sup>32</sup>.

É necessário haver a avaliação periódica do doente, e em Portugal realiza-se anualmente a monitorização da eficácia da terapia selecionada, por avaliação clínica e imagiológica, pelo menos até aos 5 anos após a doença ter sido diagnosticada. A informação reunida acerca do número de surtos, EDSS e RM vão ditar se o tratamento anteriormente instituído se mantém, ou se é necessário prescrever outro fármaco para a mesma indicação, ou se é necessário suspender a terapêutica e prescrever um fármaco de eficácia superior <sup>25,32</sup>.

De acordo com o documento Nº 4.2 de maio de 2022 sobre a “Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla” da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), em Portugal, a terapêutica modificadora da EM é dividida em fármacos de 1<sup>a</sup> e de 2<sup>a</sup> linha, de acordo com a situação clínica <sup>32</sup>. É também mencionado que a fampridina é um fármaco útil na espasticidade, dificuldade na marcha, fadiga crónica e controlo da dor. Pertence à família dos bloqueadores dos canais de potássio. Evita a saída de potássio das células nervosas danificadas pela doença, auxiliando no impulso nervoso. Existe sob a forma de comprimidos de 10mg que podem ser administrados a cada 12h, sem alimentos <sup>32</sup>.

Neste momento já existe uma panóplia de fármacos aprovados para o tratamento da EM, sendo a maior parte deles indicada para a EM com surtos. Para formas progressivas têm surgido alguns, no entanto, ainda é uma família relativamente pequena. Encontra-se na tabela 4 e na figura 6, os fármacos aprovados, o seu mecanismo de ação e indicações terapêuticas.

O primeiro fármaco a ser autorizado para o tratamento da EM foi o interferão-β-1b (Betaferon <sup>®</sup>) em 1993, seguido do interferão-β-1a (Avonex <sup>®</sup>), em 1997, para doentes diagnosticados com EMSR <sup>33</sup>. Os fármacos continuam a ser utilizados nos dias de hoje como terapêutica de primeira linha para o tratamento da SCI e em surtos, porque retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência de recaídas <sup>32</sup>.

No presente trabalho apenas serão abordadas as classes terapêuticas e os fármacos que foram mais recentemente aprovados para o tratamento de pessoas com esta doença.

**Tabela 3.** Atuais fármacos aprovados para o tratamento dos vários tipos de EM. Adaptado de <sup>32-33</sup>

Classe	Fármaco	Ano de autorização pela FDA e EMA		Nome comercial	Mecanismo de ação	Indicação terapêutica	Dosagem e via de administração	Principais efeitos adversos/ mais frequentes
Interferões	Interferão-β-1b	1995	1993	Betaferon	<p>Não está completamente definido, mas pensa-se que o INF- β, ao ligar-se a recetores específicos da superfície celular, ocorrem vários eventos como o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias e diminuição de citocinas pró-inflamatórias, estabilizando a inflamação desregulada do SNC;</li> <li>- Redução da ativação das células T e da sua posterior passagem para o SNC.</li> </ul> <p>Os INF- β tornam um ambiente pró-inflamatório, num ambiente anti-inflamatório.</p>	SCI *; EMSR; EMSP com surtos	<p>0,25 mg; s.c. dia sim, dia não;</p> <p>Requer titulação da dose no início do tratamento.</p>	<p>Reação no local da injeção, sintomas gripais, dor, febre, arrepios, edema periférico, astenia;</p> <p>Depressão e tendência suicida;</p> <p>Cefaleias, insónias;</p> <p>Dor abdominal;</p> <p>Aumento das transaminases hepáticas;</p> <p>Mialgia, Hipertonia, Artralgia;</p> <p>Urgência urinária.</p>
	Interferão-β-1a	1996	1997	Avonex		SCI *; EMSR	<p>30 µg i.m. uma vez por semana;</p> <p>Não é obrigatório titulação.</p>	<p>Contagem leucocitária diminuída;</p> <p>Cefaleias;</p> <p>Rinorreia;</p> <p>Vómitos, diarreia</p>

							náuseas; Erupção cutânea, aumento da sudação, contusão; Anorexia; Sintomas gripais. Depressão, insónia.
Interferão- $\beta$ - 1a	1996	1998	Rebif		SCI *; EMSR	22 ou 44 $\mu$ g; s.c. três vezes por semana;  É aconselhado fazer titulação	Sintomas gripais; Reações no local da injeção; Aumento das transaminases hepáticas e diminuição na contagem leucocitária; Depressão, insónia; Cefaleias; Diarreia, náuseas, vómitos
Peginterferão- $\beta$ -1a	2014 (EMA)		Plegridy	A peguilação do INF- $\beta$ -1a protege a molécula de IFN $\beta$ da degradação e proteólise. Assim apresenta uma semi-vida maior.	EMSR	125 $\mu$ g; s.c / i.m. a cada 14 dias;  É necessário fazer titulação	Depressão; Cefaleia, convulsão; Náusea, vómitos; Mialgia, artralgia; Sintomas relacionados com a injeção; sintomas

								gripais; Aumento das transaminases hepáticas
Acetato de glatirâmero	Acetato de glatirâmero	1996	2004	Copaxone  Clift	Competição com os péptidos da mielina (auto-antigénios) para se ligarem às APC's; Antagonismo no recetor de células T específicas da mielina; Indução de células T reguladoras que segregam citocinas potencialmente anti- inflamatórias e provocam supressão de células TH1 pró- inflamatórias no SNC.	SCI; EMSR	Ambos: 40 mg; s.c., três vezes por semana com um intervalo de, pelo menos, 48 horas	Infeção, síndrome gripal; Ansiedade, depressão; Dor de cabeça, sensação de mal- estar; Erupção cutânea; Dor nas articulações ou nas costas, sensação de fraqueza; Reações no local de injeção; Dor não específica.
Imunomoduladores  orais	Teriflunomida	2012	2013	Aubagio	Inibe de forma seletiva e reversível a DHO-DH-enzima mitocondrial envolvida na cadeia respiratória, responsável pela síntese de novo de pirimidina-, havendo assim uma redução da proliferação de linfócitos T e B ativados, sem	SCI; EMSR	14 mg, ou 7 mg; Oral, 1 cpd por dia	Aumento das enzimas hepáticas; Sintomas gripais; Infeção das vias respiratórias, do trato urinário, herpes oral; Neutropenia,

					causar morte celular.			anemia; Cefaleias; Diarreia, náuseas; Alopécia; Poliúria, Menorragia; Dor, astenia; Diminuição da contagem de leucócitos, neutrófilos.
	Fumarato de Dimetilo	2013	2014	Tecfidera	Ativa a via de transcrição do fator Nuclear (eritróide-derivado 2) -tipo 2 (Nrf2), regulando positivamente os genes antioxidantes dependentes do Nrf2. Reduz significativamente a ativação das células imunitárias e a subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias.	EMSR	Oral, 1 cps, duas vezes por dia;  Titulação de dose: 120 mg, 2x/dia até ao dia 7; 240 mg, 2x/dia a partir do dia 8.	Gastroenterite; Linfopenia e Leucopenia; Rubor; Diarreia, náusea, dor abdominal; Sensação de calor; Corpos cetônicos elevados na urina; Aumento das transaminases hepáticas.
Depletores celulares	Mitoxantrona	1998		Novantrone	Intercala-se com o DNA provocando quebras na sua cadeia. Potente inibidor da topoisomerase II,	EMSP com surtos; EM Progressiva recidivante	i.v. perfusão de curta duração;  Pode ser repetida a	Riscos cardiovasculares; Leucemia

				enzima responsável pelo desenrolamento e reparação do ADN danificado; Interfere também com o RNA; Inibe a proliferação de macrófagos, células T e B, e prejudica a apresentação de antígenos, bem como a secreção de interferão gama, TNFα e IL-2.	(em doentes para os quais não estão disponíveis tratamentos alternativos)  Terapêutica de 2ª linha.	cada 1-3 meses (dose máxima ao longo da vida: 72 mg/m <sup>2</sup> )	
Alemtuzumab	2013	2014	Lemtrada	Depleção de linfócitos B e T (reguladores e autorreativos) através da sua ligação ao antígeno CD52.	EMSR muito ativa, em rápida evolução; EMSR, 2ª linha**	i.v. perfusão  12 mg/dia, durante 2 ciclos de tratamento inicial. Se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais. Os ciclos são anuais.	Infeção das vias respiratórias superiores, do trato urinário, pelo vírus do herpes; Papiloma da pele; Linfopenia, leucopenia, neutropenia; Cefaleia, insónia, depressão; Doença de Basedow, hiper- e hipotireoidismo; Reações relacionadas com a perfusão.
Ocrelizumab		2018	Ocrevus	Depleção de linfócitos B através	EMSR muito	i.v. perfusão;	Infeção das vias

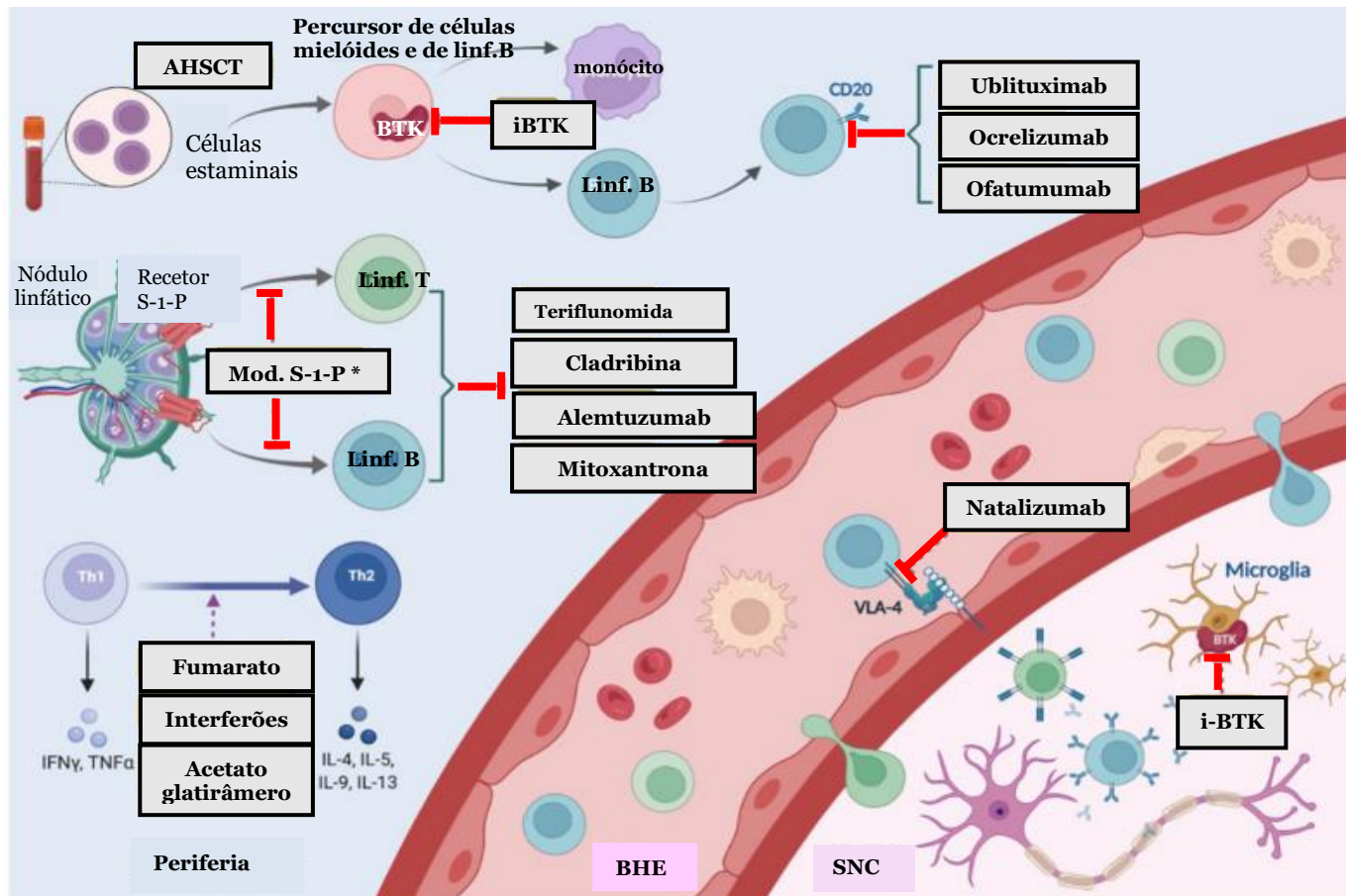
				da sua ligação ao antígeno CD20	ativa, em rápida evolução ***; EMSR, 2ª linha  EMPP	600 mg; <u>Inicialmente:</u> duas perfusões com intervalo de duas semanas; <u>subsequentemente:</u> uma perfusão a cada 6 meses, a contar desde o dia da primeira perfusão)	respiratórias superiores, nasofaringite, gripe; Infecção pelo herpes zoster; Neutropenia; IgM diminuída e IgG também; Reações relacionadas com a perfusão.
	Ofatumumab	2020	2021	Kesimpta	EMSR muito ativa, em rápida evolução***; EMSR, 2ª linha	s.c. semanalmente; 20 mg na semana 0,1 e 2; Mensalmente, a partir da semana 4	Infeções do trato respiratório superior, do trato urinário; herpes oral; Reação no local da injeção; IgM diminuída.
	Ublituximab	2022	-----	Briumvi	SCI, EMSR e EMSP-ativa	i.v. primeira infusão de 150 mg com duração de 4 horas; duas semanas depois, infusão de 450 mg com	Infeções do trato respiratório superior e inferior, infecções pelos herpes vírus; Neutropenia; Dor nas

							duração de 1h; 24 semanas após a primeira infusão, repete-se a 2 <sup>a</sup> infusão. Depois, a cada 24 semanas, faz-se uma infusão de 450 mg com duração de 1h.	extremidades; Reações relacionadas com a infusão;
	Cladribina	2017	2019	Mavenclad	Acumula-se e incorpora-se no DNA de linfócitos, que têm níveis elevados de desoxicitidina cinase e níveis baixos de desoxinucleotidase, resultando na quebra da cadeia de DNA, e na inibição da síntese e reparação do ADN.	EMSR muito ativa, em rápida evolução; EMSR, 2 <sup>a</sup> linha**	Oral; Distribuição de uma dose total de 3,5 mg/kg de peso corporal, durante 2 anos (1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano)	Herpes oral, infeção pelo herpes <i>Zoster</i> ; Erupção cutânea, alopecia; Linfopenia.
Moduladores da migração celular	Natalizumab	2004	2006	Tysabri	Impede a migração de linfócitos B e T para o SNC porque: Liga-se à integrina $\alpha 4\beta 1$ e bloqueia a sua interação com o recetor VCAM-1; Bloqueia a interação da integrina $\alpha 4\beta 7$ com a molécula 1 de adesão da célula de adressina mucosal (MadCAM-1).	EMSR muito ativa, em rápida evolução; EMSR ,2 <sup>a</sup> linha**	i.v.; Perfusão de 300 mg a cada 4 semanas	Nasofaringite, infeção do trato urinário, infeção por herpes; Anemia; Reações relacionadas com a perfusão; Náuseas, fadiga,

								tonturas, cefaleias; Artralgia; Erupção cutânea.
Fingolimod	2010	2011	Gilenya	Inibição dos recetores da esfingosina-1-fosfato subtipo 1, presentes nos linfócitos, bloqueando a sua migração dos gânglios linfáticos para a circulação e para o SNC	EMSR muito ativa, em rápida evolução; EMSR - 2ª linha**	Oral , 1 cps por dia	Gripe, sinusite; Carcinoma basocelular; Linfopenia, leucopenia; Depressão; Cefaleias; Visão enevoada; Bradycardia; Hipertensão; Tosse; Diarreia; Eczema, alopecia, prurido; Lombalgia; Aumento das transaminases hepáticas.	
Siponimod	2019	2020	Mayzent		EMSP com surtos	Oral;  Titulação: 0,25 mg, uma vez por dia nos dias 1 e 2, seguido de 0,5 mg uma vez	Infeção pelo herpes <i>zoster</i> ; Carcinoma basocelular; Linfopenia; Cefaleias;	

						por dia no dia 3, 0,75 mg no dia 4, e 1,25 mg no dia 5. Dia 6 alcança os 2 mg****, dose de manutenção.	Edema macular; Bradicardia; Hipertensão; Náuseas e diarreia; Dor nas extremidades; Edema periférico, astenia; Prova de função hepática aumentada.
Ozanimod	2020		Zeposia		EMRR com doença ativa	Oral;  Titulação: 0,23 mg do dia 1 ao 4; 0,46 mg do dia 5 ao 7; 0,92 mg a partir do dia 8.	Nasofaringite; Infeção pelo herpes <i>zoster</i> , herpes <i>simplex</i> , infeção das vias respiratórias, urinárias; Linfopenia; Cefaleia; Bradicardia; Hipertensão; Edema periférico; Aumento das transaminases hepáticas.
Ponesimod	2021		Ponvory		EMRR com doença ativa	Oral;	Nasofaringite, infeção das vias

						Titulação de 2 mg até à dose de manutenção de 20 mg a partir do dia 14.	respiratórias superiores, infeções do trato urinário, herpes <i>zoster</i> ; Leucopenia; Alanina aminotransferase aumentada.
<p>*Com risco elevado de desenvolver EM clinicamente definida.</p> <p>**Apenas se considera o tratamento de 2ª linha com qualquer um destes fármacos (alemtuzumab, cladribina, fingolimod, natalizumab) em caso de o doente se encontrar com EMSR ativa e não estiver a responder a pelo menos um fármaco de 1ª linha, ou quando a doença se apresenta de tal modo ativa, que seja necessário atuar com um fármaco mais ativo <sup>32</sup>.</p> <p>***Considerando a eficácia do ofatumumab e ocrelizumab, e a sobreposição existente entre os dois fenótipos de EM por surtos, estes podem ser considerados como fármacos de 1ª linha em formas muito ativas ou em rápida evolução <sup>32</sup>.</p> <p>**** A dose de manutenção será de 1 mg de siponimod diário caso do doente apresente o genótipo para a CYP2C9 seguinte: CYP2C9*1*3 ou CYP2C9*2*3. São metabolizadores intermédios <sup>44</sup>.</p> <p>SCI:Síndrome Clinicamente Isolado; EMRS: Esclerose Múltipla Surto-Remissão; EMSP: Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; i.m.: intramuscular; s.c.: subcutânea; i.v.: intravascular; cpd: comprimido; cps: cápsula.</p>							



**Figura 6.** Mecanismo de ação dos MMD e de algumas abordagens futuras (i-BTK e AHSCT). Adaptado de Yang JH <sup>34</sup>  
 \*Mod.S-1-P: Moduladores dos recetores esfingosina-1-fosfato: fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod; i-BTK: inibidores da BTK; AHSCT: Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas; BHE: barreira hemato-encefálica; SNC: sistema nervoso central

## 7.1. Moduladores da migração celular (moduladores dos recetores esfingosina-1-fosfato)

O Ozanimod, o Siponimod e o Ponesimod são análogos da esfingosina-1-fosfato (*sphingosine 1-phosphate* (S1P)), uma molécula sinalizadora envolvida em inúmeros processos biológicos, como por exemplo, na migração celular, que atua no sistema imunitário, no SNC, na BHE e no sistema cardiovascular. Está implicada em algumas doenças, como inflamação, cancro e nomeadamente na EM, uma vez que esta molécula se encontra aumentada no LCR e no parênquima cerebral destes doentes. A S1P tem afinidade por cinco tipos de recetores (S1PR1-5), acoplados à proteína G, a partir dos quais os sinais celulares são transduzidos. Encontram-se expressos em muitos tipos de células do sistema imunitário, do endotélio, do SNC e do sistema de condução, sendo o recetor do tipo 1, o mais prevalente <sup>35,36</sup> (Tabela 4.).

**Tabela 4.** Tipos de recetores S1P, sua localização, sua função e tipos de células onde são expressos. Adaptado de Chun J <sup>35</sup> e Ruggieri S <sup>36</sup>

Localização	Função	Expressão celular	Tipo de recetores				
			S1P R <sub>1</sub>	S1PR 2	S1PR 3	S1PR 4	S1PR 5
Sistema Imunitário	Tráfego de células imunitárias (migração, quimiocinese)	Linfócitos B	x	x	x	x	
		Linfócitos T	x			x	
		Células NK	x				x
		Monócitos/macrófagos	x	x	x	x	
	Expressão do tecido linfóide	Células dendríticas	x		x	x	
Endotélio	Permeabilidade Regulação do tónus vascular	Células endoteliais	x	x	x	x	x
Sistema de condução	Controlo da frequência cardíaca	Miócitos atriais	x				
		Células do músculo liso	x	x	x		
SNC	Migração de neurónios Função dos oligodendrócitos	Neurónios	x	x	x		x
		Astrócitos	x	x	x		x
		Microglia	x	x	x		x
		Oligodendrócitos	x		x		x

Os moduladores dos recetores S1P exercem a sua ação terapêutica, principalmente devido à inibição dos recetores do tipo 1, que se encontram nos linfócitos, impedindo a migração destas células, dos gânglios linfáticos para a circulação periférica e, conseqüentemente, para o SNC <sup>35</sup>. Têm efeitos complexos nos S1PR's porque atuam

tanto como agonistas ditos normais (nos recetores tipo 3, 4 e 5), ou como fortes agonistas que produzem um antagonismo funcional (nos recetores do tipo 1). Assim, os linfócitos deixam de responder ao sinal da esfingosina-1-fosfato, permanecem nos nódulos linfáticos, e não atingem o SNC <sup>35</sup>.

Estes fármacos atravessam a BHE, exercendo os seus efeitos nos S1PR<sub>1</sub> das células presentes no SNC, promovendo a remielinização e prevenindo a neurodegeneração. Pensa-se que estes efeitos ao nível do SNC também ocorram através dos recetores do tipo 5, porque este tipo de recetor está relacionado com a sobrevivência dos oligodendrócitos, e com a formação e manutenção da integridade da BHE <sup>35,56</sup>.

