

ERICA FREIRE DE VASCONCELOS PEREIRA

**IMPACTO DO USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE
MÚTIPLA**

CAMPO GRANDE

2025

ERICA FREIRE DE VASCONCELOS PEREIRA

**IMPACTO DO USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE
MÚLTIPLA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

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

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Terezinha Gubert

CAMPO GRANDE

2025

FOLHA DE APROVAÇÃO

ERICA FREIRE DE VASCONCELOS PEREIRA

IMPACTO DO USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

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

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr^a Vanessa Terezinha Gubert

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof.^a Dr^a Maria Tereza Ferreira

Conselho Regional de Farmácia de Mato Grosso do Sul – CRF-MS

Prof.^a Dr^a Andreia Insabralde de Queiroz Cardoso

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof.^a Dr^a Hélen Cássia Rosseto

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof.^a Dr^a Maria Christina dos Santos Verdam

Universidade de Brasília – UnB

Prof.^a Dr^a Mônica Cristina Toffoli Kadri

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof.^a Dr^a Vanessa Marcon de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

DEDICATÓRIA

**Ao meu esposo e filhos, por todo amor, apoio nas horas
difíceis e incentivo para nunca desistir.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me abençoado e iluminado em mais um desafio.

Aos meus pais, pelo incentivo ao estudo.

Às minhas irmãs que sempre foram um exemplo para mim.

Ao meu esposo Eduardo, pela compreensão, companheirismo, amor e por acreditar mais em mim do que eu mesma.

Aos meus filhos Arthur e Vinícius, pela compreensão e paciência nos momentos da minha ausência. À minha enteada Maria Eduarda S. Pereira pelo apoio nos momentos difíceis.

À minha orientadora Dra. Vanessa Terezinha Gubert pela oportunidade, por confiar no meu trabalho, pelos ensinamentos, por existir e fazer a diferença na minha vida.

Às minhas amigas e parceiras de trabalho Vanessa Marcon e Cristiane Munaretto, pelo incentivo, parceria de trabalho, apoio psicológico e amizade que fez muita diferença nesse momento.

À Professora Dra. Maria Tereza Ferreira que sempre incentivou e permitiu a nossa capacitação e crescimento profissional e pessoal.

Ao Professor Dr. Teófilo Fernando Mazon Cardoso que permitiu a realização deste trabalho.

À Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, ao PPG em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de realizar a pesquisa científica.

A equipe do ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital Universitário, Dr. Pedro Rippel Salgado, Dr. João Américo Domingos, Dra. Vanessa Alencar Pereira que contribuíram com seus ensinamentos para o desenvolvimento deste trabalho.

A Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso do Sul que autorizou a realização da pesquisa.

A toda equipe do setor de pulsoterapia do Hospital Universitário que realizam com competência e amor a administração dos medicamentos nos pacientes e me permitiram acompanhar esse momento.

Aos pacientes e seus acompanhantes, que participaram mesmo com todas as dificuldades enfrentadas pela doença e estiveram ao lado da ciência em busca de respostas que possam auxiliar no enfrentamento da esclerose múltipla.

O que sabemos é gota; o que ignoramos é um oceano.

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: O cenário terapêutico da esclerose múltipla passou por inúmeras modificações na última década. Atualmente, a tendência é tratar precocemente o paciente com terapia de alta eficácia, pois estas são benéficas no controle da atividade da doença e crucial para evitar incapacidade progressiva. O natalizumabe é um dos medicamentos altamente eficaz e relacionado com benefícios em doença de alta atividade, apesar das observações de segurança.

Objetivo: Analisar o impacto do uso natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla.