### **7.1.1. Fingolimod**

O primeiro fármaco a surgir neste grupo foi o Fingolimod, com nome comercial Gilenya<sup>®</sup>, aprovado em 2010 pela FDA e em 2011 pela EMA. Recentemente, em 2018, foi aprovado para ser utilizado na pediatria <sup>35,37</sup>. Foi o primeiro fármaco de administração oral para o tratamento de doentes com EM do tipo surto-remissão /recorrente-remitente <sup>37</sup>. De acordo com a norma da DGS de 2015, em Portugal o Fingolimod é utilizado como terapêutica de 1<sup>a</sup> linha em situações de EM surto-remissão graves em rápida evolução, definida como 2 ou mais surtos no ano anterior e na RM apresentar pelo menos uma lesão captante ou aumento da carga lesional em T2, e como terapêutica de 2<sup>a</sup> linha em casos de EM surto-remissão ativa onde, pelo menos um fármaco de 1<sup>a</sup> linha não surtiu efeito (Formulações de interferão-β, Acetato de glatirâmero, Teriflunomida, Fumarato de Dimetilo ou Alemtuzumab) <sup>38</sup>.

O fingolimod é um análogo estrutural da esfingosina-1-fosfato, é o único pró-fármaco entre os fármacos desta classe, e por isso, precisa de sofrer metabolismo pela ação da esfingosina-cinase para poder ficar ativo e exercer o seu efeito. Além do mais, não é seletivo e atua em todos os tipos de recetores de esfingosina-1-fosfato (S1P<sub>1-5</sub>) <sup>35</sup>.

### **7.1.2. Siponimod**

O Siponimod, com nome comercial Mayzent<sup>®</sup>, foi aprovado em 2019 pela FDA para a SCI, EMRR e EMSP, e em 2020 pela EMA para a EMSP ativa, não sendo eficaz em casos de EMSP não-ativa <sup>39,40</sup>.

Em Portugal, de acordo com as “Orientações para a utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla” da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de

2022, o siponimod é indicado como terapêutica de primeira linha em pessoas com EM progressiva com surtos <sup>32</sup>.

É um análogo da S1P com afinidade para os recetores do tipo 1 e 5, regulando a migração dos linfócitos a partir dos nódulos linfáticos e com um papel importante na reparação e mielinização no SNC <sup>41</sup>.

Encontra-se disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película, com as seguintes dosagens: 0,25 mg, 1 mg e 2 mg, para titulação até à dose de manutenção de 2 mg. É para ser tomado diariamente, com ou sem alimentos <sup>40</sup>.

Inicialmente, o siponimod foi investigado no estudo BOLD (NCT00879658), um ensaio clínico de fase 2, entre março de 2009 e outubro de 2010, cujo objetivo assentou em determinar a relação dose-resposta deste fármaco na atividade das lesões cerebrais e avaliar a sua segurança e tolerabilidade em doentes com EM do tipo recorrente-remitente <sup>46</sup>. Neste estudo foram feitos sequencialmente dois *cohort's*: no *cohort 1*, os doentes foram separados aleatoriamente (1:1:1:1) para receberem 10 mg, 2 mg, 0,5 mg de siponimod ou placebo, uma vez por dia, durante 6 meses; no *cohort 2*, que se iniciou ao 3<sup>a</sup> mês do *cohort 1*, os doentes foram distribuídos aleatoriamente (4:4:1) para receberem 1,25 mg, 0,25 mg de siponimod ou placebo, uma vez por dia, durante 3 meses, mas neste *cohort* foi implementado um esquema de titulação. O perfil dose-resposta mostrou bons resultados na RM (uma redução dependente da dose nas lesões ativas), e o perfil de maior segurança e tolerabilidade foi observado nas doses mais baixas e com o regime de titulação inicial, diminuindo os riscos de bradiarritmias <sup>46</sup>.

Foi ainda realizada uma extensão do BOLD, que consistiu num prolongamento de 24 meses do BOLD inicial para avaliar a segurança e eficácia do siponimod. Observou-se um efeito sustentado nos resultados de RM em doses de 2 mg e 10 mg, bem como o da adoção de um esquema de titulação de dose para diminuir os efeitos de bradicardia, após a administração da primeira dose. Entre a dose de 2 mg e a dose de 10 mg, a mais baixa foi a escolhida para estudos futuros (EXPAND), por não provocar uma taxa de linfopenia tão baixa como aquela observada com a dose de 10 mg <sup>47</sup>.

De seguida, realizou-se o estudo EXPAND (NCT01665144), um estudo de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, que envolveu 1651 pessoas com EMSP – até agora foi o maior ensaio clínico realizado com pessoas com este tipo de EM-, entre fevereiro de 2013 e junho de 2015 <sup>42</sup>.

Os critérios de inclusão compreenderam: idade entre os 18 e os 60 anos, ter um diagnóstico de EMSP, apresentar uma incapacidade moderada a avançada pela EDSS com valores entre 3,0 e 6,5, ter tido EMSR de acordo com os critérios de McDonald de 2010, apresentar uma progressão documentada pela EDSS nos dois anos anteriores ao estudo, e não terem experienciado surtos nos três meses que antecederam à

distribuição. Houveram alguns critérios de exclusão: pessoas com doenças imunológicas, cardíacas, pulmonares, diabetes não controlada, anticorpos negativos do vírus varicela *zoster* e, um a ser destacado, apresentar um genótipo CYP 2C9\*3\*3<sup>42</sup>.

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (2:1) para receberem 2 mg de siponimod ou de placebo correspondente. Procedeu-se à seguinte titulação: 0,25 mg uma vez por dia nos dias 1 e 2; 0,5 mg uma vez por dia no dia 3; 0,75 mg no dia 4; 1,25 mg no dia 5 e a partir do dia 6, a dose de manutenção, 2 mg diariamente. O estudo teve uma duração média de 21 meses, com uma mediana de idades de 47 anos, os participantes apresentavam uma mediana da doença de 15 anos e o valor mediano de EDSS inicial foi 6,0<sup>42</sup>.

O parâmetro de avaliação principal do EXPAND foi o tempo necessário até haver 3 meses de CDP, sustentada durante 3 meses. A CDP foi definida como: aumento de 1 ponto ou de 0,5 pontos na EDSS quando os valores iniciais eram entre 3,0 e 5,0, ou entre 5,5 e 6,5, respetivamente. E, comparativamente ao placebo, verificou-se que este novo fármaco a atrasou. Os parâmetros de avaliação secundários foram: o tempo até 3 meses de agravamento confirmado de pelo menos 20%, desde os valores iniciais no teste cronometrado da marcha de 25 pés (correlacionado com a EDSS) e a alteração, desde os valores iniciais, no volume das lesões T2. Outros parâmetros de avaliação secundários foram avaliados, bem como efeitos adversos e alterações laboratoriais<sup>42</sup>.

Foram obtidos a cada 3 meses, exames neurológicos completos, a avaliação da marcha e a pontuação na EDSS. Exames de RM foram realizados no início do estudo, nos meses 12, 24, 36 e no fim do tratamento. As pessoas que apresentaram uma CDP aos 6 meses, foram encaminhadas para receber siponimod em regime de rótulo aberto ou terminaram o tratamento<sup>42</sup>.

Completaram o EXPAND, 80% dos participantes: 82% pessoas tratadas com siponimod e 78% com placebo. Verificou-se uma CDP ao 3º mês em apenas 26% da população tratada com siponimod e 32% naquela tratada com placebo correspondente. O siponimod também mostrou diminuir o risco de CDP a 6 meses. Foi possível observar que o siponimod foi eficaz em retardar a perda de volume cerebral e ajudou ao nível das lesões realçadas por gadolínio (lesões T1) e nas lesões T2 novas ou pré-existentes, impedindo o seu aumento e/ou aparecimento, tendo sido associado a melhorias na integridade e mielinização do tecido cerebral<sup>42,45</sup>. Estes resultados são consistentes com o efeito do siponimod no SNC em modelos pré-clínicos, fortalecendo a ideia de que esta nova abordagem terapêutica é promissora no que diz respeito à mielinização<sup>45</sup>.

A taxa anual de surtos foi mais baixa em pessoas tratadas com o siponimod e relativamente ao teste cronometrado da marcha de 25 pés, não houve um efeito significativo de melhoria com o siponimod <sup>42</sup>.

Houve uma extensão do EXPAND até aos 75 meses, em rótulo-aberto, no qual transitaram 1220 doentes. Aqueles que estavam a ser tratados com siponimod, continuaram com 2 mg diários, já o grupo tratado anteriormente com placebo, deu início ao tratamento com o siponimod. As diferenças ao nível dos resultados entre o grupo tratado com siponimod e com placebo correspondente no estudo EXPAND, realçam a importância de iniciar precocemente o tratamento com este novo fármaco. O prolongamento do estudo inicial permitiu provar que o siponimod é uma alternativa a ser utilizada no tratamento a longo prazo de doentes com EMSP, uma vez que a eficácia clínica e o perfil de segurança foram consistentes com o estudo inicial <sup>44</sup>.

O siponimod sofre metabolização hepática. Por isso, antes dar início ao tratamento com este fármaco, é necessário realizar uma genotipagem para CYP2C9. Metabolizadores rápidos, podem receber a dose completa de 2 mg. Os doentes que apresentem os genótipos CYP2C9\*2\*3 ou \*1\*3, são metabolizadores intermédios e assim, carecem de um ajuste na dose de manutenção para apenas 1 mg. Mas doentes homocigóticos para a CYP2C9\*3\*3, são metabolizadores lentos, e não podem ser tratados com siponimod. A contra-indicação e/ou o ajuste de dose são importantes a ter em conta no momento da escolha da terapêutica mais adequado porque este tipo de doentes são metabolizadores lentos do siponimod, evitando-se assim, uma possível acumulação do fármaco no organismo do doente <sup>44</sup>.

Os efeitos secundários mais comuns experienciados foram, dores de cabeça, nasofaringite, infeção do trato urinário e quedas. Os efeitos secundários mais frequentemente observados e diretamente associados à ação do siponimod nos receptores S1P foram, a bradicardia no início do tratamento, a hipertensão, a linfopenia, o edema macular, com ou sem sintomas visuais, as convulsões e a reativação do vírus varicela *zoster* <sup>42</sup>.

### **7.1.3. Ozanimod**

O Ozanimod, com nome comercial Zeposia<sup>®</sup>, foi aprovado em 2020 pela FDA e pela EMA, para o tratamento de doentes com EMRR, SCI e EMSP com surtos e para a EMRR, respetivamente <sup>48,49</sup>.

Tal como o siponimod, o ozanimod é um modulador dos receptores S1P e apresenta grande afinidade para os receptores 1 e 5. Assim, o ozanimod atua maioritariamente

nas células envolvidas na resposta imunitária adaptativa, tendo um impacto mínimo naquelas envolvidas na resposta imunitária inata<sup>48,49</sup>.

O ozanimod é extensamente metabolizado, dando origem a vários metabolitos circulantes, sendo os dois principais, ativos: o CC 112273 e CC 1084037, com seletividade semelhante para os S1P-R<sub>1</sub>, relacionados com a libertação dos linfócitos através dos gânglios linfáticos, e para os S1P-R<sub>5</sub>, relacionados com a neuroproteção<sup>50</sup>. Não apresenta afinidade para os recetores S1P-R<sub>3</sub>, como é o caso de outro fármaco da mesma classe atualmente utilizado no tratamento da EM, o fingolimod. Este fármaco mais antigo, ao atuar a nível dos S1P-R<sub>3</sub>, e ativando-os, pode gerar bloqueios na condução ventricular. O fingolimod também produz um ligeiro prolongamento do intervalo QT, embora importante<sup>53</sup>. Numa comparação indireta entre os ensaios independentes realizados com o fingolimod e com o ozanimod verificou-se que, apesar de ambos diminuírem a taxa anual de recidivas, o ozanimod apresentou um melhor perfil benefício-risco, tornando-o uma abordagem terapêutica mais segura a nível cardíaco e do seu efeito no intervalo QT, bem como uma menor taxa de efeitos adversos<sup>53,54</sup>.

O ozanimod mostrou uma possível proteção contra as alterações estruturais a nível cerebral que vão ocorrendo com a progressão da EM uma vez que, nos ensaios clínicos seguidamente abordados, observou-se uma diminuição da perda de volume cerebral, inclusive, do volume total do cérebro, da substância cinzenta e do volume talâmico, que estão relacionados com as capacidades/incapacidades físicas e cognitivas dos doentes<sup>51,52</sup>. Abrandando a perda de volume cerebral, a qualidade de vida dos doentes com EM é, conseqüentemente, melhorada.

Encontra-se disponível sob a forma de cápsulas para administração oral com três dosagens distintas: 0,23 mg; 0,46 mg; 0,92 mg, uma vez que é sujeito a titulação na primeira semana de tratamento, até uma dose máxima diária de 0,92 mg. A titulação inicia com 0,23 mg diários nos dias 1,2,3 e 4; 0,46mg nos dias 5, 6 e 7; e 0,92 mg a partir do dia 8, com objetivo de minimizar os possíveis efeitos secundários relacionados com o sistema cardiovascular<sup>49</sup>. No caso de esquecimento de alguma toma durante as primeiras duas semanas de tratamento, será necessário iniciar-se o regime de titulação novamente<sup>49,50</sup>.

O ozanimod foi estudado no RADIANCE II, um ensaio clínico de fase 2, no qual foi comparado com um placebo durante 24 semanas, entre dezembro de 2013 e março de 2015. Mostrou ser seguro, bem tolerado e mais eficaz em doentes com EM ativa. Houveram três grupos em estudo: um com placebo, outro com uma dose de 0,46 mg de ozanimod e o terceiro com 0,92 mg de ozanimod. Foram obtidos níveis mais baixos de lesões ativas cerebrais, por RM, e a taxa anual de surtos foi também mais baixa, com

maior eficácia no grupo tratado com a dose superior de ozanimod. No fim do estudo, os doentes puderam ingressar numa fase de extensão cega, com duração de dois anos <sup>50</sup>. Neste ensaio, os doentes anteriormente tratados com ozanimod mantiveram as doses por mais dois anos, e os doentes que tinham feito parte do grupo de placebo, iniciaram pela primeira vez o fármaco em estudo <sup>50</sup>. Completou esta extensão, 89,6% dos participantes. Ao fim dos 2 anos a percentagem de participantes que estavam livres de lesões T1 com contraste de gadolínio variou entre 86,5% e 94,6%. O ozanimod demonstrou ser eficaz em quem continuou e em quem o iniciou durante os dois anos de estudo <sup>50</sup>.

Nos estudos RADIANCE III e o SUNBEAM, ambos estudos de fase 3, avaliou-se a segurança e eficácia do ozanimod comparativamente com o INF- $\beta$ -1<sup>a</sup> i.m.. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1), para ozanimod oral diário 1,0 mg ou 0,5 mg ou INF- $\beta$ -1a i.m. semanal 30  $\mu$ g. Estes estudos envolveram pessoas com idades entre os 18 e os 55 anos, diagnosticados com EM de acordo com o critérios de McDonald de 2010, com historial de lesões de EM comprovadas pela RM, com uma pontuação na EDSS entre 0,0 e 5,0, e pelo menos uma recaída nos 12 meses antes do rastreio ou, pelo menos, uma recaída nos 2 anos anteriores ao rastreio e, pelo menos, uma lesão com realce de gadolínio nos 12 meses anterior à distribuição <sup>51,52</sup>.

O objetivo principal de ambos os estudos foi a avaliação da taxa de recidiva anual. Os secundários compreenderam: o número de lesões T2 novas ou aumentadas; o número de lesões em T1 realçadas por gadolínio; período de tempo até à CDP (com aumento de pelo menos 1 ponto na EDSS), entre outros critérios adicionais. <sup>51,52</sup>.

Nos grupos tratados com ozanimod, a titulação foi igual: 0,23 mg de ozanimod nos dias 1, 2, 3 e 4; 0,46 mg de ozanimod nos dias 5, 6 e 7; e a partir do dia 8, um grupo manteve 0,46 mg e o outro passou a 0,92 mg até ao final do estudo. O grupo do INF- $\beta$ -1a, recebeu uma injeção de 30  $\mu$ g, semanalmente durante as 24 semanas de tratamento <sup>51</sup>.

Foram administrados placebos i.m.'s, semanalmente, semelhantes ao INF- $\beta$ -1a aos grupos a receber ozanimod, e foram administradas cápsulas de placebo diariamente no grupo tratado com INF- $\beta$ -1a, tendo-lhes sido alertado para um tratamento profilático dos sintomas idênticos aos da gripe, com ibuprofeno ou paracetamol 1h antes de cada injeção e nas 24 horas seguintes <sup>51</sup>.

Antes de se iniciar o tratamento, cada doente realizou um eletrocardiograma (ECG) e nas 6 horas que seguiram à dose inicial, repetiu-se o ECG a cada hora para monitorizar a frequência cardíaca e o possível desenvolvimento de um bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau ou intervalo QTcF prolongado <sup>51</sup>.

A diferença entre estes ensaios de fase 3 foi a sua duração: o RADIANCE teve uma duração de 24 meses, de dezembro de 2013 a março de 2015 com 1320 participantes

com EM, enquanto que o SUNBEAM foi de apenas 12 meses, de dezembro de 2014 a novembro de 2015 e envolveu 1346 doentes com EM <sup>51,52</sup>.

Os resultados obtidos pelo RADIANCE III mostraram que o ozanimod é eficaz comparativamente ao INF- $\beta$ -1a, uma vez que se obtiveram valores significativamente mais baixos ao nível: da taxa anual surtos, do número de lesões novas em T2, ou aumento das pré-existentes, e do número de lesões T1 aumentadas no contraste de gadolínio. A dosagem de ozanimod 0,96 mg foi mais eficaz do que a de 0,46 mg. O Zeposia<sup>®</sup> mostrou uma possível proteção contra as alterações estruturais cerebrais que vão ocorrendo com o desenvolvimento da doença ao longo dos anos, uma vez que a perda de volume cerebral diminuiu nos doentes com EM tratados com este medicamento <sup>51</sup>. A taxa anual de surtos foi de 0,17 no grupo tratado com ozanimod 0,96 mg, de 0,22 no grupo tratado com ozanimod 0,46 mg e de 0,28 no grupo tratado com INF- $\beta$ -1a. Os resultados das RM's mostraram que o número médio de lesões hiperintensas em T2, novas ou aumentadas, e o número médio de lesões em T1 realçadas por gadolínio, foram inferiores nos grupos de tratamento com ozanimod, comparativamente com o grupo tratado com INF- $\beta$ -1a <sup>51</sup>.

Relativamente aos resultados obtidos no SUNBEAM, a taxa anual de surtos no fim dos 12 meses de tratamento, comparativamente com o INF- $\beta$ -1a, foi inferior em ambos os grupos tratados com ozanimod, tendo sido a dosagem de 0,96 mg de ozanimod a ter conseguido atingir uma taxa anual de surtos mais baixa <sup>52</sup>.

Comparando ambos os ensaios clínicos de fase 3, o RADIANCE III obteve uma taxa anual de surtos inferior ao SUNBEAM. Em ambos os ensaios verificou-se uma menor perda de volume cerebral nos grupos tratados com ozanimod, do que no grupo tratado com INF- $\beta$ -1a. O ozanimod apresentou uma boa tolerabilidade comparativamente com o INF- $\beta$ -1a, uma vez que a incidência de efeitos adversos graves foi menor e, entre os grupos tratados com o novo fármaco, foi baixa e equivalente <sup>52</sup>. O escalonamento da dose da substância em estudo evitou a ocorrência de eventos cardiovasculares significativos <sup>51</sup>.

O RADIANCE III e o SUNBEAM foram dois ensaios de extrema importância para uma posterior aprovação do ozanimod no tratamento de pessoas com EMSR na União Europeia, e para pessoas com EM ativa, incluindo a SCI, a EM do tipo surto-remissão e a do tipo secundária progressiva ativa, nos Estados Unidos.

No que diz respeito à biotransformação do ozanimod, este fármaco é extensamente metabolizado, estando envolvidas várias vias na sua metabolização, nomeadamente, a aldeído-desidrogenase (ALDH), a álcool-desidrogenase /ADH), as isoformas 3A4 e 1A1 do citocromo P450, e a microflora intestinal. O ozanimod apresenta dois metabolitos

ativos e interconversíveis: o CC 112273 e o CC 1084037, com uma atividade e seletividade para S1P1 e S1P5, semelhantes. O CC 112273 é metabolizado pela CYP 2C8 e forma o RP101509 ou é reduzido pela carbonil-redutase (CBR), para formar o CC1084037. Este último, é metabolizado pela aldo-ceto redutase (AKR) 1C1/1C2 e/ou pelas 3 $\beta$ - e 11 $\beta$ hidroxisteroide desidrogenase (HSD) para formar o metabolito CC 112273. Esta interconversão favorece o CC 112273, e, os fatores que afetam um metabolito também afetam o outro <sup>55</sup>.

O tempo necessário para atingir a concentração máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) do ozanimod é de cerca de 8 horas, do seu metabolito CC 112273 é de 10 horas, e do CC1084037, 16 horas. A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva (AUC) do ozanimod, do CC 112273 e do CC 1084037, são proporcionais com o aumento da dose. Todos apresentam um volume de distribuição ( $V_d$ ) alto. O tempo de semi-vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) média para o ozanimod é de cerca de 22 horas, e o  $t_{1/2}$  dos seus metabolitos é de cerca de 10 dias <sup>55</sup>.

Fármacos inibidores da CYP 3A e da glicoproteína-P, como o itraconazol, aumentam a AUC do ozanimod. Fármacos inibidores da CYP 2C8 (por exemplo, o gemfibrozil), aumentam a exposição (AUC) do ozanimod e dos seus metabolitos. E fármacos indutores da CYP 3A, da glicoproteína-P e da CYP 2C8 (por exemplo, a rifampicina), diminuem a AUC do ozanimod e dos seus metabolitos <sup>55</sup>. Assim, é de extrema importância o cuidado a ter com a utilização concomitante de ozanimod com fármacos indutores ou inibidores de vias de metabolização deste fármaco utilizado no tratamento da EM.

A maior parte da população estudada no RADIANCE III experienciou, pelo menos, um efeito adverso, verificando-se uma incidência maior no grupo tratado com INF- $\beta$ -1a (83%), comparativamente com o grupo de ozanimod 0,96 mg (74,7%) e de ozanimod 0,46 mg (74,3%). A maior parte dos doentes que abandonaram o estudo deveu-se aos efeitos adversos do tratamento com INF- $\beta$ -1a. Casos de bloqueio atrioventricular de segundo ou de terceiro grau e/ou de redução da frequência cardíaca, relacionadas com o tratamento com ozanimod, não foram reportados durante o estudo. A incidência de infeções foi semelhante em todos os grupos e não ocorreram infeções oportunistas graves <sup>51</sup>. Verificou-se ainda, uma diminuição dose-dependente ao nível da contagem de linfócitos brancos até ao terceiro mês, que depois estabilizou até ao final do estudo. Casos de nasofaringite, aumento da alanina transferase, hipertensão, aumento da glutaminoxidase -  $\gamma$ , faringite, infeções do trato urinário, dor de costas, fadiga, artralgia, dor abdominal, diarreia e vertigens foram efeitos adversos leves a moderados experienciados pelos doentes, diretamente relacionados com o tratamento. Observou-se uma maior percentagem destes efeitos adversos nos grupos tratados com ozanimod e, o grupo tratado com a dose mais alta foi onde se reportaram mais efeitos adversos,

embora a diferença não tenha sido significativa. O facto de ter havido uma incidência baixa de efeitos adversos graves, contribuiu para provar que o ozanimod é um fármaco com boa tolerabilidade <sup>51</sup>.

#### **7.1.4. Ponesimod**

O ponesimod, com nome comercial Ponvory <sup>®</sup>, é o fármaco mais recentemente desta classe. Foi aprovado para o tratamento de adultos com formas ativas de EM, incluindo a SCI, o tipo surto-remissão e o tipo secundária progressiva ativa, pela FDA em 2021 e pela EMA, no mesmo ano, para o tratamento de adultos com EM com recidivas <sup>57,58</sup>. A eficácia e segurança do ponesimod foram avaliadas mediante os resultados obtidos em ensaios clínicos.

O ponesimod encontra-se disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película, com as dosagens de 2 ,3 ,4 ,5 ,6 ,7 ,8 ,9 , 10 e 20 mg. É para ser tomado diariamente, preferencialmente à mesma hora, com ou sem alimentos. As várias dosagens têm como propósito a titulação. A primeira caixa corresponde a essa mesma fase, sendo que as posteriores são apenas da dosagem de manutenção <sup>58</sup>.

O ponesimod foi primeiramente testado para se descobrir qual a dose mais adequada para administração, em pessoas com EMSR, num estudo de fase 2b, multicêntrico, aleatório, duplo-cego, grupo-paralelo, controlado por placebo (AC 058B201) (NCT01006265), entre outubro de 2009 e novembro de 2010. Estiveram envolvidas um total de 464 pessoas, distribuídas em quatro grupos para receber o ponesimod em diversas dosagens (10, 20, ou 40 mg) por via oral uma vez por dia, ou placebo correspondente, durante 24 semanas <sup>59</sup>. O objetivo principal do estudo foi avaliar o número cumulativo de novas lesões T1 com contraste de gadolínio nas semanas 12 e 24. Os objetivos secundários compreenderam a taxa anual de surtos, o tempo até a ocorrência da primeira recidiva confirmada, a sua segurança e tolerabilidade, entre outros <sup>59</sup>.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, o objetivo principal foi alcançado com sucesso, tendo havido uma redução significativa das lesões T1 com contraste de gadolínio, em todas as dosagens: -43% na dosagem de 10 mg, -83% na dosagem de 20 mg e -77% na dosagem de 40 mg. A dose de 40 mg apresentou melhores resultados no que diz respeito aos objetivos secundários: houve uma redução de 52% na taxa anual de surtos e de 58% ao nível do risco da primeira recidiva confirmada dentro do intervalo do estudo, ou seja, 24 semanas. O número cumulativo do aumento ou aparecimento de novas lesões T2 foi um objetivo adicional que obteve bons resultados: reduções na

ordem dos 31% para a dosagem de 10 mg; 56% para a dosagem de 20 mg e 34% para a dosagem de 40 mg. O ponesimod mostrou ser promissor relativamente à atrofia cerebral pois, em todas as dosagens- até mesmo na mais baixa-, verificou-se um pequeno aumento do volume cerebral na semana 24 <sup>59</sup>.

Seguiu-se uma extensão deste estudo para consolidar os resultados observados com os participantes que terminaram o estudo inicial <sup>60</sup>. Aqueles que estavam a receber ponesimod, mantiveram o tratamento; o grupo que estava a receber placebo, foi distribuído aleatoriamente por três novos grupos para começarem a receber as doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg. Com o desenrolar do estudo, a determinado momento os grupos que recebiam 10 mg e 40 mg de ponesimod, passaram a receber a dose de 20 mg porque esta apresentou um perfil de segurança e eficácia melhores <sup>60</sup>. No que diz respeito a resultados obtidos ao longo do estudo de extensão, verificou-se que houve uma diminuição da taxa anual de surtos em todos os grupos, mas mais acentuada naqueles em que se introduziu o ponesimod. A dosagem que mostrou ter um risco-benefício mais favorável em tratamento de longo-prazo (8 anos) foi a de 20 mg <sup>60</sup>.

O estudo OPTIMUM (NCT02425644) foi um estudo realizado posteriormente àqueles acima abordados para estudar a eficácia, segurança e tolerabilidade do ponesimod com outro fármaco. Um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatório, duplo-cego, com comparador ativo em que, pela primeira vez se compararam dois fármacos orais: o ponesimod a 20 mg e a teriflunomida a 14 mg, um inibidor da síntese de pirimidina, atualmente utilizado no tratamento de formas ativas de EM <sup>61</sup>. Participaram 1133 pessoas entre os 18 e 55 anos, diagnosticadas com EM remitente, com um EDSS entre 0 e 5,5 e com atividade clínica recente ou com evidência de atividade através da RM. Foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos para receber o ponesimod 20 mg e a teriflunomida 14 mg durante 108 semanas, entre abril de 2015 e maio de 2019. O objetivo principal do estudo foi determinar a taxa média anual de surtos, e os objetivos os secundários foram as mudanças ocorridas ao nível de um questionário acerca dos sintomas de fadiga e impacto da esclerose múltipla (FSIQ-RMS) na última semana de tratamento, o número anual de lesões ativas combinadas detetadas por RM, e o tempo até 12 semanas e até 24 semanas de acumulação de incapacidade confirmada <sup>61</sup>.

O ponesimod mostrou ser significativamente superior à teriflunomida relativamente à sua eficácia, na redução da taxa de recidiva anual em 30,5%, menos 3,57% no questionário dos FSIQ-RMS, uma redução de 56% nas lesões ativas combinadas detetadas por RM. Ainda demonstrou ter um perfil de segurança consistente com os outros fármacos da mesma classe <sup>61</sup>.

Os efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos: a nasofaringite, a dor de cabeça, e a infeção do trato respiratório superior. No entanto, no grupo tratado com

ponesimod houveram mais interrupções no tratamento do que no grupo tratado com a teriflunomida.

Até ao momento, encontram-se alguns estudos ativos com o ponesimod, nomeadamente: o estudo NCT03882255, um estudo de fase 1 que avaliará o efeito da titulação crescente do ponesimod na frequência cardíaca, pressão arterial e interações farmacocinéticas, em adultos saudáveis a receberem propranolol em *steady-state*, um fármaco anti-hipertensivo (bloqueador-beta adrenérgico). O objetivo principal do estudo é avaliar o efeito do regime de titulação do ponesimod na frequência cardíaca e em parâmetros do ECG em pessoas medicadas com propranolol <sup>62</sup>. E o estudo NCT05552196, um estudo de fase 1 que avaliará, em adultos saudáveis, o efeito da carbamazepina (um fármaco antiepilético) em *steady-state*, na farmacocinética do ponesimod após titulação. Há dois grupos de tratamento, o A, apenas tratado com ponesimod, e o B, tratado com ponesimod e carbamazepina. O objetivo principal deste estudo é determinar a C<sub>máx</sub> e a AUC(0-24h) para ambos os grupos de tratamento <sup>63</sup>.

### **7.1.5. Considerações gerais da classe terapêutica**

Os efeitos adversos mais comuns entre os moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato compreendem a bradicardia, a linfopenia, o aumento do risco de infeção pelo vírus herpes *simplex* e varicela *zoster*, entre outras infeções; a hepatotoxicidade, o edema macular, episódios de hipertensão e diminuição da capacidade respiratória. Foram ainda verificados casos de LMP e de carcinoma basocelular, pelo que os doentes devem ser monitorizados dermatologicamente. Antes de dar início ao tratamento com qualquer modulador dos recetores da esfingosina-1-fosfato, é necessário realizar um ECG, medir a pressão arterial, fazer um hemograma completo, efetuar um teste à função hepática, realizar uma avaliação oftalmológica, avaliar a imunidade relativamente à varicela (caso a pessoa não seja imune, é importante fazer a vacinação e iniciar o tratamento após um mês), fazer uma avaliação da pele e, no caso das mulheres, apresentarem um teste de gravidez negativo. Assim que se inicia o tratamento, faz-se a monitorização da primeira dose para os sinais e sintomas de bradicardia, com a medição da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, e a realização de um ECG. Uma vez que esta classe de imunossuppressores é teratogénica e é excretada no leite materno, é aconselhada a utilização de métodos contraceptivos para evitar uma possível gravidez e não é aconselhado o aleitamento materno <sup>40,58,64,65</sup>.

Nas tabelas seguintes (Tab.5. e Tab.6.), encontram-se resumidas algumas informações sobre esta classe de fármacos imunossuppressores.

**Tabela 5.** Resumo com os ensaios clínicos dos moduladores dos recetores de esfingosina-1-fosfato. Adaptado de Chun J.<sup>35</sup>

Fármaco	Estudos (Nº de registo na base de dados)	Desenho do Estudo	Duração do estudo	Tipo de participantes	Doses experimentais	Resultados Clínicos	Modo de administração aprovado
Siponimod	BOLD NCT010062658	Fase 2, aleatório, duplo cego, controlado por placebo, grupo-paralelo, com variação de dose e <i>cohort</i> sequencial	<i>Cohort</i> 1: 6 meses	EM surto-remissão /recorrente-remitente	10 mg, 2 mg 0,50 mg, sem titulação	Melhor perfil de segurança e de tolerabilidade observado nas doses mais baixas. O regime de titulação inicial, diminuiu os riscos de bradiarritmias. No fim da extensão do BOLD, a dose de 2mg de manutenção foi a escolhida para futuros estudos.	Regime de titulação até dose de manutenção de 2mg: Dia 1 e 2: 0,25mg Dia 3: 0,50mg Dia 4: 0,75mg Dia 5: 1,25mg Dia 6 e seguintes: 2mg *
			<i>Cohort</i> 2: iniciou-se no 3 <sup>a</sup> mês após o início do <i>Cohort</i> 1, com duração de 3 meses, com uma extensão duplo-cego, não aleatório com duração de 24 meses		1,25 mg, 0,25 mg, com titulação		
	EXPAND NCT01665144	Fase 3, aleatório, duplo cego, controlado por placebo, grupo-paralelo, duração de tratamento variável	Até 3 anos	EM secundária progressiva	Regime de titulação de 0,25 mg diários no dia 1 e 2; 0,5 mg no dia 3; 0,75 mg no dia 4; 1,25 mg no dia 5; a partir do dia 6, dose de	A CDP ao 3 <sup>o</sup> mês ocorreu em apenas 26% da população. Também diminuiu o risco de CDP a 6 meses. Retardou a perda de	*1mg em doentes que apresentem genótipo CYP2C9*1*3 e CYP2C9*2*3

					manutenção de 2 mg.	volume cerebral.	
Ozanimod	RADIANCE NCT01628393	Fase 2, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo	24 semanas	EM surto-remissão /recorrente-remitente	0,46 mg e 0,92 mg	Diminuição significativa de lesões ativas cerebrais.	Regime de titulação até dose de manutenção de 0,92 mg:
	RADIANCE NCT02047734	Fase 2/3, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo (parte A) e <i>double-dummy</i> , com controlo ativo (parte B) Comparação com o INF-β1a	2 anos		Regime de titulação: 0,23 mg nos dias 1-4; 0,46 mg nos dias 5-7; a partir do dia 8, um grupo passou a 0,96 mg e o outro, manteve 0,46 mg.	Redução significativa ao nível da taxa anula de surtos, do número de novas lesões T2 ou aumento das mesmas, redução do numero de lesões aumentadas no contraste com gadolínio (T1). A dose de 0,96mg foi mais eficaz do que a dose de 0,46mg.	Dia 1 a 4: 0,23 mg Dia 5 a 7: 0,46 mg Dia 8 e seguintes: 0,96 mg
	SUNBEAM NCT02294058	Fase 3, aleatório, duplo-cego, <i>double-dummy</i> , com controlo ativo e grupo paralelo	12-30 meses		Taxa de recidiva anual em ambos os grupos de ozaniod foi significativamente inferior ao grupo tratado com o INF-β1a.		
	RADIANCE NCT02047734 SUNBEAM	Extensão aberta	Até 5 anos, ainda ativo		-----	-----	

	NCT02576717						
Ponesimod	AC-058B201 NCT01006265	Fase 2b, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo de 4 braços, descoberta da dose	24 semanas, seguidas de 30 dias de observação	EM surto-remissão /recorrente-remitente	10 mg, 20 mg, 40 mg	Redução significativa relativamente ao número cumulativo de novas lesões T1 nas semanas 12 e 24.	Regime de titulação até dose de manutenção de 20mg: Dia 1 e 2: 2 mg Dia 3 e 4: 3 mg Dia 5 e 6: 4 mg Dia 7: 5 mg Dia 8: 6 mg Dia 9: 7 mg Dia 10: 8 mg Dia 11: 9 mg Dia 12, 13 e 14: 10 mg Depois, passa a 20 mg diários.
	Extensão do AC-058B201	Extensão da fase 2, aleatório, duplo-cego, grupo paralelo	528 semanas		Grupo placebo do estudo anterior foi aleatoriamente distribuído em por 3 novos grupos para começarem a receber doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg.	A dose que mostrou uma relação benefício/risco, melhor, foi a de 20 mg	
	OPTIMUM NCT02425644	Fase 3, aleatório, duplo-cego, controlo ativo, grupo paralelo. Foi comparado com a teriflunomida	2 anos		Início com uma titulação que durou 14 dias até à dose de manutenção de 20 mg.	O ponesimod mostrou ser superior à teriflunomida no que diz respeito à sua eficácia em reduzir a taxa anual de surtos, no questionário FSIQ-RMS, na redução de lesões ativas.	

**Tabela 6.** Resumo das características dos moduladores dos receptores de esfingosina-1-fosfato. Adaptado de Chun J. <sup>35</sup>

Fármaco	Ozanimod	Siponimod	Ponesimod	Fingolimod
Receptor-alvo	S1P <sub>1</sub> ; S1P <sub>5</sub>	S1P <sub>1</sub> ; S1P <sub>5</sub>	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>1</sub> ; S1P <sub>2</sub> ; S1P <sub>3</sub> ; S1P <sub>5</sub>
Dose	0,92 mg após titulação	1 ou 2 mg após titulação*	20 mg após titulação	0,5 mg
Pró-fármaco (necessita de fosforilação)	Não	Não	Não	Sim
Metabólitos ativos (quais)	Sim CC 112273 e CC 1084037	Não	Não	Sim
T <sub>máx</sub>	Aprox. 10h	3-5h	2-5h	12-16 h
T <sub>1/2</sub>	19-22h	Aprox. 30h	22-33h	6-9 dias
Metabolismo	CYP3A4 MAO-B (SNC)	CYP2C9 (maioritariamente) CYP3A4	Múltiplos CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A e CYP4F12), UGT (principalmente UGT1A1 e UGT2B7) e enzimas oxidativas não CYP450	CYP3A4
SS ( <i>steady-state</i> )	7 semanas	6 dias	5 dias	8 semanas
Redução relativa de linfócitos	-55%	-70-80%	-60-70%	-70-80%
Contagem absoluta de linfócitos	Aprox.800/μL	Aprox.560/μL	Aprox.650/μL	Aprox.500/μL
Tempo para recuperação do n° de linfócitos	Aprox.1 mês	3-4 semanas	Aprox. 1 semana	1-2 meses
Efeito na taxa de surtos	-38-48% Vs INF-β-1a	-45% Vs placebo	-30% Vs Teriflunomida	-48-55% Vs placebo -52% Vs INF-β

## 7.2 Depletors Celulares

### 7.2.1 Cladribina

A cladribina surgiu inicialmente como um fármaco utilizado no tratamento da leucemia de células pilosas - tricoleucemia-, sob forma de solução injetável <sup>66</sup>. Em 2017, a EMA <sup>67</sup>, e em 2019 a FDA <sup>71</sup> aprovaram a cladribina, com nome comercial Mavenclad <sup>®</sup>, para o tratamento de surtos em adultos com EM muito ativa e para formas recidivantes de EM, incluindo a doença remitente-recorrente e a doença progressiva secundária ativa, em adultos <sup>67,71</sup>.

Em Portugal, de acordo com as “Orientações para a utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla” da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de 2022, a cladribina é referida como terapêutica de 1ª linha na EM por surtos muito ativa, em rápida evolução ou de 2ª linha na EMSR com doença ativa e com resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha, ou quando a doença se apresenta como muito ativa e seja conveniente iniciar a terapêutica com fármacos mais ativos <sup>32</sup>.

Encontra-se disponível sob a forma de comprimidos de 10 mg para administração oral e apresenta uma posologia característica: uma dose cumulativa de 3,5 mg/Kg de peso corporal em 2 anos de tratamento, distribuídos em dois ciclos. Cada ciclo corresponde a duas semanas de tratamento (com 4 ou 5 dias de tratamento), com uma dose cumulativa anual de 1,75 mg/Kg de peso corporal. No ano 1, faz-se uma semana de tratamento no início do primeiro mês e outra no início do mês seguinte; no ano 2, repete-se o tratamento, podendo este ser adiado até 6 meses. Consoante o peso que a pessoa apresenta, toma diariamente 10 ou 20 mg de cladribina <sup>67</sup>.

A cladribina é um análogo sintético da desoxiadenosina que interfere na produção de novo DNA, exercendo uma ação citotóxica para os linfócitos B e T. Os seus níveis em circulação diminuem, atrasando a progressão da EM. A cladribina consegue entrar na célula através das proteínas transportadoras de nucleósidos. É um pró-fármaco, e por isso é necessário ser ativada, sofrendo metabolismo/fosforilação pela desoxicitidina cinase (DCK), passando à sua forma ativa, 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP). O mecanismo que reverte a fosforilação anteriormente referida, é exercido pela 5'-nucleotidase (5'- NTase). O facto de os linfócitos T e B apresentarem uma relação DCK/5'- NTase alta, favorece a acumulação da Cd-ATP neste tipo de células que estejam em divisão e em repouso. O resultado desta acumulação interfere com a síntese de DNA nos linfócitos em divisão, provoca quebras nas cadeias simples de DNA nos linfócitos em repouso, conduzindo à morte celular. As células do sistema imunitário

inato apresentam níveis mais baixos de DCK, sendo menos afetadas do que as células do sistema imunitário adaptativo <sup>66,68</sup>.

A cladribina mostrou eficácia e segurança por meio do estudo CLARITY (NCT00213135), um estudo de fase 3, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, com duração de 96 semanas, que incluiu doentes com EMRR com pelo menos um surto no ano anterior à realização do estudo. O tratamento consistiu em dois ciclos curtos de tratamento, seguidos de um longo período sem tratamento. As pessoas foram distribuídas por três grupos: um grupo com uma dose cumulativa de 3,25 mg/kg de cladribina, outro grupo com dose cumulativa de 5,2 mg/kg de cladribina, e o grupo placebo <sup>68,69</sup>. Cerca de um terço da população em estudo já tinha recebido outra terapêutica modificadora <sup>68</sup>.

Na eventualidade de alguma pessoa apresentar mais do que uma recaída e/ou um aumento na escala EDSS, a partir da semana 24 estava disponível uma terapia de resgate com INF- $\beta$ -1a, 44 mg, s.c., três vezes por semana. Realizaram-se exames físicos, exames laboratoriais incluindo químicos, hematologia e urinálise, exames neurológicos para avaliação da EDSS e RM's ao longo do estudo <sup>68,69</sup>.

O estudo CLARITY mostrou, em comparação com placebo, uma redução eficaz na taxa anual de surtos às 96 semanas (redução de 57,6% no grupo com o regime de 3,5 mg/Kg e de 54,5% no grupo com regime de 5,25 mg/Kg de cladribina). Ao fim dos dois anos, a percentagem de doentes sem surtos foi superior nos grupos tratados com cladribina, cerca de 80% em ambos os grupos tratados, comparado com o placebo, com 60,9%. Também mostrou ser efetiva na redução da CDP aos 3 meses em ambos os grupos de tratamento, com uma redução de 33% e de 31% nos grupos de 3,5 e de 5,25 mg/Kg de cladribina, em comparação com placebo. Relativamente aos resultados obtidos por RM verificaram-se significativas reduções no número de lesões T1, com inflamação ativa (uma redução de 85,7%), e de lesões T2- lesões permanentes (uma redução de 73,4%) <sup>68</sup>. A dose de 5,25 mg/Kg não mostrou superioridade relativamente à dose de 3,5 mg/Kg <sup>69</sup>.

A cladribina foi associada a um menor risco de progressão da incapacidade porque mostrou diminuir a atrofia cerebral, sendo benéfica na redução da neurodegeneração <sup>70</sup>.