Método: Estudo observacional, prospectivo e longitudinal, em pacientes assistidos pelo programa Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Mato Grosso do Sul, em tratamento com natalizumabe. Os participantes foram divididos em dois grupos *naive* e pré-tratado conforme exposição a terapêutica prévia, os dados foram coletados por dois anos com entrevista e consulta aos registros médicos de saúde a cada seis meses. Os desfechos avaliados foram a efetividade dos medicamentos sobre parâmetros clínicos e radiológicos da doença; a adesão pela verificação da razão de posse de medicamentos e Teste de Morisky-Green; a satisfação pelo Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso[®], a qualidade de vida pelo MSQOL-54; a segurança e a descontinuação do tratamento medicamentoso em dois anos de seguimento. O banco de dados e as análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*, versão 22.0 para *Windows*) e PRISM (*GraphPad Software*, versão 5.01 para *Windows*). Adotou-se como nível de significância $\alpha = 5\%$ para todos os testes estáticos realizados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, sob parecer 5.250.394.

Resultados: Foram incluídos 62 pacientes, com média de idade de $34,97 \pm 9,32$ anos (IC95% 32,60-37,34), entre 19 e 62 anos, 72,6% (45) do sexo feminino, 56,5% (35) autodeclarados brancos. O fenótipo remitente recorrente foi o mais frequente, identificado em 91,9% dos participantes. A taxa anualizada de surto durante o período de seguimento foi $0,09 \pm 0,374$. Nos desfechos clínicos, 93,5% dos pacientes não apresentaram surtos e 81,7% não tiveram progressão de incapacidade, a estabilidade radiológica esteve presente em 83,3% dos participantes, sem diferença significativa entre os grupos. As infecções respiratórias foram as mais recorrentes durante o seguimento. Ao avaliar a adesão ao natalizumabe, por meio da razão de posse de medicamentos, verificou-se que 96,8% dos participantes foram aderentes no 12^o mês de seguimento e 94,0% do 13^o ao 24^o mês de seguimento. Quanto ao Teste Morisky-Green para análise da adesão, 83,6% foram classificados como aderentes ao 12^o mês de seguimento e 90,9% ao 24^o mês. Dos pacientes, 40,3% (25) descontinuaram o tratamento com natalizumabe, 27,4% (17) devido ao índice de anticorpos antívirus John Cunningham positivo. As pontuações de satisfação com tratamento foram elevadas para todos os domínios, menores no domínio conveniência, não houve diferença significativa entre os grupos. Com relação à qualidade de vida dos participantes o grupo *naive* no domínio bem estar emocional apresentou diferença significativa entre os tempos, o grupo pré-tratado os domínios preocupação com a saúde física e com a saúde mental apresentaram diferença significativa ao longo do seguimento com melhora no referido domínio, a função cognitiva apresentou piora durante o seguimento.

Conclusão: Os resultados confirmam a efetividade do natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla no contexto de vida real. A utilização deste, como primeira opção terapêutica no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, produz resultados notáveis, reduz o acúmulo de incapacidades e progressão da doença.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Natalizumabe, Efetividade, Segurança do Paciente, Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, Adesão ao Medicamento

ABSTRACT

Introduction: The therapeutic scenario for multiple sclerosis has undergone numerous changes in the last decade. Currently, the tendency is to treat the patient early with highly effective therapy, as these are beneficial in controlling disease activity and crucial to prevent progressive disability. Natalizumab is one of the highly effective drugs and has been linked to benefits in high-activity diseases despite safety observations. **Objective:** Analyze the impact of using natalizumab **Methodology:** Observational, prospective and longitudinal study, in patients assisted by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance program in Mato Grosso do Sul, undergoing treatment with natalizumab. Data was collected for two years with interviews and consultation of medical health records every six months. The studies evaluated were the effectiveness of medications on clinical and radiological parameters of the disease; adherence by checking the reason for possession of medications and the Morisky-Green Test; satisfaction by the Questionnaire on Satisfaction with Drug Treatment[®], quality of life by the MSQOL-54; safety and discontinuation of drug treatment after two years of follow-up. The database and statistical analyzes were performed using the statistical program SPSS (Statistic Package for Social Sciences, version 22.0 for Windows) and PRISM (GraphPad Software, version 5.01 for Windows). **Results:** Sixty-two patients were included, with a mean age of 34.97 ± 9.32 years (95% CI 32.60-37.34), between 19 and 62 years old, 72.6% (45) female, 56.5% (35) self-declared white. The relapsing-remitting phenotype was the most frequent, identified in 91.9% of participants. The annualized relapse rate during the follow-up period was 0.09 ± 0.374 . In clinical outcomes, 93.5% of patients did not present relapses and 81.7% did not have disability progression, radiological stability was present in 83.3% of participants, with no significant difference between the groups. Respiratory infections were the most recurrent during follow-up. There was a hypersensitivity reaction that led to discontinuation of treatment. The evaluating adherence to natalizumab, using the medication possession ratio, it was found that 96.8% of participants were adherent in the 12th month of follow-up and 94.0% from the 13th to the 24th month of follow-up. Regarding the Morisky Green Test for analyzing adherence, 83.6% were classified as adherent at the 12th month of follow-up and 90.9% at the 24th month. Of the patients, 40.3% (25) discontinued treatment with natalizumab, 27.4% (17) due to a positive John Cunningham Virus antibody index. Treatment satisfaction scores were high for all domains, lower in the convenience domain, and there was no significant difference between the groups. Regarding the quality of life of the participants, the naïve group in the emotional well-being domain showed a significant difference between times, the pre-treated group in the domains concern for physical health and mental health showed a significant difference throughout the follow-up, cognitive function showed worsening during the follow-up. **Conclusion:** The results obtained in this study confirm the effectiveness of natalizumab in patients with multiple sclerosis in a real-life context. The use of this, as the first therapeutic option in the clinical protocol and therapeutic guidelines, produces notable results, reduces the accumulation of disabilities and disease progression.