Após o término do estudo CLARITY, seguiu-se uma extensão desse estudo, o CLARITY *Extension* (NCT00641537), durante dois anos. Avaliou-se a segurança a longo prazo da cladribina, a sua tolerabilidade e benefícios clínicos. O desenho deste estudo permitiu avaliar os efeitos de 2 anos de tratamento adicional e incluiu uma avaliação do benefício terapêutico por meio da comparação entre 2 anos de tratamento com cladribina seguidos de 2 anos com placebo (*Extension*), e 2 anos de tratamento com

cladribina, seguidos de outros 2 anos com cladribina (*Extension*). Também se comparou o tratamento precoce com o tratamento tardio. Dos resultados obtidos, concluiu-se que o efeito do tratamento com 3,5 mg/Kg de cladribina durante os dois anos e o seu perfil de segurança, mantiveram-se durante os dois anos seguintes, sem necessidade de tratamento adicional <sup>71</sup>.

Houve um outro ensaio clínico, o ORACLE-MS (NCT00725985), em grande parte idêntico ao CLARITY, entre outubro de 2008 e outubro de 2010. Foi um ensaio clínico de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, randomizado, realizado posteriormente ao CLARITY que envolveu um total de 607 participantes, no qual se investigou acerca do efeito da cladribina na conversão para EM clinicamente definida, em doentes que apresentavam um primeiro evento de desmielinização clínica. Avaliou a segurança e a eficácia deste fármaco comparativamente a um placebo, mostrando que o tratamento com cladribina 5,25 mg/Kg ou 3,5 mg/Kg durante 2 anos atrasou significativamente essa conversão, tanto para EM clinicamente definida de acordo com os critérios Poser, como para EM de acordo com os critérios McDonald de 2005, e reduziu significativamente o número de lesões observadas na RM <sup>73</sup>.

Relativamente aos efeitos adversos, os mais comuns foram a linfopenia e a reativação de infeções latentes por *Herpes Zoster* <sup>67,68</sup>. Foram identificados casos de neoplasias malignas em pessoas tratadas com a cladribina <sup>69</sup> em estudos clínicos e no seguimento a longo prazo de doentes tratados com a dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina, recomendando-se o rastreio e uma vigilância ativa para possíveis sinais de cancro <sup>67</sup>. Verificou-se também a reativação da tuberculose latente num doente que faleceu <sup>68,69</sup>, tendo-se implementado o rastreio posteriormente.

A monitorização da contagem de linfócitos antes do início do tratamento em ambos os anos e no mês 2 e 6 após o início do tratamento, é muito importante por causa da linfopenia. É necessário que os níveis estejam normais antes do início do tratamento no primeiro ano, e de pelo menos 800 células/mm<sup>3</sup> antes de iniciar o tratamento no ano 2. O aparecimento de infeções é maior, uma vez que a cladribina diminui significativamente as defesas imunitárias do organismo. Por isso, é importante realizar-se o rastreio para o descarte de infeções ativas pelo VIH, tuberculose e hepatite, bem como da infeção latente da tuberculose e hepatite B e C, antes de iniciar-se o tratamento. Apenas se inicia o tratamento quando qualquer infeção estiver tratada. Uma vez que a incidência do *Herpes Zoster* foi maior em pessoas tratadas com a cladribina, é recomendada a vacinação daqueles que apresentarem anticorpos negativos antes de iniciar o tratamento, adiando-o 4 a 6 semanas, de modo a ocorrer o efeito completo da vacinação <sup>67</sup>.

Uma vez que a cladribina interfere com a síntese de DNA, podem ocorrer efeitos adversos na gametogénese humana. Tanto os homens como as mulheres que estejam a ser tratados com a cladribina devem tomar medidas para evitar engravidar durante o tratamento e após o término, mantê-las durante os 6 meses seguintes <sup>67</sup>.

Mulheres em idade fértil não podem estar grávidas no início, durante, e pelo menos, até 4 semanas após o término do tratamento, sendo necessário fazer contraceção hormonal e utilizar juntamente um método barreira. Caso engravidem, o tratamento tem de ser descontinuado, pois estudos em animais revelaram uma toxicidade reprodutiva. Havendo, até ao momento, o desconhecimento da cladribina ser excretada no leite materno, esta não é aconselhada em mães a amamentar <sup>67</sup>. O impacto que a cladribina teve na QoL (*Quality of Life*) das pessoas com EM muito ativa, foi bastante positivo <sup>72</sup>. A posologia deste medicamento é interessante na medida em que torna mais fácil a adesão à terapêutica. Isto porque, para além de ser de administração oral, é um tratamento de curta duração: apenas 4-5 dias em 2 semanas, dois anos consecutivos, e não necessita de novo tratamento, uma vez que mostrou eficácia prolongada no tempo. Pensa-se que a cladribina pode ser igualmente útil em fases mais progressivas da doença, estando a decorrer um ensaio clínico de fase 2b, duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, para testar a segurança, eficácia e relação custo-eficácia, e para avançar a compreensão mecanicista da sua ação em pessoas com EM avançada <sup>74</sup>.

### **7.2.2. Terapêuticas anti-CD20**

Já existem vários anticorpos anti-CD20 aprovados para uso humano em diversas patologias, como por exemplo, contra a leucemia linfocítica crónica e contra o linfoma não-Hodgkin's <sup>75</sup>. Na EM são recentes, pois nos primórdios, acreditava-se que era uma doença que envolvia apenas os linfócitos T, e confirmou-se que os linfócitos B também têm um papel importante nesta patologia. Recentemente foram identificados agregados de linfócitos B nas meninges cerebrais de doentes com EM em fase progressiva, fase em que predomina a neurodegeneração <sup>56</sup>. Estes dados são sugestivos de que estas células possam desempenhar um papel relevante na neurodegeneração, o que explicaria, provavelmente, o benefício observado em tratamentos de depleção de células B na doença progressiva <sup>56</sup>.

O CD20 é uma proteína transmembranar expressa nas células B, desde o linfócito pré-B até ao linfócito B maduro e linfócito B de memória, e é expresso, também, em alguns

linfócitos T ativados. No entanto, este antigénio de superfície não se encontra expresso nas células plasmáticas nem nas células estaminais linfóides <sup>80</sup>.

Os anticorpos anti-CD20 atualmente aprovados para o tratamento da EM são: o ocrelizumab, o ofatumumab e muito recentemente aprovado, o ublituximab. O rituximab é utilizado como terapêutica *off-label* em determinadas situações. Estes anticorpos têm como função a depleção de linfócitos B para ajudar a quebrar os ciclos patogénicos inflamatórios e de dano no SNC, mediado por células imunitárias, diminuindo assim a imunogenicidade <sup>75</sup>.

#### **7.2.2.1. Ocrelizumab**

O ocrelizumab, de nome comercial Ocrevus <sup>®</sup>, aprovado pela FDA em 2017 <sup>76</sup> e pela EMA em 2018 <sup>77</sup>, foi o primeiro anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20, utilizado para o tratamento de pessoas adultas com EMPP. É também utilizado na EM ativa, com surtos <sup>76</sup>. Encontra-se disponível sob a forma de solução para perfusão, administrada por um profissional de saúde <sup>76,77</sup>.

É um anticorpo monoclonal direcionado para atuar na depleção seletiva de linfócitos B que expressem o CD20, preservando a sua capacidade de reconstituição e a imunidade humoral pré-existente <sup>80</sup>, bem como a imunidade inata e o número total de linfócitos T, que não são afetados <sup>75</sup>.

O ocrelizumab liga-se ao *loop* extracelular do CD20 dos linfócitos B e atua na sua depleção por meio dos seguintes mecanismos: a fagocitose celular dependente de anticorpo, a citotoxicidade celular dependente de anticorpo, a citotoxicidade dependente do complemento e a apoptose <sup>75,80</sup>. Assim, há uma diminuição dos linfócitos B em circulação e conseqüentemente, a produção de auto-anticorpos, a apresentação de antigénios e a produção de citocinas pró-inflamatórias também diminuem, havendo uma menor inflamação.

Em Portugal, de acordo com as “Orientações para a utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla” da CNFT de 2022, o ocrelizumab é considerado uma terapêutica de 2<sup>a</sup> linha para pessoas com EM com surtos, ou como terapêutica de primeira linha em formas muito ativas ou em rápida evolução <sup>32</sup>.

Encontra-se disponível sob forma de solução injetável de 300 mg/10mL para perfusão, sendo inicialmente administrada em duas doses de 300 mg com intervalo de duas semanas, e depois, cada perfusão de 600 mg a cada 6 meses. Antes de cada perfusão, para diminuir o número e a intensidade das reações relacionadas com a perfusão, é necessário fazer 100 mg de metilprednisolona intravenosa, ou um equivalente, cerca de

meia hora antes da perfusão e um anti-histamínico cerca de 30-60 minutos antes da perfusão <sup>77,75</sup>.

Um estudo clínico de fase 2 (NCT00676715), multicêntrico, randomizado, controlado por placebo com duração de 48 semanas, foi realizado para avaliar a eficácia, e segurança, de dois regimes de ocrelizumab, um de baixa dose- 600 mg- e outro de alta dose 2000 mg, em pessoas com EMSR. A par disso, o ocrelizumab foi ainda comparado com o INF- $\beta$ -1a em regime de rótulo aberto (os participantes no ensaio e o investigador sabem o regime do tratamento), tendo havido um total de quatro grupos durante este mesmo ensaio: placebo; ocrelizumab 2000 mg; ocrelizumab 600 mg; INF- $\beta$ -1a <sup>79</sup>. O ocrelizumab mostrou ser eficaz com uma redução significativa no número de lesões T1 com contraste de gadolínio: 89% no grupo de 600 mg de ocrelizumab e 96% no grupo de 2000 mg de ocrelizumab, comparativamente com o placebo e o INF- $\beta$ -1a <sup>79</sup>. Relativamente a outro objetivo de estudo- a taxa anual de surtos- foi inferior nos grupos tratados com ocrelizumab, diminuiu 80% no grupo de 600 mg e 73% no grupo de 2000 mg, comparativamente com o grupo placebo <sup>79</sup>.

A eficácia terapêutica do ocrelizumab foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase 3, o OPERA I e o OPERA II, idênticos entre si, que envolveram pessoas com EMSR, e o ORATORIO, que envolveu pessoas com EMPP. Além destes ensaios, ainda decorreram outros, o PRO-MSACTIVE, o ESEMBLE, o ENCORE, o CHORDS e o CASTING <sup>78</sup>.

O OPERA I (NCT01247324), entre agosto de 2011 e fevereiro de 2013, e o OPERA II (NCT01412333), entre setembro de 2011 e março de 2013 <sup>80</sup>, avaliaram a eficácia do ocrelizumab comparativamente com o INF- $\beta$ -1a, s.c. (44  $\mu$ g, três vezes por semana) ao longo de 96 semanas, em pessoas com EMSR e avaliaram a taxa anual de surtos. Foram dois ensaios clínicos separados, mas idênticos, multicêntricos, aleatórios, duplo-cegos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo, que envolveram um total de 1656 pessoas com EM com evidência de doença ativa nos últimos dois anos: 821 pessoas no OPERA I e 835 pessoas no OPERA II. Em cada estudo os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos para receber 600 mg de ocrelizumab, por infusão i.v.: a primeira dose dividida em duas administrações com intervalo de 14 dias, e as restantes doses administradas a cada 24 semanas (6 meses); ou 44  $\mu$ g INF- $\beta$ -1a, injeções s.c. três vezes por semana, e caso necessário, os participantes de cada grupo receberam um placebo s.c. ou i.v. correspondente. Antes de cada infusão, todos os participantes receberam 100 mg de metilprednisolona i.v.. Para além do critério principal de avaliação acima mencionado, outros critérios secundários foram hierarquicamente ordenados e avaliados. A farmacocinética, farmacodinâmica e o perfil de segurança do fármaco foram igualmente avaliados <sup>78,80</sup>.

Relativamente aos resultados obtidos nestes ensaios clínicos, o ocrelizumab mostrou ser superior ao INF- $\beta$ -1a em todos os critérios de avaliação. Observou-se uma redução de 46 % e 47% na taxa anual de surtos no grupo tratado com o ocrelizumab no OPERA I e OPERA II, respetivamente, comparativamente ao grupo que recebeu INF-  $\beta$ -1a de ambos os ensaios. No que diz respeito à progressão da incapacidade, 9,1% e 6,9% dos doentes tratados com ocrelizumab tiveram uma progressão da incapacidade na semana 12 e 24, respetivamente, e 13,6 % e 10,5% dos doentes tratados com INF-  $\beta$ -1a aumentaram a sua incapacidade, nos mesmo períodos. Houve uma redução em 77% no OPERA I e em 83% no OPERA II do número médio de lesões T2 novas e/ou aumentadas (que indicam os locais de formação de placas), comparativamente com o IFN- $\beta$ -1a, tendo-se verificado esta maior redução entre a semana inicial e a semana 24. Também se observou uma redução em 94% no OPERA I e 95% no OPERA II do número médio de lesões T1 com contraste de gadolínio detetadas na RM, comparativamente com o IFN- $\beta$ -1a <sup>80</sup>.

Após os OPERA I/II, realizou-se um estudo de extensão de 3 anos, em que os participantes que cumpriam os critérios de elegibilidade específicos e que inicialmente fizeram ocrelizumab, continuaram com as duas infusões de ocrelizumab anuais (600 mg), e aqueles que fizeram IFN- $\beta$ -1a, passaram a fazer o ocrelizumab <sup>81</sup>. Este estudo teve como alvo a avaliação da segurança do ocrelizumab a longo prazo, da sua tolerância e eficácia, e avaliou a taxa anual de surtos, o tempo para o início da CDP e a alteração do volume cerebral. Completaram o 5º ano de estudo, 88,6% dos doentes. A CDP foi baixa em ambos os grupos. No entanto, no final do 5º ano, a proporção de doentes com CDP a partir da linha de base foi mais baixa no grupo de doentes tratados com ocrelizumab desde o início, do que no grupo que mudou do INF- $\beta$ -1a para o ocrelizumab. O perfil de segurança deste novo fármaco foi consistente com o dos estudos OPERA I/II, mostrando ser seguro a longo prazo, a taxa de anual de surtos permaneceu baixa, a supressão quase completa da atividade da doença subclínica, confirmada pelas RM's nos estudos iniciais, manteve-se ao longo do estudo de extensão, tendo havido poucos doentes com aumento ou novas lesões em T1 ou T2. No final do 5º ano, os doentes que mantiveram a terapêutica com o ocrelizumab apresentaram uma menor perda de volume cerebral total, comparativamente com aqueles que iniciaram o tratamento no estudo de extensão. Este estudo foi muito importante para comprovar que um tratamento anterior e contínuo com ocrelizumab, proporcionou um benefício sustentado sobre os resultados clínicos e resultados de RM, da atividade e progressão da doença, comparativamente com os participantes que iniciaram mais tarde o ocrelizumab <sup>81</sup>.

O ORATORIO (NCT01194570) <sup>82</sup>, foi o primeiro estudo de fase 3, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do ocrelizumab em 732 pessoas com idades compreendidas entre os 18 e 55 anos com EMPP, durante 120 semanas <sup>82</sup>. Avaliou-se o risco de CDP nas semanas 12 e 24, a velocidade em caminhada de 25 pés na semana 120, as alterações ao nível do volume total de lesões em T2 na semana 120, as alterações ao nível do volume cerebral desde a semana 24 até à semana 120, e as alterações na pontuação do Resumo da Componente Física do Inquérito de Saúde de *36-Item Short-Form Health Survey* <sup>82</sup>.

Neste estudo, o ocrelizumab mostrou ser eficaz relativamente ao placebo em quase todos os pontos de avaliação. No que diz respeito aos parâmetros de RM avaliados, o volume total de lesões cerebrais T2 diminuiu 3,4% nos doentes tratados com ocrelizumab e aumentou 7,4% nos doentes que receberam placebo. O número de lesões aumentadas/novas lesões T<sub>2</sub>, desde o início até ao fim do estudo, foi menor no grupo tratado com ocrelizumab, do que no que recebeu placebo. A perda de volume cerebral, uma medida indicadora de neurodegeneração, foi significativamente menor nos doentes tratados com ocrelizumab em comparação com o grupo tratado com placebo, com uma variação percentual média de -0,90% e - 1,09%, respetivamente <sup>82</sup>.

Tal como aconteceu nos estudos anteriores, houve igualmente um estudo de extensão do ORATORIO, para avaliar a segurança deste fármaco a longo prazo. Neste estudo de extensão, os participantes elegíveis continuaram com o tratamento com o ocrelizumab ou iniciaram pela primeira vez o tratamento com esse fármaco. O tratamento com ocrelizumab, precoce e contínuo, proporcionou benefícios sustentados sobre as medidas de progressão da doença ao longo dos 6,5 anos do estudo de seguimento <sup>83</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns experienciados pelos doentes ao longo dos ensaios clínicos foram as reações relacionadas com a perfusão: prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, afrontamento, hipotensão, pirexia, tonturas, etc., que foram diminuindo com o decorrer do tratamento, e as infeções: infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, gripes. Infeções herpéticas, a reativação do vírus da Hepatite B, a leucoencefalopatia multifocal progressiva e neoplasias ocorrem com muito menos frequência, mas são passíveis de ocorrer, sendo muito importante vigiar qualquer tipo de sinal ou sintoma relacionado com estas condições patológicas. Podem ocorrer linfopenias e diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas, principalmente da imunoglobulina M (IgM), devido à depleção dos linfócitos B <sup>75,77</sup>.

O ocrelizumab atravessa a placenta e é excretado no leite materno, pelo que não está indicado durante a gravidez nem durante a amamentação, sendo ainda aconselhado a utilização de contraceção por parte de mulheres que se encontrem em idade fértil <sup>77</sup>.

### 7.2.2.2. Ofatumumab

O ofatumumab, com nome comercial Kesimpta®, é o primeiro anticorpo monoclonal anti-CD20 totalmente humano de administração s.c.<sup>84</sup>. Foi aprovado pela FDA em 2009<sup>84</sup> e pela EMA em 2021<sup>85</sup>, para o tratamento das formas ativas de EM: recorrente-remittente, secundária progressiva ativa e a SCI<sup>84,85</sup>.

É também utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crónica<sup>87</sup>, com outro nome comercial Arzerra®<sup>75</sup>, e o seu mecanismo de ação é semelhante ao do ocrelizumab. No entanto, liga-se com grande afinidade a dois epítomos diferentes do antigénio CD20, aos quais o ocrelizumab não se liga: ao loop pequeno e ao loop mais largo<sup>87</sup>. A lise eficaz dos linfócitos B que o ofatumumab exerce, deve-se à sua elevada taxa de ligação ao recetor CD20, aliada a uma taxa lenta de dissociação do mesmo recetor, mediada essencialmente por uma citotoxicidade dependente do complemento e, em menor grau, por uma citotoxicidade dependente de anticorpo<sup>75,87</sup>.

Em Portugal, de acordo com as “Orientações para a utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla” da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de 2022, o ofatumumab é considerado uma terapêutica de 2ª linha para pessoas com EM com surtos, ou como terapêutica de 1ª linha em formas muito ativas ou em rápida evolução<sup>32</sup>.

Encontra-se disponível sob a forma de solução injetável em seringas ou canetas pré-cheias, para auto-injeção s.c., com uma dose de 20 mg. Inicialmente, a administração é feita nas semanas 0, 1 e 2, depois retoma na semana 4, e as futuras administrações passam a ser mensais<sup>85</sup>. Este modo de administração torna-se mais fácil do que a do ocrelizumab.

O estudo MIRROR (NCT01457924) foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 48 semanas, realizado para determinar a dose mínima eficaz de ofatumumab em 231 pessoas com formas recidivantes de EM, que apresentavam uma pontuação  $\leq 5,5$  na EDSS. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem, semanalmente, placebo e ofatumumab- em doses de 3 mg, 30 mg ou 60 mg-, durante 12 semanas. Na semana 12, foi administrada uma dose de 3 mg de ofatumumab ao grupo placebo. Na semana 24, uma segunda dose, ao mesmo grupo. Verificou-se que, com o aumento da dose de ofatumumab, houve uma diminuição mais acentuada do número de lesões cumulativas T1 com contraste de gadolínio, e que o aparecimento de novas lesões T1, foi mais baixo para doses maiores deste fármaco. No entanto, o efeito do ofatumumab é conseguido eficazmente também em doses mais baixas<sup>86</sup>.

O ofatumumab foi comparado com a teriflunomida por meio de dois ensaios clínicos de fase 3, duplo-cegos, aleatórios, com controlo-ativo idênticos: o ASCLEPIOS I (NCT02792218) e o ASCLEPIOS II (NCT 02792231), para avaliação da sua eficácia <sup>33, 87</sup>. Participaram nestes estudos, doentes com EMSR e com EMSP, durante 2 anos e meio. O objetivo principal do estudo centrou-se na taxa anual de surtos e, comparativamente com a teriflunomida, o ofatumumab reduziu significativamente esta taxa em 50,5% e 58,5% no estudo ASCLEPIOS I e no ASCLEPIOS II, respetivamente. Outros objetivos secundários foram avaliados, seguidamente abordados. Para ambos os estudos, o risco de CDP a 3 meses foi de 10,9% com o ofatumumab e 15% com a teriflunomida, e a 6 meses foi de 8,1% com o ofatumumab e 12% com a teriflunomida. Este anticorpo monoclonal também mostrou ser benéfico no que diz respeito à diminuição do número de lesões T1 observadas na RM, com uma redução de 97% no ASCLEPIOS I e 94% no ASCLEPIOS II. No que diz respeito à taxa de novas lesões T2 ou de lesões T2 aumentadas, verificou-se uma redução de cerca de 82% e de 84% no ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II, respetivamente. Outro objetivo secundário destes estudos foi a concentração sérica de neurofilamentos de cadeia leve (NfL), um biomarcador de dano axonal. Os neurofilamentos são proteínas encontradas no citoesqueleto dos neurónios, que são libertados para o LCR e para o sangue quando ocorre lesão axonal. Os níveis de NfL no LCR correlacionam-se positivamente com o grau de dano tecidual e estão associados a um grau de incapacidade em várias doenças neurodegenerativas, inclusive na EM.. Níveis elevados de NfL são encontrados quando há doença inflamatória ativa, podendo ser utilizados na monitorização das terapêuticas modificadoras da doença. Em ambos os estudos, a concentração sérica de NfL foi menor no grupo tratado com ocrelizumab comparativamente com o grupo tratado com teriflunomida <sup>87,88</sup>.

Ambos os ensaios clínicos estiveram em conformidade e demonstraram a eficácia e superioridade do ofatumumab em relação à teriflunomida, no que diz respeito à taxa anual de surtos, à CDP, ao número de lesões T1 e T2 demonstradas pela RM e à redução da concentração sérica de NfL.

Relativamente aos efeitos adversos, os mais comuns são as infeções do trato respiratório superior, do trato urinário e as reações relacionadas com a injeção, tanto sistémicas como locais, e a diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas, principalmente a IgM, tal como acontece no ocrelizumab. As reações relacionadas com a injeção são mais frequentes aquando da primeira injeção, diminuindo com a continuação do tratamento. A sintomatologia associada a este efeito adverso inclui a febre, cefaleias, mialgia, arrepios e fadiga. Já no local da injeção, os sintomas mais experienciados foram: eritema, dor, prurido e edema <sup>85-87</sup>. A primeira injeção é administrada sob orientação de um profissional de saúde e depois, é administrada pelo

próprio doente ou pelo cuidador, sempre em zonas corporais específicas e diferentes em cada administração <sup>85</sup>.

Antes de ser iniciada a terapêutica com o ofatumumab é necessário avaliar o estado imunitário do doente, uma vez que este fármaco apresenta um risco aumentado de infeções. Caso o doente apresente uma infeção ativa, só quando estiver resolvida é que pode iniciar a terapêutica. Deve ser realizada a pesquisa para o vírus da hepatite B antes de dar início ao tratamento, uma vez que ocorreram casos de reativação deste vírus em doentes tratados com anticorpos anti-CD20. Já durante o tratamento, é aconselhado fazer a monitorização para sinais e sintomas suspeitos de leucoencefalopatia multifocal progressiva <sup>85</sup>.

Na gravidez, o ofatumumab não é aconselhado uma vez que estudos realizados em animais demonstraram que ele atravessa a placenta e pode provocar depleção de linfócitos B no feto, sendo apenas utilizado em casos em que, para a mãe, o benefício supere o risco. Relativamente à amamentação, como o ofatumumab é um anticorpo IgG, e a excreção de anticorpos IgG no leite é mais acentuada nos primeiros dias após o nascimento do bebé, decrescendo rapidamente para níveis baixos, a utilização do ofatumumab durante a amamentação só deve ser utilizado se for necessário para a mãe. Mulheres que se encontram em idade fértil, é aconselhado a utilização de métodos contraceptivos durante e nos 6 meses após o término do fármaco <sup>85</sup>.

### **7.2.2.3. Ublituximab**

O Ublituximab é o fármaco mais recente para o tratamento da EM. Com nome comercial Briumvi <sup>®</sup>, foi aprovado pela FDA no passado dezembro de 2022 <sup>89</sup>. É indicado no tratamento de doentes adultos com formas ativas da EM, incluindo a SCI, a EMSR e a EMSP ativa <sup>89</sup>. Ainda não foi aprovado pela EMA.

É um anticorpo monoclonal IgG<sub>1</sub> quimérico de tipo I que se liga a um epítipo no CD20 diferente dos outros fármacos desta classe. O ublituximab foi desenvolvido de modo a aumentar a sua afinidade para todas as variantes de recetores-FcγRIIIa pelas quais os macrófagos e células *natural-killer* (NK) exercem a fagocitose, produzindo uma potente citotoxicidade celular dependente de anticorpo <sup>90,91</sup>.

É comercializado sob forma de solução injetável para infusão, num tratamento feito em várias fases: na primeira infusão, com duração de 4 horas, é administrada uma dose de 150 mg; na segunda, duas semanas depois, com duração de apenas 1 hora, é administrada uma dose de 450 mg; na terceira, passadas 24 semanas da primeira infusão, é administrada durante 1 hora, uma dose de 450 mg; as infusões seguintes são feitas a cada 24 semanas, da mesma maneira que a terceira <sup>89</sup>.

Um estudo de fase 2 (NCT 02738775), aleatório, controlado por placebo, multicêntrico, com duração de 48 semanas, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do ublituximab e para determinar a dose e o tempo de infusão ideais, em pessoas com EM com surtos, tendo havido 6 *cohort's*. O objetivo principal foi a depleção dos linfócitos B<sup>90</sup>.

A potente citotoxicidade dependente anticorpo que o ublituximab produziu, fez com que nas 24 horas seguintes à primeira administração de 150 mg, houvesse uma depleção de linfócitos B acima dos 95%, em todos os *cohort's*. A mediana da depleção destas mesmas células na semana 4, foi superior a 99%. Além disso, manteve-se no intervalo dos 95% até à seguinte infusão, isto é, na semana 24, e manteve-se na semana 48 do estudo. Na semana 24 e 48, não se observou aumento das lesões T1, e observou-se um decréscimo do volume das lesões T2<sup>90</sup>.

Os estudos ULTIMATE I (NCT 03277261) e ULTIMATE II (NCT 03277428), foram dois de fase 3, multicêntricos, aleatórios, duplo-cegos, com controlo ativo, conduzidos em paralelo, com duração de 96 semanas, em que o ublituximab foi comparado com a teriflunomida oral, em pessoas com formas ativas da doença, de acordo com os critérios de McDonald de 2010<sup>91</sup>.

Antes de cada infusão deste novo fármaco, foi administrado um anti-histamínico e/ou corticóide oral ou intravenoso, 30 a 60 minutos antes. O objetivo principal de ambos os estudos foi a avaliação da taxa anual de surtos, e alguns objetivos secundários incluíram: o número de lesões T1 com contraste de gadolínio, o número de lesões T2 hiperintensas, ambos na semana 96 dos dois estudos, a CDP na semana 12, o número de pessoas sem evidência de atividade da doença entre as semanas 24 e 96, entre outros<sup>91</sup>.

O objetivo principal foi atingido com sucesso. No ULTIMATE I, a taxa anual de surtos foi de 0,08 no grupo do ublituximab e no grupo da teriflunomida foi de 0,19. No ULTIMATE II, foi de 0,09 e de 0,18, respetivamente. O número de lesões detetadas na RM no final dos estudos também foi menor nos grupos tratados com ublituximab do que naqueles tratados com a teriflunomida. A CDP na semana 12, entre ambos os grupos de tratamento, não foi muito discrepante: 5,2% nos grupos com ublituximab e 5,9% nos grupos com teriflunomida<sup>91</sup>.

O ublituximab foi associado a reações adversas relacionadas com a infusão: febre, dor de cabeça, arrepios, sintomas gripais, ligeiros a moderados, que a cada infusão se tornavam menores. Dor de cabeça, nasofaringite e náusea. Com a teriflunomida, a dor de cabeça, nasofaringite, alopecia e diarreia<sup>91</sup>.

Antes de dar início ao tratamento com o ublituximab, é necessário fazer-se o rastreio do vírus da hepatite B, uma vez que este fármaco é contra-indicado em pessoas com

doença ativa <sup>89</sup>. E a cada infusão, é necessário monitorizar os doentes, durante e pelo menos uma hora após a conclusão das duas primeiras infusões <sup>89</sup>.

Em suma, na tabela seguinte (Tab.7.) encontram-se resumidas informações relativas aos depletors celulares.

**Tabela 7.** Resumo com os ensaios clínicos dos depletadores celulares.

Fármaco	Estudos (Nº de registo na base de dados)	Desenho do Estudo	Duração do estudo	Tipo de participantes	Doses experimentais	Resultados clínicos	Modo de administração aprovado
Cladribina	CLARITY NCT00213135	Fase 3, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.	96 semanas	EM Surto-Remissão, com pelo menos um surto no ano anterior ao estudo	Dose cumulativa de 3,50 mg/Kg de peso corporal e Dose cumulativa de 5,25 mg/Kg de peso corporal	Comprimidos de cladribina 3,5 mg/kg, reduziram significativamente a taxa anual de surtos comparativamente com o placebo	Ciclo 1: 1,75 mg/Kg oral, por ano; 1*+1 (com um mês de intervalo);  Ciclo 2 (1 ano após o ciclo 1): 1,75 mg/Kg; oral, por ano; 1*+1 (com um mês de intervalo).
	CLARITY Extension NCT 00641537	Deu-se continuidade ao estudo anterior (pessoas a fazer cladribina anteriormente foram distribuídas para fazerem novamente cladribina ou	2 anos	Pessoas que terminaram o estudo CLARITY e se dispuseram a participar no estudo de extensão		Os efeitos foram sustentados no estudo de extensão	*corresponde a 4 ou 5 dias de tratamento em cada semana

		placebo; pessoas a fazer placebo anteriormente, passaram a fazer cladribina a 3,5 mg/Kg de peso corporal)					
	ORACLE-MS NCT 00725985	Fase 3, multicêntrico, aleatório, duplo-cego	2 anos	Pessoas que apresentavam um primeiro evento de desmielinização clínica	Dose cumulativa de 3,50 mg/Kg de peso corporal e Dose cumulativa de 5,25 mg/Kg de peso corporal	Ambas as doses de cladribina atrasaram significativamente o diagnóstico de EM clinicamente definida, em comparação com o placebo. O perfil de segurança da cladribina foi semelhante ao observado no CLARITY. Mais investigação poderá clarificar os potenciais efeitos do tratamento com cladribina oral em fases iniciais da EM.	
Ocrelizumab	NCT00676715	Fase 2, multicêntrico,	48 semanas	EM Surto-Remissão	Um grupo com dose de 2000 mg e outro	Redução significativa do nº das lesões	Dose inicial: 300 mg; i.v. (perfusão)

	aleatório, paralelo, duplo-cego, controlado por placebo;  Foi comparado com o INF- $\beta$ -1a em regime de rótulo-aberto				grupo com dose de 600 mg de ocrelizumab	aumentadas em contraste com gadolínio; diminuição da taxa anual de surtos	com intervalo de 2 semanas;  Dose manutenção: 600 mg; perfusão a cada 6 meses.  30 minutos antes de cada perfusão: 100 mg metilprednisolona i.v.;
OPERA I NCT 01247324  OPERA II NCT 01412333	Dois estudos de grupo paralelo de fase 3, aleatórios, duplo-cegos, com controlo-ativo.	96 semanas	EM Surto-Remissão	Duas infusões anuais de 600 mg	Redução da taxa anual de surtos comparada com o INF- $\beta$ -1a. Diminuição das lesões em T2, e das lesões com contraste de gadolínio, comparado com os placebos de ambos os estudos.	30-60 minutos antes de cada perfusão: anti-histamínico	
Estudo de extensão dos OPERA	Deu-se continuidade com o estudo com ocrelizumab. Aqueles que	3 anos	EM Surto-Remissão				A proporção cumulativa de pessoas com CDP às 24 semanas foi menor nos doentes que iniciaram com

		<p>fizeram anteriormente ocrelizumab, continuaram com as duas infusões de ocrelizumab anuais (600 mg). Aqueles que fizeram IFN-<math>\beta</math>-1a inicialmente, passaram para o ocrelizumab.</p>				<p>ocrelizumab mais cedo, do que nos doentes que receberam inicialmente IFN-<math>\beta</math>-1a. Os doentes que continuaram com o ocrelizumab, mantiveram, e os que mudaram de IFN-<math>\beta</math>-1a para ocrelizumab, atingiram uma supressão quase completa e sustentada da atividade de novas lesões cerebrais por RM entre os anos 3-5. Os doentes que continuaram com ocrelizumab apresentaram menor perda de volume cerebral total, comparativamente com aqueles que mudaram para IFN-<math>\beta</math>-1a. O perfil de segurança manteve-se.</p>	
ORATORIO NCT01194570;	Estudo de grupo paralelo de fase 3, aleatório, duplo-	120 semanas;	EM Primária- Progressiva	Duas infusões anuais de 600 mg	Redução da incapacidade nas semanas 12 e 24. Redução das lesões T2 e da		

	Extensão do ORATORIO	cego, controlado por placebo;  Estudo de extensão para avaliar a segurança e eficácia a longo-prazo do ocrelizumab.	Extensão: até aos 6,5 anos			percentagem de perda de volume cerebral.  O estudo de extensão mostrou que o tratamento precoce e contínuo, é benéfico para a progressão da doença, atenuando-a.	
Ofatumumab	MIRROR NCT 01457924	Fase 2, multicêntrico, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo	48 semanas	EM Surto-Remissão	Um grupo com 3 mg, outro com 30 mg e outro grupo com 60 mg.	O ofatumumab mostrou uma elevada capacidade em suprimir novas lesões cerebrais com a administração s.c. em doses consideravelmente mais baixas	Dose inicial: 20 mg, s.c. (auto-administração, seringa pré-cheia) nas semanas 0, 1 e 2; Dose manutenção: 20 mg, s.c.; 1 vez por mês, a iniciar na semana 4
	ASCLEPIOS I NCT02792218  ASCLEPIOS II NCT02792231	Ambos estudos de fase 3, aleatórios, duplo-cegos, com controlo ativo	2,5 anos		Administração de 20 mg no dia 1, no dia 7 e no dia 14, seguido de um regime de manutenção de 20 mg a cada 4 semanas, a partir da semana 4 de tratamento.	Eficaz na redução significativa da taxa anual de surtos comparativamente com a teriflunomida.	
Ublituximab	NCT 02738775	Fase 2, aleatório,	48	EM ativa	Estudo com 6 cohort's.	Eficaz na depleção de linfócitos B, acima dos	Infusão i.v.: Primeira: 150 mg/6 mL (25

		controlado por placebo, multicêntrico	semanas		No dia 1, todos os grupos receberam uma dose de 150 mg, infusão. No dia 15, 3 <i>cohort's</i> receberam 450 mg com duração de infusão diferentes, e os <i>cohort's</i> receberam 600 mg com duração de infusão de uma hora apenas. Na semana 24, dois <i>cohort's</i> receberam 450 mg, com duração de infusão diferentes, e os restantes receberam 600 mg durante uma hora.	95%; na semana 24 e 48 não houve aumento de lesões T1 e houve uma diminuição do volume das lesões T2; 97% das pessoas não tiveram nenhum surto.	mg/mL); 2 semanas depois, a segunda: 450 mg; 24 semanas depois da primeira infusão: 450 mg; e depois, a cada 24 semanas, uma infusão de 450 mg.
ULTIMATE I NCT 03277261 e ULTIMATE II NCT 03277428	Fase 3, aleatórios, multicêntricos, duplo-cegos, com controlo ativo, conduzidos em paralelo. O ublituximab foi	96 semanas	EM ativa	Infusão de 150 mg de ublituximab no dia 1, seguido de 450 mg no dia 15 e nas semanas 24, 48, e 72, juntamente com placebo oral; ou teriflunomida oral	Taxas anuais de surtos mais baixas e menos lesões cerebrais na RM, comparativamente com a teriflunomida durante as 96 semanas; Não demonstrou um risco		

		comparado com a teriflunomida oral.			14 mg uma vez por dia, e placebo i.v.	menor de agravamento da incapacidade	
--	--	-------------------------------------	--	--	---------------------------------------	--------------------------------------	--

## 8. Orientações terapêuticas para a EM

Não existe um tratamento padronizado para a escolha do fármaco mais adequado a cada doente com EM. É necessário ter em consideração diversos fatores relacionados com o doente, nomeadamente: a situação clínica que cada um apresenta, as suas comorbilidades e tratamentos que faça ou já tenha feito, o grau de atividade diária da pessoa, etc; e relacionados com o medicamento: o perfil de segurança e eficácia de cada fármaco e o seu benefício/risco, mediante uma avaliação criteriosa dos resultados obtidos pelos ensaios clínicos e de alguns estudos pós-comercialização, havendo necessidade de extrapolar esses resultados para o dia-a-dia na prática clínica com os doentes <sup>92,38</sup>.

Atualmente já existem muitos fármacos aprovados para esta doença, mas ainda persiste a dificuldade em selecionar o ideal. Para auxiliar na tomada de decisão, existem *guidelines* terapêuticas que ajudam a decidir o MMD. Elas sistematizam a informação e apresentam recomendações sobre os diversos medicamentos para o tratamento desta patologia. São de exemplo, as *guidelines* da AAN <sup>93</sup>, da ECTRIMS/EAN <sup>94</sup>, da NICE <sup>95</sup>, a norma da DGS <sup>25</sup> e as Orientações da CNFT <sup>32</sup>. No entanto, não são suficientes para a tomada de decisão porque, com o aparecimento de novos fármacos, elas deixam de estar atualizadas, e nem todas apresentam abordagens estratificadas em 1<sup>a</sup> ou 2<sup>a</sup> linha. O facto de não existirem muitos estudos comparativos entre as diferentes abordagens terapêuticas, tal como vimos pelos ensaios clínicos, torna mais difícil o papel dos médicos no momento da escolha de um fármaco em detrimento de outro.

As *guidelines* da AAN apresentam recomendações sobre como e quem deve iniciar os MMD, sobre a troca de MMD e sobre quando o(s) suspender <sup>93</sup>. As da ECTRIMS/EAN abordam 10 questões acerca da eficácia dos MMD, da monitorização da resposta ao tratamento, da estratégia de tratamento quando a resposta é inadequada, das estratégias de tratamento em casos de problemas de segurança, de tratamentos a longo prazo e do tratamento em casos particulares, como a gravidez <sup>94</sup>. A NICE tem uma *guideline* que aborda o diagnóstico, os fatores de risco modificáveis, a gestão de alguns sintomas (fadiga, problemas de mobilidade, espasticidade, etc.), surtos e exacerbações (como identificar um surto e tratá-lo). Tem, também, outras *guidelines* que abordam alguns sintomas em particular e uma *guideline* para cada fármaco, em que situações clínicas ele é recomendado, mas não separa os fármacos em abordagens terapêuticas de 1<sup>a</sup> ou 2<sup>a</sup> linha <sup>95</sup>. A norma da DGS aborda o tratamento de pessoas adultas e de crianças, dividindo os fármacos em linhas de abordagem para cada apresentação clínica

da EM. Estabelece recomendações de monitorização do tratamento, apresenta algoritmos clínicos e algoritmos para a avaliação anual da resposta ao tratamento <sup>38</sup>. As normas de orientação clínicas devem ser constantemente revistas e atualizadas mediante a introdução de novos fármacos, novos e ou diferentes métodos de diagnóstico, etc.

## **9. Terapêuticas *off-label* na esclerose múltipla**

Ainda existem muitos países do mundo onde o acesso aos MMD *on-label* não é facilitado ou é inexistente. Tal facto leva à necessidade de recorrer à prescrição de medicamentos *off-label* para o tratamento de pessoas com EM. Alguns fármacos inicialmente utilizados *off-label* foram posteriormente aprovados, outros ainda continuam a ser utilizados dessa mesma forma.

Os motivos que levam os médicos a considerarem fármacos *off-label* são complexos, e podem estar relacionados com as infraestruturas do local de saúde, com o acesso dos doentes a seguros de saúde, com a disponibilidade de medicamentos inovadores, genéricos e biossimilares. Para além dos custos, em alguns países há escassez de profissionais de saúde e falta de conhecimento, por parte destes, relativamente à existência dos MMD para a EM. Talvez por causa da complexidade e ineficácia dos sistemas de saúde e de problemas burocráticos. Os fármacos atualmente aprovados para o tratamento de pessoas com EM são eficazes mas os seus efeitos adversos, e muitas vezes os seus custos que acarretam, constituem uma barreira à sua utilização, por parte dos doentes. Situações em que os doentes não têm acesso aos MMD aprovados, os medicamentos *off-label* acabam por ser os escolhidos. Por já serem utilizados noutras doenças mais prevalentes, acabam por estar mais disponíveis, a sua aquisição acarreta menores custos, estando assim mais acessíveis em determinadas regiões do globo <sup>96,97</sup>.

Os medicamentos *off-label* mais utilizados são o rituximab e a azatioprina, mas a azatioprina recentemente tornou-se um *on-label* na União Europeia <sup>97</sup>.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de rato/humano produzido por Engenharia Genética, anti-CD20, atualmente utilizado para o tratamento de várias doenças como o Linfoma Não-Hodgkin (LNH), Leucemia linfocítica crónica (LLC), Artrite reumatoide, Granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM) e Pênfigo vulgar. É administrado por infusão I.V., num regime de duas infusões separadas por duas semanas, e repete-se o processo a cada 6 meses. Os efeitos adversos mais comuns são: reação no local da infusão, reações alérgicas, dor de cabeça, fadiga e anemia <sup>98</sup>. Vários estudos mostraram que o rituximab é seguro e eficaz na redução da atividade inflamatória, na incidência de surtos e no aparecimento de novas lesões

cerebrais, sendo uma boa alternativa terapêutica de 1ª linha ou de escalonamento. São necessários mais estudos para que possa vir a ser aprovado para o tratamento de pessoas com EM<sup>99</sup>.

A azatioprina, é um pró-fármaco da 6-mercaptopurina que atua bloqueando a produção de purinas, moléculas necessárias para as células do organismo produzirem material genético (DNA e RNA). Não existindo a produção de DNA nem de RNA nas células imunitárias (linfócitos B e T), o sistema imunitário fica suprimido<sup>97</sup>. Já é usada há mais de 30 anos e é indicada para o tratamento de diversas doenças auto-imunes e para a profilaxia de rejeição do transplante em associação com outros agentes imunossuppressores<sup>100,101</sup>. Foi aprovada pela EMA para o tratamento de adultos com EM recidivante, se for indicada uma terapêutica imunomoduladora, quando a terapêutica com INF- $\beta$  não é possível, ou se tiver sido alcançado um curso estável com um tratamento anterior com azatioprina. O nome comercial é Jayempi<sup>®</sup>, e está disponível sob forma de solução oral, para ser administrada diariamente. Pode demorar até um ano para fazer o seu efeito e até pelo menos dois anos para que a doença estabilize<sup>100</sup>. Os efeitos adversos incluem depressão da medula óssea, manifestando-se com maior frequência como leucopenia e trombocitopenia; infecções virais, fúngicas e bacterianas; lesões hepáticas potencialmente fatais; hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (reações potencialmente fatais com sintomas de tipo gripal e erupção cutânea dolorosa e formação de bolhas na pele, na boca, nos olhos e nos órgãos genitais)<sup>100</sup>. Em Portugal, o Jayempi<sup>®</sup> ainda não se encontra em comercialização, apenas na Alemanha<sup>101</sup>.