Keywords: Multiple Sclerosis, Natalizumab, Effectiveness, Patient Safety, Quality of Life, Medication Adherence.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes com EM em uso de natalizumabe, Mato Grosso do Sul, 2022-2025. (n = 62).	43
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com EM em uso de natalizumabe, Mato Grosso do Sul, 2022-2025 (n = 62).....	44
Tabela 3 –Comparação dos desfechos clínicos e radiológicos no período de seguimento de pacientes em uso de natalizumabe de acordo com o grupo de exposição a terapêutica prévia, Mato Grosso do Sul, 2022-2025.....	46
Tabela 4 – Reações adversas relatadas e identificadas nos pacientes em tratamento com natalizumabe durante o seguimento conforme o grupo de exposição a terapêutica prévia, Mato Grosso do Sul, 2022-2025.	47
Tabela 5 – Adesão ao tratamento e RPM durante os períodos de seguimento de acordo com o grupo de exposição a terapêutica prévia dos pacientes em tratamento com natalizumabe. Mato Grosso do Sul, 2022-2025.	48
Tabela 6 - Adesão ao natalizumabe mensurado pelo Teste de Morisky-Green de acordo com o grupo de exposição à terapêutica prévia durante o seguimento. Mato Grosso do Sul 2022-2025.	48
Tabela 7 – Descontinuações do tratamento farmacológico para EM de acordo grupo de exposição a terapêutica, independente do período de seguimento, Mato Grosso do Sul, (2022-2025).....	49
Tabela 8 - Distribuição das pontuações de satisfação em relação ao tratamento com natalizumabe, segundo domínios do TSQM [®] em cada momento da avaliação e de acordo com o grupo de exposição a terapêutica prévia.....	54
Tabela 9 – Distribuição das pontuações dos domínios de qualidade de vida em relação ao tratamento com natalizumabe do grupo <i>naive</i> durante o período de seguimento, Mato Grosso do Sul, 2022-2025.	55
Tabela 10 – Distribuição das pontuações dos domínios de qualidade de vida em relação ao tratamento com natalizumabe do grupo pré-tratado durante o período de seguimento, Mato Grosso do Sul, 2022- 2025.	56