Como o recurso a medicamentos *off-label* é necessário em diversos locais, foi preciso elaborar-se diretrizes seguras e de alta qualidade para o tratamento de pessoas com EM, que possam ser adotadas ou adaptadas em contextos nacionais<sup>102</sup>. A Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) encontra-se a criar essas mesmas *guidelines*, com o objetivo de apoiar os médicos e os doentes com esclerose múltipla na tomada de decisão do medicamento *off-label* específico, e para melhorar o acesso destes doentes aos cuidados de saúde<sup>102</sup>.

## **10. Abordagens em desenvolvimento**

A investigação sobre esta doença não cessa e a constante descoberta e compreensão dos processos patológicos que ocorrem na EM, faz com que novos alvos terapêuticos sejam identificados. Tem-se vindo a investigar terapêuticas inovadoras ou já existentes, com o intuito de desenvolver tratamentos mais específicos e seguros. Muitas encontram-se em

ensaios clínicos de fase 2 e 3, outras ainda se encontram em estudos experimentais <sup>103</sup>. Nas seguintes linhas, serão mencionadas as de maior relevância.

Um exemplo são os inibidores da tirosina-cinase de Bruton (BTK), já utilizados no tratamento do linfoma, e que agora se encontram em investigação para doenças auto-imunes. A BTK é uma enzima citoplasmática expressa em todas linhagens celulares, com exceção dos linfócitos T e dos plasmócitos diferenciados <sup>104</sup>. Esta enzima é extremamente importante no desenvolvimento, diferenciação e sinalização de células B e também é importante na sinalização para as células mielóides periféricas e microglia do SNC. A ativação das células B resulta na sinalização intracelular através da BTK, regulando diversos processos, incluindo a quimiotaxia, o tráfico, a adesão, a maturação, a produção de anticorpos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias <sup>104,105</sup>. Os inibidores da BTK são classificados como reversíveis ou irreversíveis, são moléculas pequenas com a capacidade de atingir o SNC <sup>105</sup> e têm uma vantagem adicional relativamente aos fármacos que exercem ação apenas na periferia. São capazes de modular as reações imunitárias tanto na periferia, como no SNC <sup>32</sup>. Compreendem o evobrutinib, o tolebrutinib, o fenebrutinib, o remibrutinib e o orelabrutinib, e apresentam um poder de penetração variável no SNC. Aqueles que penetram no SNC são mais vantajosos na medida em que interagem diretamente com a microglia e exercem a sua ação no cérebro <sup>104</sup>. O evobrutinib e tolebrutinib, ambos penetrantes no SNC, em estudos de fase 2, mostraram potencial terapêutico na redução das lesões ativas cerebrais, e neste momento, estão a ser investigados em estudos de fase 3 em pessoas com EMRR e EMRR e EMSP, respetivamente <sup>104</sup>. O orelabrutinib também penetra no SNC e encontra-se em fase 2 de investigação. O fenebrutinib e o remibrutinib são outros inibidores da BTK que atuam periféricamente e estão a ser investigados. O primeiro, tanto em pessoas com EM recidivante como na EMPP, e o segundo em pessoas com EM recidivante <sup>104</sup>. As vantagens que este grupo farmacológico apresenta são: a administração fácil (oral), atingir o SNC para controlar a inflamação e poderem ser utilizados sequencialmente com outros anticorpos monoclonais (depletors de células B), mas não em conjunto <sup>105</sup>.

Como o tratamento para a EM ainda assenta maioritariamente no controlo da inflamação, existem poucas opções para o controlo de formas progressivas. Recentemente têm surgido terapias que promovem a remielinização (teoricamente conseguem reparar os danos) e a neuroproteção (teoricamente previnem o dano axonal)<sup>18</sup>, com intuito de interromper a progressão da doença e reverter parte da incapacidade que os doentes vão acumulando com o tempo.

Destaca-se o fumarato de clemastina, um anti-histamínico de primeira geração, que na patologia da EM está provavelmente envolvida na diferenciação de oligodendrócitos ou na remielinização <sup>106</sup> através do seu efeito muscarínico <sup>18</sup>. Foi alvo de um estudo de fase 2 que envolveu pessoas com neuropatia ótica crónica desmielinizante, e a clemastina mostrou o seu potencial remielinizante nestes doentes, melhorando a condução nervosa do nervo ótico, avaliada através dos PEV's <sup>18,101,103</sup>. Encontra-se a ser investigada noutro ensaio fase 2 em que participam pessoas com EM recidivante que tenham neuropatia ótica desmielinizante aguda <sup>104,106</sup>. O ouro nanocristalino, CNM-Au8, apresentou propriedades remielinizantes em estudos pré-clínicos, estando a ser estudado num ensaio de fase 2 em pessoas com EM recidivante que tenham neuropatia ótica desmielinizante crónica <sup>104</sup>.

Relativamente a terapias direcionadas para a neuroproteção destacam-se o ácido lipóico e o ibudilast. O primeiro, é um potente antioxidante endógeno sintetizado no fígado ou fornecido por alimentos diariamente <sup>106</sup>. A sua ação contempla a eliminação de radicais livres, a reparação de danos oxidativos, a diminuição de citocinas inflamatórias e a inibição da migração de linfócitos T para o SNC, reduzindo assim o dano axonal <sup>18,103</sup>. Já foi estudado em modelos animais, e em pessoas com EMSP num estudo de fase 2, cuja administração oral diária de 1200 mg, durante 2 anos, mostrou uma redução significativa da atrofia cerebral <sup>103</sup>.

O ibudilast, uma molécula pequena, inibidora não-seletiva de fosfodiesterases, é capaz de atravessar a BHE e atingir o SNC. Exerce a sua ação através da inibição das fosfodiesterases 4 e 10, assim como da supressão da produção do TNF- $\alpha$  e de interleucinas pró-inflamatórias, IL-6 e IL-1 $\beta$ . Também inibe o recetor *toll-like-4* (TLR-4) e o fator de inibição da migração de macrófagos, que são duas moléculas que contribuem para a inflamação do SNC <sup>18,106,107</sup>. Num ensaio clínico de fase 2, o ibudilast mostrou resultados promissores em pessoas com EM progressiva, com uma administração diária oral de até 100 mg, durante 96 semanas. Verificou-se uma diminuição significativa (48%) da taxa de atrofia cerebral comparada com o placebo <sup>18</sup>. O nervo ótico também é afetado na EM, e as lesões são determinadas pela espessura da retina, através da tomografia de coerência ótica. O ibudilast promoveu o aumento da espessura na retina, que se torna mais fina em pessoas com esta doença <sup>108</sup>.

Um fármaco já conhecido do tratamento de hiperdislipidémia, a sinvastatina - um inibidor da HMG-CoA (3-hidroxi-e-metil-glutaril-CoA) redutase - mostrou efeitos positivos na diminuição da taxa anual de atrofia cerebral comparativamente com o placebo (43%) e uma melhoria na escala EDSS, num estudo de fase 2 com duração de 2

anos, em que a dose diária de sinvastatina compreendeu os 80 mg. Nesta doença, a sinvastatina inibe a proliferação de linfócitos T, inibe a apresentação de antígenos MHC classe-II, entre outros mecanismos <sup>18,106</sup>.

Têm surgido terapias que se baseiam no transplante de celular. A imunossupressão provocada por esta estratégia, com posterior repovoamento celular, faz com que se induza uma remissão sustentada da doença. Neste momento existem várias terapias deste género a serem alvo de ensaios observacionais e de fase 1, 2 ou 3, para todos os tipos de EM <sup>104</sup>.

Quando os doentes com EM muito ativa não respondem positivamente ao tratamento, nomeadamente aqueles que apresentam um prognóstico com incapacidade no futuro, o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (AHSCT) é uma opção de tratamento, somente em situações especiais <sup>18</sup>, e é baseado em estudos observacionais empíricos. Apresenta efeitos adversos, nomeadamente as infeções ou até mesmo morte. Por isso, é utilizado em pessoas mais jovens que não respondem aos MMD's de alta eficácia, e que apresentem alta atividade inflamatória <sup>106</sup>. Existem alguns estudos em que o AHSCT está a ser comparado com medicamentos já aprovados para a EM, como o alemtuzumab, depletors celulares, cladribina e natalizumab <sup>104</sup>.

O transplante de células estaminais mesenquimais (MSC) tem mostrado uma dupla ação: efeitos neuroprotetores e de remielinização, em pessoas com EM progressiva <sup>18,106</sup>. Este tratamento consiste na remoção de medula óssea ou de sangue de uma pessoa doente, que posteriormente é-lhe devolvida(o). A nível laboratorial faz-se a extração dessas células, promove-se a sua multiplicação e às vezes as células são tratadas com o intuito de se potenciar a capacidade supressora das respostas imunitárias que prejudicam o SNC e/ou para promover a reparação da mielina <sup>109</sup>. Já foram feitos vários estudos e ainda são necessários mais para que este tratamento venha a ser realizado oficialmente <sup>18,104,106,108</sup>.

Outro tratamento promissor consiste na erradicação de células infetadas pelo vírus Epstein-Barr <sup>106</sup>. Foi identificada a presença de células B autoreativas infetadas com o EBV nas estruturas foliculares das meninges de pessoas com EM. Tal facto contribui para apoiar a possível existência de uma infeção latente por este vírus que contribui para a patogénese da EM <sup>104</sup>. Por exemplo, num estudo piloto foram utilizados linfócitos T CD8 autólogos reativos ao EBV no tratamento de pessoas com EM progressiva, com bons resultados relativamente à incapacidade crónica <sup>104</sup>.

Estas são algumas opções promissoras para o futuro tratamento da EM. É necessário, cada vez mais, compreender a patologia dos diferentes tipos de EM para que se consiga atuar, tanto na inflamação como na remielinização e neuroproteção. Estas duas últimas são áreas que estão a ter mais enfoque para que se possa evitar a progressão da doença e a neurodegeneração, com o intuito de proporcionar ao doente uma melhor qualidade de vida. Num futuro próximo, talvez algumas terapias apresentadas anteriormente possam ser combinadas ou sequenciadas com outras para que, se consiga ao mesmo tempo, promover a remielinização e restaurar os processos estruturais <sup>106</sup> que ocorrem na EM.

## **11. Conclusão**

A EM é uma doença complexa, inflamatória, crónica, degenerativa, autoimune, com sintomatologia diversa, que até aos dias de hoje se vê sem cura. É constantemente alvo de investigação. Não existe um diagnóstico específico para esta doença, no entanto, tem-se vindo a investigar, cada vez mais, acerca de biomarcadores que possam auxiliar no despiste da mesma.

O tratamento assenta no alívio dos sintomas apresentados pelos doentes, na progressão da doença e na diminuição da frequência de surtos, bem como na prevenção dos mesmos. São utilizados os MMD's, que atuam ao nível do sistema imunitário, modulando-o, inibindo a migração celular imunitária para o SNC, eliminando células imunitárias reativas, etc. Apesar dos seus efeitos secundários consideráveis ao nível do sistema imunitário, estes medicamentos contribuem para uma melhor qualidade de vida dos doentes.

Embora tenham surgido recentemente novos fármacos para esta doença, um aspeto importante relativo e transversal à maioria deles, é o facto do seu objetivo principal ser limitar a atividade inflamatória, daí que a grande parte atue em tipos de EM ativa, isto é, nos surtos. São escassos os fármacos para o tratamento de formas progressivas. Neste momento temos o ocrelizumab, aprovado para a EMPP. Por isso, tem-se vindo a investigar terapêuticas que previnam ou impeçam a neurodegeneração e que auxiliem na remielinização. Estratégias de tratamento neuroprotetoras e/ou remielinizantes serão uma opção de tratamento no futuro. Intervindo nesta perspetiva de tratamento, poder-se-á atuar diretamente na progressão e degeneração da doença, e até reverter-se alguma incapacidade acumulada apresentada pelos doentes.

O acesso a todos os MMD's ainda não é possível em todo o mundo, por diversos motivos, e por isso, há necessidade de se recorrer a fármacos *off-label*, como é o caso do rituximab e da azatioprina.

A escolha do medicamento certo para o doente também não é igualmente fácil. Envolve o reconhecimento da situação clínica do doente, dos fármacos disponíveis a serem utilizados e, nesse aspeto, as *guidelines* surgiram para auxiliar na decisão dos médicos. Mas a EM não é somente tratada e atenuada com recurso a MMD's. São utilizados outro tipo de medicamentos, para o alívio da sintomatologia aguda e específica que os doentes apresentam, bem como terapias não farmacológicas de reabilitação, como por exemplo, a fisioterapia ou a terapia da fala, consultas de psicologia. Por isso, é necessária uma equipa multidisciplinar em que médicos, farmacêuticos, enfermeiros, e outro tipo de profissionais de saúde intervenham, para que pessoas com esta doença possam continuar a viver da melhor forma possível.

## 12. Referências bibliográficas

1. The Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS, 3rd edition. 2020.
2. Number of people with MS. Atlas of MS. Disponível em: <https://www.atlasofms.org/map/united-kingdom/epidemiology/number-of-people-with-ms> (Consultado em junho 2022)
3. Dobson R and Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. 2019 26(1), 27–40.
4. Kamm CP, Uitdehaag BM and Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European Neurology*. 2014; 72(3–4): 132–141.
5. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(9): 1905–1922.
6. Olsson T, Barcellos LF, and Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 13(1):25–36.
7. Hollenbach, J. A., Oksenberg, J. R. . The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64: 13–25.
8. Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM). Esclerose Múltipla. 2020. Disponível em: <https://spem.pt/esclerose-multipla/> (Consultado em junho de 2022)
9. Alfredsson L and Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9:a028944
10. Nourbakhsh B and Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):596–610.
11. Reich DS, Lucchinetti CF and Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):169–180.
12. Filippi M, Brück W, Chard D, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2019;18(2):198–210.

13. Lubetzki C and Stankoff B. Chapter 4. Demyelination in multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;Vol. 122: pages 89-99
14. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019;9:3116
15. Abdelhak A, Weber MS, and Tumani H. Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:234
16. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of Autoimmunity*. 2014; 48–49:134–142.
17. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10:188
18. Macaron G and Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019;7(3):56.
19. Iwanowski P and Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;349(1–2), 10–14.
20. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ and Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *The Lancet*. 2017;389:1357–1366.
21. Lemus HN, Warrington AE and Rodriguez M.. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurologic Clinics*. 2018;36(1):1–11.
22. Klineova S and Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(9):a028928.
23. Ömerhoca S, Yazici Akkaş S, and Kale İçen N.. Multiple Sclerosis: Diagnosis and differential Diagnosis. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55:(suppl 1):S1–S9.
24. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *European Neurology*. 2014;72 (Suppl 1): 1–5.
25. Direção Geral da Saúde. Norma DGS: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. Direção Geral da Saúde. 2015.

26. Managing Relapses. National Multiple Sclerosis Society. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Managing-Relapses> (Consultado em julho 2022)
27. le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386:974–981.
28. Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12(11): e0188644.
29. Rolfes L, Pfeuffer S, Ruck T, et al. Clinical Medicine Therapeutic Apheresis in Acute Relapsing Multiple Sclerosis: Current Evidence and Unmet Needs-A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10): 1623.
30. Plasmapheresis. National Multiple Sclerosis Society. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Managing-Relapses/Plasmapheresis> (Consultado em julho 2022)
31. Blechinger S, Ehler J, Bsteh G, et al. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2021;14:1-8.
32. Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. N.º 4.2 maio/2022. Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla.
33. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289:771–791.
34. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:824926.
35. Chun J, Giovannoni G, and Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs*. 2021;81(2):207-231.
36. Ruggieri S, Quartuccio ME, and Prosperini L. Ponesimod in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: An Update on the Emerging Clinical Data. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2022;Vol.12:61-73.

37. Tintore M, Vidal-Jordana A, and Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(1):53-58.
38. Direção Geral da Saúde. Norma DGS: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. Direção Geral da Saúde. 2015.
39. FDA. Mayzent ®. Highlights of prescribing information. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/209884s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209884s000lbl.pdf) (Consulta em dezembro 2022)
40. Mayzent ®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_pt.pdf) (Consulta em dezembro 2022)
41. Scott LJ. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1191-1200.
42. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273.
43. Cree BAC, Arnould D L, Fox R J, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022, Vol.28(10):1591–1605.
44. Díaz-Villamarín X, Piñar-Morales R, Barrero-Hernández FJ, et al. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022;Vol.153:113536.
45. Arnold DL, Piani-Meier D, Bar-Or A, et al. Effect of siponimod on magnetic resonance imaging measures of neurodegeneration and myelination in secondary progressive multiple sclerosis: Gray matter atrophy and magnetization transfer ratio analyses from the EXPAND phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022; Vol.28(10):1526-1540.
46. Selmaj K, Li DKB, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): An adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurology*. 2013;Vol.12(8):756-767.
47. Kappos L, Li DKB, Stöve O, et al. Safety and efficacy of siponimod (BAF312) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis dose-blinded, randomized extension of the phase 2 BOLD Study. *JAMA Neurology*. 2016;73(9):1089-1098.

48. Lassiter G, Melancon C, Rooney T, et al. Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects. *Neurology International*. 2020;12:89-108.
49. Zeposia®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147931/anx\\_147931\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147931/anx_147931_pt.pdf) (Consulta em dezembro de 2022)
50. Cohen JA, Comi G, Arnold DL, et al. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;Vol.25(9):1255-1262.
51. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2019;Vol.18(11):1021-1033.
52. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurology*. 2019;Vol.18(11):1009-1020.
53. Tran JQ, Hartung JP, Olson AD, et al. Cardiac Safety of Ozanimod, a Novel Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2018;7(3):263-276.
54. Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(4):275-285.
55. Tran JQ, Zhang P, Ghosh A, et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and its Major Active Metabolites Alone and in Combination with Gemfibrozil, Itraconazole, or Rifampin in Healthy Subjects: A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study. *Adv Ther*. 2020;37(10):4381-4395.
56. Fronza M, Lorefice L, Frau J and Cocco E. An Overview of the Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:1993–2004.
57. Ponvory®. Highlights of prescribing information. FDA. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/213498s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213498s000lbl.pdf) (Consulta em dezembro 2022)

58. Ponvory®. Resumo das características do medicamento. Disponível em : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pt.pdf) (Consulta em dezembro 2022)
59. Olsson T, Boster A, Fernández O, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurosurg Psychiatry*. 2014;1198-1208.
60. Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Long-term Treatment with Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. *Neurology*. 2022;99:e762-e774
61. Kappos L, Fox R J, Burcklen M, 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 Neurology*. 2021;78(5):558–567.
62. A Study of Ponesimod in Healthy Adult Participants Receiving Propranolol at Steady State. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03882255> (Consulta em dezembro 2022)
63. A Study of Ponesimod in Healthy Adult Participants. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552196> (Consulta em dezembro 2022)
64. Gilenya®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx\\_136419\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx_136419_pt.pdf) (Consulta em dezembro 2022)
65. Zeposia®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147931/anx\\_147931\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147931/anx_147931_pt.pdf) (Consultado em dezembro 2022)
66. Litak®. Resumo das características do medicamento. Disponível em : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litak-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litak-epar-product-information_pt.pdf) (Consultado em dezembro 2022)
67. Mavenclad®. Resumo das características do medicamento. Disponível em : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pt.pdf) (Consultado em dezembro 2022)
68. Giovannoni G, Ch B, Comi G, et al.. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis Abstract. *N Engl J Med*. 2010, 362:416–426.

69. Cook S, Vermersch P, Comi G, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: The CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler J*. 2011;17(5):578-593.
70. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler*. 2018;24(2):222-226.
71. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, et al. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler J*. 2022; 28(1):111-120.
72. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, et al. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(11):1461-1468.
73. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): A phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):257-267.
74. ChariotMS-Cladribine to Halt Deterioration in People With Advanced Multiple Sclerosis. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04695080?view=record> (Consultado em dezembro 2022)
75. Florou D, Katsara M, Feehan J, et al. Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sciences*. 2020;10(10):758.
76. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. FDA. Disponível em : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treat-multiple-sclerosis> (Consultado em dezembro 2022)
77. Ocrevus®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pt.pdf) (Consultado em dezembro 2022);
78. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022;82(3): 323–334.

79. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;378(9805): 1779–1787.
80. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376: 221–234.
81. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis OPERA studies open-label extension Class of Evidence Criteria for rating therapeutic and diagnostic studies. *Neurology*. 2020;95:e1854-e1867.
82. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(14), 1862–1870.
83. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(12), 998–1009.
84. Novartis. FDA aproves Novartis Kesimpta, the first and only self-administered, targeted B-cell therapy for patients with relapsing multiple sclerosis 2021. Disponível em: <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-kesimpta-ofatumumab-first-and-only-self-administered-targeted-b-cell-therapy-patients-relapsing-multiple-sclerosis> (Consultado em dezembro 2022)
85. Kesimpta®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pt.pdf) (Consultado em dezembro 2022)
86. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis-The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-e1814.
87. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6), 546–557.

88. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019;90(8):870-881.
89. Briumvi® (ublituximab-xiyy). FDA Approval History. 2022. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/briumvi.html> (Consultado em janeiro 2023)
90. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(3), 420–429.
91. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(8): 704–714.
92. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurology and Therapy*. 2018;7(2):189-194.
93. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. . Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. 2018;90(17):777-788.
94. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Journal*. 2018;24(2): 96–120.
95. Multiple sclerosis in adults: management NICE guideline. 2022. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/ng220](http://www.nice.org.uk/guidance/ng220) (Consultado em dezembro 2022)
96. The Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS, 3rd edition. 2020. Disponível em: [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org) (Consultado em dezembro 2022)
97. Larson-Double J, Rijke N, Helme A, et al. Ethical use of off-label disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(9):1403–1410
98. Rituximab®. Highlights Of Prescribing Information. FDA. Disponível em: [Rituxan \(rituximab\) Label \(fda.gov\)](http://www.fda.gov/oc/ohrt/rituximab-label) (Consultado em dezembro 2022)

99. Torgauten HM, Myhr K-M, Wergeland S, et al. Safety and efficacy of rituximab as first-and second line treatment in multiple sclerosis-A cohort study. *Multiple Sclerosis Journal— Experimental, Translational and Clinical* January. 2021; 1–10.
100. Jayempi®. Resumo das características do Medicamento. Disponível em: Jayempi, INN-azathioprine (europa.eu) (Consultado em dezembro 2022)
101. Meds Used Off Label. National Multiple Sclerosis Society. Disponível em <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications/Meds-used-for-MS-off-label> (Consultado em dezembro 2022)
102. Piggott T, Nonino F, Baldin E, et al. Multiple Sclerosis International Federation guideline methodology for off-label treatments for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal— Experimental, Translational and Clinical*. 2021; 1–6.
103. Wei W, Ma D, Li L, and Zhang L. Progress in the Application of Drugs for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:724718
104. Cree BAC, Hartung HP, and Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: New treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology*. 2022;35(3):262–270.
105. García-Merino A. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: A New Generation of Promising Agents for Multiple Sclerosis Therapy. *Cells*. 2021;10(10):2560
106. Sapko K, Jamroz-wiśniewska A, and Rejdak K. Novel Drugs in a Pipeline for Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(12):3342.
107. Ibudilast in MS. Experimental MS Treatments. Multiple Sclerosis News Today. Disponível em: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/ibudilast-mn-166-multiple-sclerosis/> (Consultado em dezembro 2022)
108. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(9):846–855.
109. Mesenchymal Stem Cells and iPSCs. National Multiple Sclerosis Society. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Research/Research-News-Progress/Stem-Cells-in-MS/Mesenchymal-Stem-Cells> (Consultado em dezembro 2022)

# **Capítulo 2- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **1. Introdução**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária pertence ao plano de estudos do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade da Beira Interior (UBI). É parte crucial para o estudante integrar o meio profissional, transpondo para a prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos de estudo.

O papel do farmacêutico tem vindo a sofrer alterações ao longo dos tempos, no entanto a farmácia continua a ser um local de saúde onde o utente se dirige com maior frequência. O contacto direto utente/farmacêutico torna este último um profissional de saúde de excelência e com um papel ativo na sociedade.

Assim, é de extrema importância a realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, fornecendo ao estudante uma aprendizagem diária, contínua e enriquecedora, de modo integrar uma equipa de trabalho, perceber o circuito do medicamento, a dinâmica e o funcionamento da farmácia e conseguir estabelecer uma relação com a comunidade.

O meu relatório de Estágio Curricular apresenta as atividades realizadas em Farmácia Comunitária, entre os dias 15 de Fevereiro e 28 de Julho de 2021 na Farmácia Campos (FC), pertencente ao Grupo Holon e sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Sara Tavares, Farmacêutica e Diretora Técnica.

## **2. Organização da Farmácia Campos**

### **2.1. Localização**

A FC, com localização na freguesia de Salreu, concelho de Estarreja tem o privilégio de se encontrar próximo do Hospital Visconde de Salreu e da USF Terras de Antuã. Situa-se num local de passagem e em redor existe uma padaria, um talho e um café. É de referir que está isolada de outras farmácias do município, apresentado algum movimento e, principalmente, com utentes ditos habituais.

### **2.2. Horário de funcionamento**

A FC tem um período de funcionamento de segunda a sexta, das 9h às 20h, e aos sábados, das 9 às 13h. Juntamente com mais três farmácias do concelho, faz serviço

noturno rotativo, estando de serviço permanente de 4 em 4 dias, mantendo-se em funcionamento até às 22h, e em seguida fica em regime de disponibilidade até às 9h do dia seguinte. E, de 4 em 4 semanas está em período de funcionamento durante o fim de semana.

### **2.3. Instalações**

A Farmácia Campos cumpre os requisitos previstos pelo Decreto-Lei nº. 307/2007, de 31 de agosto de 2007, que estabelece o regime jurídico das Farmácias Comunitárias <sup>1</sup>.

- **Espaço físico exterior**

A Farmácia está devidamente identificada pelo símbolo “cruz verde”, iluminado durante o período de funcionamento e quando se encontra de serviço. É igualmente visível uma placa com a identificação da propriedade e da direção técnica da farmácia, bem como a informação do horário de funcionamento e das escalas de turno das restantes farmácias do município com a respetiva localização e contacto associado, os serviços prestados e a existência de livro de reclamações <sup>1</sup>. Existe ainda uma campainha e um postigo, reservados para o atendimento e dispensa de medicamentos nos dias em a farmácia se encontra de serviço permanente.

A FC dispõe de uma montra que regularmente é alterada consoante datas festivas e/ou época do ano. Tive a oportunidade de participar na execução das mesmas durante o período que estagiei.

- **Espaço físico interior**

A FC contempla no seu interior uma zona de atendimento ao público, um gabinete de atendimento personalizado, um *back office*, um local de armazenamento do stock primário, um laboratório, um local de armazenamento do stock secundário, instalações sanitárias e a zona de recolhimento destinada aos funcionários.

- **Área de Atendimento ao público**

O atendimento ao público é composto por três balcões, devidamente afastados para que se respeite a confidencialidade utente-funcionário durante o atendimento. Devido à situação pandémica em que nos encontramos, em cada balcão encontram-se borrifadores de álcool gel e um separador em acrílico transparente para proteção do funcionário e do utente.

## **2.4. Recursos Humanos**

De acordo com o disposto nos artigos 23.º do Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei nº. 171/2012, de 1 de agosto, e 24.º, alterado pelo Decreto-Lei nº16/2013, de 8 de fevereiro <sup>1</sup>, o quadro farmacêutico da Farmácia Campos é constituído por uma farmacêutica, responsável pela Direção Técnica, e o quadro não-farmacêutico, constituído por três Técnicos de Farmácia e uma Técnica Auxiliar de Farmácia.

Uma vez que a equipa da FC é reduzida, todos os elementos colaboram em conjunto, não havendo nenhum com tarefas rigorosamente definidas. No entanto, determinadas tarefas, como o fecho do receituário, é da responsabilidade da farmacêutica Diretora Técnica.

## **2.5. Sistema Informático**

A FC tem um sistema informático que integra o novo *software* Sifarma3000® e o anterior, o Sifarma2000®, interligados, em virtude de satisfazer as necessidades requeridas no dia a dia do funcionamento da farmácia.

O novo *software* é mais apelativo e de fácil aprendizagem relativamente à versão anterior e é utilizado maioritariamente no atendimento ao público, bem como na gestão de reservas e dos medicamentos hospitalares que são dispensados na FC.

O Sifarma2000® continua a ser utilizado diariamente, nomeadamente para gestão de encomendas, no que diz respeito a gerá-las e a rececioná-las; para gestão de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos; para proceder a devoluções, contagens físicas, consultar históricos antigos de doentes, etc.

## **3. SARS-CoV-2**

Devido à situação pandémica que atravessamos, apenas três utentes podem estar dentro da FC, correspondente ao número de balcões de atendimento. É obrigatório o uso de máscara e a desinfeção das mãos é feita entre cada atendimento e sempre que necessário.

Para além disso, durante o estágio curricular não foi possível fazer a medição da glicémia, colesterol, triglicéridos, bem como a avaliação antropométrica.

## **4. Informação e Documentação Científica**

- **Publicações obrigatórias**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto <sup>1</sup>, o farmacêutico tem acesso obrigatório à Farmacopeia Portuguesa em formato papel ou eletrónico, bem como outros documentos indicados pelo INFARMED. Destes últimos contempla o Formulário Galénico Português, o Regime Geral dos Preços do Medicamentos Manipulados, o Prontuário Terapêutico, o Código Deontológico dos Farmacêuticos e o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.

## **5. Aprovisionamento e Gestão de Existências**

O aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks fazem parte do circuito do medicamento e são cruciais para o bom funcionamento da farmácia. O farmacêutico apresenta um papel importante nestas tarefas de modo a satisfazer as necessidades da farmácia e dos seus utentes, mantendo a estabilidade económica da farmácia.

O início do meu estágio passou pela realização de atividades relacionadas com o aprovisionamento auxiliando-me na associação entre DCI e nome comercial, assim como na familiarização com a localização dos medicamentos e outros produtos de saúde. Esta etapa tornou-se crucial para mais tarde colocar em prática durante o atendimento ao público.

A gestão e controlo de existências dos medicamentos tem em conta a sazonalidade, a localização da farmácia, os padrões de rotatividade dos medicamentos e produtos de saúde, entre outros parâmetros. O Sifarma2000® é um auxiliar neste aspeto, na medida em que possibilita estabelecer o stock mínimo e máximo do produto em questão, permite observar as saídas e entradas de cada produto, permite, também, fazer encomendas instantâneas e encomendas de reforço de modo a otimizar a gestão e controlo dos produtos farmacêuticos.

### **5.1. Seleção de fornecedores e critérios de aquisição**

No que respeita à seleção de fornecedores, deve-se optar pelo fornecedor que oferece melhores condições de pagamento, prestação de serviços e rapidez de entrega, assim como maior facilidade de devolução e resolução de prazos de validade.

A FC trabalha com maioritariamente dois fornecedores: um para os produtos médico-veterinários (AGRO-VISEU) e outro para os produtos farmacêuticos (OCP). Os outros fornecedores com quem estabelece contacto direciona-se para produtos de linhas específicas e/ou que ofereçam melhores condições de compra e venda.

Relativamente ao processamento de encomendas, são feitas duas encomendas diárias, uma ao fim da manhã e outra ao final da tarde, tendo como auxílio o Sifarma2000®, que propõe automaticamente uma encomenda diária, tendo em conta o *stock* mínimo e

máximo estabelecidos previamente na ficha do produto, com o objetivo de evitar a rotura de *stock* no próprio dia e no dia seguinte. A encomenda é revista antes de se proceder à aprovação e envio diretamente ao fornecedor.

Outros tipos de encomendas podem ser processados: encomenda instantânea, encomenda manual, ou encomenda Via Verde.

A encomenda instantânea refere-se ao tipo de encomenda gerado durante o atendimento ao balcão, quando o produto não se encontra disponível. No momento, é possível verificar a disponibilidade do produto no armazém através do sistema informático e proceder à encomenda da(s) unidade(s) pretendida(s).

As encomendas manuais correspondem às encomendas geradas via telefone ou e-mail, isto é, são encomendas que não ficam registadas no sistema informático e quando são entregues na farmácia, é necessário criar-se manualmente no sistema uma encomenda com esses produtos e de seguida, proceder à sua receção. Na FC a maior parte dos produtos de veterinária e produtos de laboratórios específicos são geradas deste modo.

Existe ainda uma lista de medicamentos que se encontram na Via Verde, que consiste numa linha excecional pela qual os medicamentos são adquiridos. Esta linha é muitas vezes ativada, mediante apresentação de uma receita médica válida, quando a farmácia não tem o produto pretendido em *stock*. O intuito da Via Verde é melhorar o acesso a medicamentos cuja exportação/distribuição obriga a uma notificação prévia ao INFARMED, I.P., e conseguir abranger e satisfazer as necessidades das várias farmácias do país, equitativamente <sup>2</sup>.

## **5.2. Receção, conferência de encomendas**

A receção de encomendas é feita pelo menos duas vezes por dia. As encomendas são entregues e vêm acompanhadas da respetiva guia/fatura de remessa. Nessa mesma fatura é possível identificar o fornecedor, a farmácia, a data de faturação, a designação dos produtos e respetiva quantidade encomendada e enviada. É igualmente possível identificar a percentagem de desconto ou de bónus, o Preço de Venda ao Público (PVP), o Preço de Venda à Farmácia (PVF), o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e o valor total da fatura, com e sem IVA.

Dá-se início da entrada da encomenda através do Sifarma 2000®, na área da “Receção de Encomendas”, no qual se insere o número da respetiva fatura/guia e o montante da mesma. No caso das encomendas feitas ao telefone ou aquelas provenientes de outros fornecedores que não a OCP, é necessário criar-se uma encomenda manualmente, na

área da “Gestão de Encomendas”. Depois de criada, procede-se à sua receção da mesma maneira para as encomendas diárias.

Assim, após a inserção da fatura no sistema e do respetivo valor, procede-se à leitura ótica do CNP de cada produto, verificando-se o prazo de validade do mesmo. Só é alterado quando o *stock* do produto se encontra a zero ou caso a validade do produto seja inferior à daqueles já existentes no *stock*.

De notar que, os produtos de frio vêm acondicionados num recipiente com placas de refrigeração, dando-se prioridade a esses produtos e armazenando-os assim que são retirados das banheiras de transporte.

No final da leitura de todos os produtos, é necessário conferir a encomenda. Este passo consiste em verificar se todos os produtos faturados foram verdadeiramente enviados, conferir o PVP e o PVF de cada produto, as margens de comercialização aplicadas nos OTC's (*Over The Counter*), e eventuais descontos e bónus concedidos. É importante que o valor monetário final que se encontra da guia de remessa, corresponda àquele que está registado no sistema.

Para os produtos OTC's destinados aos lineares, são impressas etiquetas com o respetivo preço.

Relativamente à receção de matérias-primas para uso interno no laboratório da farmácia, é necessário verificar se as mesmas vêm acompanhadas do respetivo Boletim de Análise e se os lotes do produto e do boletim são correspondentes. É muito importante verificar se se encontra em conformidade com a *Farmacopeia Portuguesa*.

### **5.3. Armazenamento**

Após a receção e conferência das encomendas, os produtos são então armazenados.

À exceção dos produtos de frio, que vão para uma arca frigorífica com temperatura controlada, e dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos que vão para o cofre, todos os outros produtos são armazenados em gavetas ou prateleiras, por ordem alfabética de Nome Comercial e de acordo com a forma farmacêutica: cápsulas e comprimidos, xaropes, ampolas, carteiras, inaladores, gotas orais, supositórios, colírios, e produtos de aplicação tópica. Há também gavetas destinadas ao protocolo da Diabetes, aos contraceptivos orais, às gotas orais, aos produtos oftálmicos e aos produtos vaginais.

Os produtos OTC's são colocados nos respetivos lineares na zona de atendimento e ao alcance dos utentes.

Na FC todos os produtos são armazenados segundo a regra do FEFO (*First Expired, First Out*) ou caso os produtos não apresentem prazo de validade, adota-se a regra do FIFO (*First In, First Out*), como por exemplo, os dispositivos médicos.

Os produtos que necessitam de armazenamento no frio, como é o caso das insulinas, vacinas, anéis vaginais ou determinados colírios, a temperatura deve manter-se entre os 2 e os 8°C, não podendo haver condensação nem humidade, de modo a haver uma máxima conservação.

O armazenamento de produtos foi das primeiras tarefas que fiz aquando do início do meu estágio e tornou-se fundamental para saber o local onde os medicamentos se encontravam e facilitar, posteriormente, no atendimento ao público.

#### **5.4. Devoluções**

Procede-se à devolução de um produto ao respetivo fornecedor por diversas causas como: o facto de o ter sido pedido por engano, estar no fim de prazo de validade, ter sido recebido com acondicionamento secundário danificado, entre outros. As devoluções têm um propósito final: a obtenção de uma nota de crédito ou a troca do produto, de modo a minimizar ao máximo as perdas na farmácia. No entanto, quando o fornecedor não aceita a devolução, o prejuízo é suportado pela farmácia.

Mediante o fornecedor, existe um prazo limite previamente estabelecido em que a devolução de produtos é aceite. No entanto, esta deve ser feita com a maior brevidade possível.

Deste modo, a farmácia emite uma “Nota de Devolução”, recorrendo ao Sifarma 2000®, sendo necessário a identificação da farmácia, o nome do produto, a quantidade a devolver e o respetivo CNP, a fatura de origem do produto, o motivo da devolução, o destinatário e a data da devolução. Automaticamente é gerada a “Nota de Devolução” em plicado. O responsável pelo transporte, assina e fica com o original e duplicado. O triplicado fica arquivado na farmácia e, mais tarde, a farmácia é notificada acerca do resultado da devolução feita.

#### **5.5. VALORMED**

A VALORMED é a sociedade encarregue de fazer a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso/prazo de validade, através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), com vista na preservação e proteção ambientais <sup>3</sup>.

É muito importante sensibilizar os utentes para a importância da reciclagem dos medicamentos cujo prazo de validade já tenha ultrapassado ou que não sejam utilizados, uma vez que é crucial preservar a segurança do utente, bem como a saúde pública e ambiental. Na FC são entregues diariamente sacos de medicamentos para depositar na VALORMED, isto é, num contentor apropriado para a recolha de medicamentos e embalagens.

Uma vez cheio, é necessário fechá-lo e proceder uma venda no Sifarma2000®. É necessário ler-se o código impresso na parte lateral do contentor, identificar a farmácia, e finalizar a venda. São impressos dois talões: num deles é necessária uma rúbrica do funcionário procedeu à venda e outra rúbrica da pessoa encarregue de transportar o contentor; o segundo talão é o talão de venda que é arquivado numa capa à parte.

Na FC os contentores eram recolhidos pela OCP e posteriormente encaminhados para centros de triagem.

## **5.6. Controlo dos prazos de validade**

O controlo de prazos de validade é muito importante ao nível da gestão de *stocks* numa farmácia.

Na Farmácia Campos o controlo dos prazos de validade é efetuado no momento da receção da encomenda, no momento da dispensa ao utente e mensalmente. No início de cada mês, o sistema informático gera uma lista cujos prazos de validade expiram em pelo menos 3 meses, faz-se essa mesma verificação manualmente e procede-se à correção pelo prazo de validade mais longo.

Os medicamentos que apresentam uma validade muito curta são colocados de parte para posteriormente serem devolvidos ao respetivo fornecedor para, posteriormente ser emitida uma Nota de Crédito, já anteriormente mencionada.

## **6. Dispensa de Medicamentos**

O papel do farmacêutico comunitário centra-se no doente e tem a finalidade de minimizar a morbimortalidade associada à medicação, promovendo a saúde e bem-estar do utente. É uma atividade de extrema responsabilidade e faz do farmacêutico um profissional de saúde de excelência, a quem a sociedade recorre em primeira instância nos dias de hoje e deposita toda a confiança.

De acordo com a definição de “cedência de medicamentos”, este é um ato em que o farmacêutico dispensa medicamentos mediante uma prescrição médica ou numa situação de automedicação ou indicação farmacêutica, fazendo uma avaliação prévia de

toda a medicação, de modo a identificar e resolver algum problema relacionado com o medicamento (PRM), e fornecendo toda a informação necessária ao utente, com o intuito de promover um uso racional do mesmo, evitando assim certos resultados negativos associados à medicação (RNM)<sup>4</sup>.

Quando passei para o atendimento ao balcão entendi a importância que o farmacêutico tem no ato da dispensa de medicamentos. Uma vez que a população alvo da FC é população idosa, apercebi-me que muitas vezes os utentes não faziam o correto uso da medicação por diversos motivos, de entre os quais o facto do médico não lhes ter dito a posologia, esquecimento da toma, e troca de medicamento ou falha na assimilação, por parte do utente, da apresentação do medicamento, porque a apresentação das embalagens vai-se alterando. De modo a reverter o problema, tentava informá-los da melhor maneira possível, escrevendo na caixa do medicamento a dispensar, a forma como o tomar e para que fim se destinava o princípio ativo, bem como alertá-los para a possível alteração da embalagem. Sempre que me surgiam dúvidas pedia ajuda junto dos técnicos ou da farmacêutica que me orientou, ou até tentava entrar em contacto com o médico prescriptor.

### **6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)**

Segundo o Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, uma receita médica é o documento através do qual são prescritos por um médico, um ou mais medicamentos, ou nos casos previstos em legislação, por um dentista ou odontologista <sup>5</sup>.

Um medicamento é sujeito a receita médica quando respeita um dos critérios a seguir mencionados:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando utilizados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;

- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja, atividade ou reações adversas seja, indispensável aprofundar;

- Se destinem a ser administrados por via parentérica <sup>5</sup>.

#### **6.1.1. Prescrição médica e validação**

De acordo com o Artigo 114º. do Decreto-Lei 176/2006, uma receita médica deve apresentar obrigatoriamente a DCI (Denominação Comum Internacional) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia.

Excepcionalmente, pode incluir a denominação comercial do medicamento ou indicação do nome do titular de AIM (Autorização de Introdução no Mercado), quando não exista medicamento genérico compartilhado ou apenas exista o medicamento de marca, ou quando existe uma justificação do médico prescriptor em como não é possível substituir-se a terapêutica. Nestes casos, o médico prescreve o medicamento por nome comercial e apresenta uma das seguintes justificações: “Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P”; “Reação adversa prévia”; “Continuidade de tratamento superior a 28 dias”<sup>5</sup>.

A prescrição de medicamentos deve ser feita por via eletrónica, sempre que possível<sup>6</sup>, com o intuito de diminuir os erros associados às prescrições via manual. Este último tipo prescrição só é passível de ser aceite a título excepcional, e de acordo com as condições referidas no Artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho:

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Até 40 receitas por mês <sup>6</sup>.

É importante ter em conta que, quando a prescrição se destina a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, na receita manual deve estar presente a sigla “R” e, quando a prescrição se destina a um utente abrangido por um sistema especial de comparticipação de medicamentos de acordo com a sua patologia, deve constar a sigla “O”, segundo o Artigo 6.º da Portaria anteriormente referida <sup>6</sup>.

As receitas manuais e materializadas são válidas por um período de 30 dias, à exceção das materializadas renováveis que podem apresentar até 3 vias, devidamente identificadas com “1ª via”, “2ª via” ou “3ª via”, tendo uma validade de 6 meses, tornando-se úteis em doentes com terapias estabelecidas até 6 meses, evitando a deslocações repetidas ao médico <sup>6</sup>.

No momento do atendimento, e quando é apresentada ao farmacêutico uma prescrição médica, ele deve estar atento no sentido de verificar se a mesma cumpre todas as disposições legais necessárias para que possa ser dispensada. Para uma receita ser válida e, de acordo com o artigo 9.º da Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho, alterado pela Portaria n.º 417/2015 de 4 de dezembro, é necessário constar o número da receita e respetivo código de barras, o local da prescrição ou respetivo código, no caso de receitas manuais, identificação do médico prescriptor com o número de cédula profissional e, se for o caso, a sua especialidade, o nome e número de utente, a entidade

financeira responsável e o número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, caso seja aplicável, a referência ao regime especial de participação de medicamentos, caso seja aplicável. Relativamente às receitas materializadas, para além do referido anteriormente, é necessário incluir a DCI da substância ativa, a dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens, código nacional de prescrição, data da mesma e assinatura do médico prescriptor <sup>6</sup>.

No ato da dispensa de medicamentos, é dever do farmacêutico informar o utente da existência de medicamentos de marca e genéricos do princípio ativo em questão, bem como aqueles que apresentam o valor mais baixo do mercado. As farmácias devem ter sempre disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, dentro dos que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, devendo-se dispensar o de menor custo, caso o doente não queira outra opção, como consta no Artigo 17º. da Portaria nº 224/2015 de 27 de julho <sup>6</sup>.

Em situações nas quais o médico não indica o tamanho da embalagem, ou quando não indica a dosagem e, por algum motivo não é possível entrar em contacto com o médico, o farmacêutico dispensa a embalagem mais pequena, e/ou a de menor dosagem que é comercializada.

Durante o meu período de estágio, a grande parte das receitas que dispensei foram receitas do tipo eletrónico, em que o utente apresentava uma mensagem de texto, eu inseria os códigos manualmente para conseguir ter acesso à receita, ou o utente apresentava a guia de tratamento e, nesse caso, o código de barras da receita era lido por leitura ótica e o código de acesso era inserido manualmente.

Quando o utente opta por um medicamento cujo PVP é superior ao quinto PVP mais barato, é necessário inserir um código de opção, apresentado na mensagem de texto ou na guia de tratamento apresentada pelo utente.

A quantidade de receitas manuais que tive oportunidade de dispensar foi reduzida, uma vez que este tipo de receitas médicas num futuro próximo não serão permitidas. O tratamento deste tipo de receitas é diferente, pelo que, quando me eram apresentadas, tinha de ter em atenção ao preenchimento da receita, nomeadamente no que diz respeito ao nome e número de utente, à entidade responsável e respetivo número de beneficiário, à razão pela qual o utente me estava a apresentar uma receita manual, à vinheta do médico prescriptor, à sua assinatura, data e aos medicamentos a serem dispensados: quatro medicamentos diferentes, 1 ou 2 embalagens por linha e, no máximo, 6 embalagens por cada receita manual apresentada. Tinha de ter em conta que, quando não era especificado o tamanho da embalagem a dispensar, era meu dever dispensar a caixa de menor dimensão disponível no mercado <sup>7</sup>. No final da dispensa,

era impresso no verso da receita, ou sob forma de um talão que à posteriori era colado no verso, os seguintes dados: nome da farmácia, número da venda, o organismo de participação, a denominação dos medicamentos participados e respetivos códigos de barras, a quantidade dispensada, o PVP, o valor da participação e o que o utente pagou. No verso da receita ou ao fundo do mesmo talão, o utente assinava num local destinado para o efeito, eu rubricava, carimbava e colocava a data da dispensa. Este tipo de receitas era arquivado num local próprio, para posteriormente se fazer a conferência do receituário, mensalmente.

A ficha de faturação anteriormente referida também era emitida quando o utente apresentava uma receita eletrónica e era igualmente beneficiário de um subsistema de saúde, como por exemplo o SAMS. O talão emitido era assinado pelo utente, rubricado, carimbado e datado por mim e era guardado, tal como nas receitas manuais.

### **6.1.2. Dispensa de medicamentos prescritos**

Durante a dispensa de medicamentos, o farmacêutico deve estabelecer uma relação de empatia e confiança com o utente, de modo a perceber se o mesmo entendeu a posologia a praticar. Sempre que necessário é dever do farmacêutico informá-lo acerca do medicamento em questão, da duração do tratamento, da via de administração e esclarecer todas as dúvidas que ele apresente.

Uma vez que os utentes regulares da FC são idosos, escrevia diariamente nas embalagens dos medicamentos, a posologia e a patologia a que se destinavam, de modo a auxiliá-los no seu dia-a-dia, visto que a maior parte são polimedicados e, durante o atendimento apercebi-me que muitos deles trocavam a medicação.

### **6.1.3. Dispensa de medicamentos Estupefaciente e Psicotrópicos**

Os medicamentos Estupefaciente e Psicotrópicos são um grupo de substâncias que atuam diretamente no sistema nervoso central como depressores ou estimulantes, e que apresentam benefícios terapêuticos quando utilizados corretamente em diversas patologias. No entanto, estão igualmente associados a atos ilícitos, podem causar habituação e dependência física e psíquica, quando utilizados indevidamente. Para evitar o tráfico deste tipo de substâncias em Portugal, a entidade responsável por fiscalizar e supervisionar os estupefacientes e psicotrópicos é o INFARMED <sup>8</sup>.

Não é permitida prescrição, numa receita materializada ou manual, de outro tipo de medicamentos ou produtos de saúde para além dos que contenham substâncias

classificadas como estupefaciente ou psicotrópicas, de acordo com o n.º 7 do Artigo 5.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho <sup>6</sup>.

O processo de dispensa deste tipo de medicamentos a nível informático assume algumas diferenças e exige que fiquem registadas informaticamente algumas informações. No caso das receitas eletrónicas, uma vez inserida a receita sistema, ele automaticamente deteta o tipo de medicamento e obriga ao preenchimento de um pequeno formulário com a identificação do doente que irá fazer a terapêutica- nome e respetiva morada- e a identificação do utente que adquire o medicamento- nome, data de nascimento, morada, número e data de validade do cartão de cidadão, bilhete de identidade ou passaporte e a idade <sup>6</sup>. No caso de ser apresentada uma receita manual, no fim do atendimento, o utente deve assinar no verso da receita, tal como se procede habitualmente <sup>6</sup>. De acordo com o n.º 2 do Artigo 20.º da Portaria referida anteriormente, é necessário enviar ao INFARMED, mensalmente, até ao dia 8 do mês seguinte, uma fotocópia das receitas manuais com medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos <sup>6</sup>.

É necessário enviar estes dados até ao dia 8 de cada mês ao INFARMED, entidade responsável por fiscalizar e controlar o movimento deste tipo de medicamentos, sendo ainda obrigatório o envio trimestral do registo de entradas e saídas, até 15 dias após o término de cada trimestre e o envio anual do mapa de balanço relativo aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

No final do atendimento, são impressos dois talões comprovativos da saída/venda de estupefaciente ou psicotrópico com o número de registo, os dados da farmácia, do medicamento dispensado, do doente e do adquirente. Esses mesmos talões, juntamente com as receitas manuais, são arquivados num local da farmácia apropriado, durante 3 anos<sup>6</sup>.

## **7. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e automedicação**

Os medicamentos não sujeitos a receita médica, tal como o nome indica, são medicamentos que não obrigam à apresentação de uma receita médica para que possam ser dispensados, e a sua utilização muitas vezes vai de encontro ao tema da auto-medicação.

O papel do farmacêutico é imprescindível no momento em que contacta com o utente em situações de auto-medicação. Tornou-se hábito os utentes fazerem um autodiagnóstico, recorrendo inicialmente à *internet*, a familiares e amigos, dirigindo-se

posteriormente à farmácia e pedirem diretamente o produto que pretendem. Aqui, o farmacêutico tem obrigação de tentar perceber e questionar o utente para que situação em concreto está a solicitar o medicamento em questão e avaliar a sua necessidade. Nestas situações é importante alertar e aconselhar para melhores hábitos e, eventualmente, opções terapêuticas, com o objetivo de promover o uso racional do medicamento.

Há igualmente casos em que o utente se dirige à farmácia, expõe a sua condição e seus sintomas e procura aconselhamento farmacêutico e, nesse caso, não se trata de auto-medicação. O farmacêutico deve questionar o doente acerca da existência/ persistência de sintomas, se tomara anteriormente algo para a alívio dos sintomas expostos, se é alérgico a alguma substância, se tem alguma patologia e/ou toma medicação diariamente e, se for o caso, qual.

Quando o farmacêutico, pela avaliação dos sintomas do utente, suspeita de algum sintoma associado a uma patologia grave ou que não seja passível de resolução com MNSRM, deve aconselhar o utente a recorrer a uma consulta médica.

Ao nível da auto-medicação e aconselhamento farmacêutico durante o período de estágio, a maior parte dos casos eram de pessoas com tosse, tanto seca como produtiva, situações de rinite alérgica sazonal, conjuntivites, dores de cabeça ligeiras, irritações vaginais, desconforto urinário, dores musculares associadas a esforços momentâneos, pelo que a dispensa caiu principalmente sobre xaropes, antigripais, anti-histamínicos e descongestionantes nasais, gotas oftálmicas, anti-inflamatórios, suplementos reguladores da flora vaginal, suplementos para melhorar o desconforto urinário e géis/cremes anti-inflamatórios.

## **8. Outros produtos de saúde**

Ao longo dos lineares da FC, os produtos encontram-se dispostos de acordo com a sua finalidade: produtos de puericultura, cosmética, dietética, alimentação especial e produtos veterinários de venda livre.

### **8.1. Produtos de Dermofarmácia e Cosmética e Higiene**

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de aconselhar diversos produtos para determinadas situações em concreto, como por exemplo: um creme facial para uma utente que se apresentava com rosácea, um gel íntimo de limpeza diário para uma utente que se apresentava com irritação contínua na zona vaginal.

## **8.2. Produtos Dietéticos, Infantis e Alimentação Especial**

Devido ao facto da população-alvo na FC ser idosa, a maior parte da alimentação especial que se dispensava eram produtos da gama Fortimel®, para dar aporte calórico/energético a pessoas idosas que não conseguiam atingir as kcal diárias necessárias com a dieta.

Mais perto da fase final do estágio, e a aproximar-se o verão, os diuréticos e outros produtos de emagrecimento começaram a ser mais procurados e o aconselhamento deste tipo de produtos aumentou.

## **8.3. Outros produtos farmacêuticos**

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de aconselhar e dispensar diversos produtos não relacionados diretamente com o medicamento.

Para além dos produtos identificados nos pontos anteriores, dispositivos médicos (DM). Este tipo de produto de saúde tem a finalidade médica de prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana, atingindo o seu fim por meio de mecanismos mecânicos ou físicos, ou seja, não atuam no corpo humano por meio de uma substância ativa<sup>9</sup>.

Existe uma vasta variedade de dispositivos médicos, e a sua classificação está feita de acordo com o seu tempo de contacto e o potencial risco relacionado com a sua utilização. Assim os DM podem ser classificados em: DM classe I, de baixo risco; DM classe IIa, de risco médio; DM classe IIb, de médio risco; DM classe III, de alto risco<sup>10</sup>.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de dispensar vários DM, nomeadamente: máscaras, álcool-gel, testes para despiste do SARS-CoV-2, testes de gravidez, lancetas, canetas de insulina, medidores de tensão arterial, oxímetros, seringas, preservativos, compressas, pensos e ligaduras para os mais variados fins, etc.

## **8.4. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário (MUV)**

Os MUV encontram-se regulados pela Direção Geral de Alimentos e Veterinária (DGAV), sendo sujeitos a controlo de qualidade e segurança por parte desta entidade<sup>11</sup>.

A FC tem uma área reservada a produtos veterinários de venda livre, sendo dispensados maioritariamente desparasitantes externo para animais de companhia, sob forma de coleira (Seresto®), pipeta (Frontline®) ou pulverização (Frontline®), desparasitantes internos para animais de companhia, como por exemplo Drontal®, anticoncepcionais para gatas (Pilucat®) e cadelas (Piludog®), champôs, etc.

Dado a região em que a FC está inserida, muitos utentes ligados à pecuária procuravam produtos multivitamínicos, vacinas, desparasitantes e outros medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária, nomeadamente antibióticos, como por exemplo, Terramicina® em pó, sob forma de pulverização ou solução para injetável. As receitas médico-veterinárias originais eram arquivadas, juntamente com a 2º via do talão da venda, assinado pelo funcionário responsável pela mesma. O utente levava consigo uma cópia da receita.

## **9. Outros cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Campos**

Os serviços farmacêuticos prestados nas farmácias comunitárias contribuem para uma promoção da saúde, por parte do farmacêutico, ao avaliar os parâmetros obtidos pelos utentes, sugerindo medidas não farmacológicas quando os valores estejam fora dos parâmetros normais.

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de assistir a um dia dedicado ao rastreio de Tromboembolismo Venoso, previamente divulgado à população, através de um anúncio à porta e no interior da farmácia. Duas técnicas especializadas dirigiram-se à FC para proceder ao rastreio.

Em condições ditas normais, para além da medição da Pressão Arterial, os serviços normalmente prestados pela FC contemplariam medições da Glicémia capilar, do Ácido úrico, determinação do Peso, Altura e Índice de massa corporal (IMC), bem como a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e de Medicamentos Injetáveis.

A meu ver, estes serviços são muito importantes, principalmente em utentes de idade mais avançada com o intuito de, para além do estabelecimento da relação farmacêutico/utente, fazer-se uma monitorização dos seus parâmetros e aconselhamento ao utente.

### **9.1. Medição da Pressão Arterial (PA)**

É importante que a PA seja monitorizada regularmente, uma vez que a Hipertensão Arterial (HTA) constitui um fator de risco prevalente para doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte em Portugal. A HTA é considerada uma doença crónica, assintomática e facilmente controlada. É simples de ser diagnosticada e deve ser rigorosamente avaliada, classificada, e vigiada ao longo do tempo <sup>12</sup>.

Tanto valores de PA muito elevados como muito baixos são problemáticos, e são alvo de tratamento farmacológico e não farmacológico, este último passível de ser abordado em ambiente de farmácia comunitária.

A medição da pressão arterial foi o serviço que mais prestei durante o meu estágio e, o conhecimento adquirido anteriormente a nível universitário, relativo aos diferentes graus de hipertensão tornou-se crucial, de modo concluir acerca do grau de hipertensão de cada utente a quem prestei este serviço e, por conseguinte, perceber e avaliar se o mesmo se encontrava a fazer tratamento para a HTA de modo correto e a ter cuidado com o seu estilo de vida, igualmente.

Utentes em que os valores da PA estavam elevados, acima dos 140/90 mmHg, questionava-os se já faziam tratamento para a HTA, avaliava a eficácia de adesão à terapêutica e explicava a importância do cumprimento da posologia. Também fornecia dicas não farmacológicas, nomeadamente a prática de exercício físico aliada a um regime de alimentação saudável, com especial atenção para a diminuição do consumo de sal e aumento da ingestão de frutas e vegetais; incentivar a cessação tabágica caso estivesse perante uma pessoa fumadora.

## **9.2. Preparação Individual da Medicação (PIM)**

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) é outro serviço prestado na farmácia cujo tive oportunidade de participar por diversas vezes.

A PIM tem como objetivo o reacondicionamento semanal organizado da medicação habitual do utente. É feito por um farmacêutico, e de acordo com o esquema posológico do indivíduo, sendo possível identificar a medicação fora do blister <sup>13</sup>, como por exemplo, nos casos em que o medicamento esteja acondicionado em saquetas, sob a forma de pó, ou sob forma líquida, em ampolas ou xarope.

Este serviço demonstra que o farmacêutico pode ter um papel ativo na sociedade, reforçando a confiança do utente na sua farmácia e, igualmente, melhorando a adesão ao medicamento, com o intuito de auxiliar o utente no seu dia-a-dia, diminuindo e evitando possíveis problemas/erros associados à medicação, cometidos maioritariamente por idosos e pessoas polimedicadas que, muitas vezes se esquecem de tomar os medicamentos ou os tomam de forma errada.

Alguns pontos fortes da PIM, para além dos mencionados acima, são o facto de haver menor armazenamento de medicamentos em casa, melhor controlo de doenças crónicas, o facto de facilitar a revisão da medicação, ajudar a despistar possíveis interações, etc<sup>13</sup>.

## **10. Preparação de medicamentos e outros manipulados**

Um medicamento manipulado, de acordo com a definição apresentada na Portaria n.º 594/2004, é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico<sup>14</sup>.

De acordo com o modo de preparação, um medicamento manipulado pode ser classificado como uma fórmula magistral - medicamento preparado segundo uma receita médica e destinado a um determinado doente - ou preparado oficial - medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes <sup>5</sup>.

Ao longo do meu estágio curricular tive oportunidade de reconstituir várias preparações extemporâneas, nomeadamente suspensões orais de antibióticos, como por exemplo Clavamox® , Clamoxyl®, Zoref®, entre outros. A reconstituição era feita no laboratório e com recurso a água purificada. Inicialmente agitava o frasco para soltar o pó, de seguida adicionava um pouco de água, fechava o frasco e agitava vigorosamente. Depois de verificar eu o pó já estava todo misturado com a água, adicionava a restante até perfazer a quantidade necessária e voltava a agitar vigorosamente até obter uma solução uniforme.

Após a reconstituição feita, entregava-a ao utente e explicava quais as atenções a ter para conservação e administração, nomeadamente: conservar no frigorífico, caso fosse necessário, e agitar bem o frasco antes de administrar.

Tive ainda a oportunidade de participar na preparação de dois manipulados: pomada de enxofre (vaselina com enxofre a 10 %) para situação de sarna no adulto e álcool-gel para consumo interno da FC.

O conhecimento adquirido durante as aulas práticas da disciplina de Farmácia Galénica foi extremamente útil para, posteriormente, o colocar em prática.

## **11. Contabilidade**

### **11.1. Conferência de Receituário e faturação**

No ato da dispensa de medicamentos e determinados dispositivos médicos a utentes beneficiários do SNS ou de outros subsistemas de saúde, há um regime de comparticipação, permitindo ao utente pagar apenas uma parte do valor total do medicamento ou dispositivo médico, caso os mesmos sejam sujeitos a comparticipação. Há, igualmente determinadas patologias ou grupos especiais de doentes em que o

regime de comparticipação é feito através de portarias, como é o caso de doentes ostomizados, protocolo da diabetes, etc.

No último dia de cada mês, o Sifarma 200® fecha automaticamente a faturação mensal relativa às receitas eletrónicas. Relativamente às receitas do tipo receita manual ou receita eletrónica materializada, essas são agrupadas em lotes de 30, separadas de acordo com os diferentes organismos e são rigorosamente verificadas no que respeita a critérios de prescrição e de dispensa. Caso haja algum erro que não tenha sido detetado e corrigido aquando da verificação anterior, a farmácia não beneficiará do valor da comparticipação feita ao utente.

A farmácia tem o dever de fornecer ao Centro de Conferência de Faturas (CCF), até ao dia 10 do mês seguinte as receitas manuais ou materializadas, onde estão prescritos os medicamentos comparticipados dispensados a utentes SNS ou beneficiários de outros subsistemas públicos, contendo impresso no verso da receita as informações necessárias referidas no ponto 6.1.1., a informação das prescrições desmaterializadas; a fatura eletrónica mensal correspondente ao valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados, independentemente do tipo de receita; e as notas de débito ou notas de crédito no caso de retificação de desconformidades detetadas em faturas anteriormente emitidas<sup>7</sup>.

Na FC, no dia 1 do mês seguinte procedia-se ao fecho da faturação. Eram impressos os verbetes identificativos de cada lote, devidamente carimbados pela Diretora Técnica, e emitida uma relação-resumo de lotes e a fatura mensal dos medicamentos, tarefa na qual tive oportunidade de participar.

As receitas pertencentes ao SNS são enviadas pelos CTT para o CCF até ao dia 10 do mesmo mês, e as restantes são enviadas para a Associação Nacional de Farmácias (ANF).

## 12. Referências bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto; O regime jurídico das farmácias de oficina. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A\\_DL\\_307\\_2007\\_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720?version=1.1](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720?version=1.1) (Consultado em junho 2021)
2. Protocolo de Colaboração de julho de 2015. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/03/INFARMED-Protocolo-Via-Verde-Medicamento.pdf> (Consultado em junho 2021)
3. VALORMED. Disponível em: <https://www.valormed.pt> (Consultado em junho 2021)
4. Santos H, Boas Práticas Farmacêuticas para farmácia comunitária (BPF) 2009
5. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto; Estatuto do Medicamento. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f?version=1.7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f?version=1.7) (Consultado em junho 2021)
6. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho; Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Disponível em: Portaria n (infarmed.pt) (Consultado em junho 2021)
7. Portaria n.º 223/2015 de 27 de julho; Regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-D1A2\\_Port\\_223\\_2015\\_1ALT\\_FV.pdf/06e6643c-9244-4d23-a424-ab9811f841c9?version=1.1](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-D1A2_Port_223_2015_1ALT_FV.pdf/06e6643c-9244-4d23-a424-ab9811f841c9?version=1.1) (Consultado em junho 2021)
8. INFARMED; “Saiba mais sobre Estupefacientes e Psicotrópicos”, abril 2010. Disponível em: Microsoft Word - 22\_Psicotropicos\_Estupefacientes.doc (infarmed.pt) (Consultado em junho 2021)
9. INFARMED; “Dispositivos médicos”. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/Infografia\\_D\\_Medicos.pdf/96f24c60-f660-4dc3-ac4a-fd319d6511d7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/Infografia_D_Medicos.pdf/96f24c60-f660-4dc3-ac4a-fd319d6511d7) (Consultado em junho 2021)

- 10.** INFARMED; “Classificação dos dispositivos médicos”. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras> (Consultado em junho 2021)
- 11.** DGAV. Medicamentos Veterinários. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/> (Consultado em junho 2021)
- 12.** Norma da Direção-Geral da Saúde, nº 020/2011; “Hipertensão Arterial: definição e classificação” (28/09/2011, atualizada a 19/03/2013). Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Hipertens%C3%A3o-Arterial-defini%C3%A7%C3%A3o-e-classifica%C3%A7%C3%A3o.pdf> (Consultado em junho 2021)
- 13.** PIM (Preparação Individual da Medicação). Disponível em: <https://farmamais.pt/pim/> (Consultado em junho 2021)
- 14.** Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho; Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a?version=1.2](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a?version=1.2) (Consultado em junho 2021)