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Patogênese da EM.....	19
Figura 2 – Fenótipos clínicos apresentados de acordo com a incapacidade ao longo do tempo	20
Quadro 1 – Critérios McDonald de diagnóstico.....	22
Figura 3 – Algoritmo do tratamento de EM	25
Quadro 2 – Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR no PCDT...	26
Figura 4 – Algoritmo para estimativa de LEMP	29
Figura 5 – Fluxograma da população do estudo em tratamento com natalizumabe no estado do Mato Grosso do Sul, 2022-2025.....	41
Figura 6 – Frequência das comorbidades nos participantes em tratamento com natalizumabe, Mato Grosso do Sul, 2022-2025. (n = 39).....	45
Figura 7 - Resultado de satisfação da coorte total de pacientes em relação ao tratamento com natalizumabe para cada domínio do TSQM [®] de acordo com os momentos de avaliação. Mato Grosso do Sul, 2022- 2025.	50
Figura 7 (continuação) - Resultado de satisfação da coorte total de pacientes em relação ao tratamento com natalizumabe para cada domínio do TSQM [®] de acordo com os momentos de avaliação. Mato Grosso do Sul, 2022- 2025.....	51
Figura 8 - Resultado de satisfação dos pacientes do grupo <i>naive</i> em relação ao tratamento natalizumabe para cada domínio do TSQM [®] de acordo com os momentos de avaliação. Mato Grosso do Sul, 2022 - 2025.	52
Figura 9 - Resultado de satisfação dos pacientes do grupo pré-tratado em relação ao tratamento com natalizumabe, na inclusão, ao 6º e 12º mês de seguimento, segundo domínios do TSQM [®] . Mato Grosso do Sul, 2022 - 2025.....	53
Quadro 3 – Medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento com natalizumabe no momento da inclusão, conforme classificação ATC.	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST – Aspartato Amino Transferase

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical* (Anatômica Terapêutica Química)

CIS – Síndrome Clínica Isolada

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CID-10 Código Internacional de Doenças

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

EBV – Epstein-Barr Virus

EDSS -*Expanded Disability Status Scale* (Escala Expandida de Estado de Incapacidade)

EM – Esclerose Múltipla

EMPP- Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva

EMRR – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMSP – Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva

FDA – Food and Drug Administration

HUMAP – Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian

IgG – Imunoglobulina G

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LEMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

MSQOL 54 - *Multiple Sclerosis Quality of Life - 54 Questionnaire*

NEDA – *No evidence of disease activity* (Nenhuma Evidência de Atividade de Doença)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

QV – Qualidade de Vida

RPM – Razão de Posse de Medicamentos

SNC - Sistema Nervoso Central

SES/MS – Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Mato Grosso do Sul

SISMEDEX -Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos
Excepcionais

SUS - Sistema Único de SaúdeTAS- Taxa Anualizada de Surto

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMD - Terapia Modificadora da Doença

TSQM[®] – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*[®] (Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso)UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

VJC – Virus John Cunningham

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA E FATORES EPIDEMIOLÓGICOS	17
2.2 FATORES ETIOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	18
2.3 FORMAS FENOTÍPICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	19
2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	21
2.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	23
2.6 NATALIZUMABE	27
2.7 ADESÃO E SATISFAÇÃO COM O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	29
2.8 QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	31
3 OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL.....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4 MÉTODOS.....	34
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	34
4.2 LOCAL, PERÍODO	34
4.3 POPULAÇÃO	34
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	34
4.5 COLETA DE DADOS	35
4.6 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE	35
4.7 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA	38
4.8 AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DESCONTINUAÇÃO	38
4.9 AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO.....	39
4.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	39
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
4.12 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	40

5 RESULTADOS	41
5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PARTICIPANTES	42
5.2 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE	45
5.3 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA	46
5.4 AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DESCONTINUAÇÃO	47
5.5 AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO	49
5.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	55
6 DISCUSSÃO	57
7 CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE A -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	72
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	74
APÊNDICE C – MEDICAMENTOS CLASSIFICAÇÃO ATC.....	78
ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA.....	81
ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO.....	91
ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO.....	92
ANEXO D – CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO	93

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a condição neurológica incapacitante mais comum em adultos jovens, impõe altos custos financeiros e de qualidade de vida aos pacientes, suas famílias e à sociedade (Gaitán; Correale, 2019; de Sá, 2014; Hoepner *et al.*, 2014; Rubin, 2013). Mundialmente, 2,8 bilhões de pessoas vivem com EM. A prevalência média global de 36 por 100.000 pessoas, no Brasil, é de 8,69 casos para cada 100.000 habitantes (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

Os sintomas geralmente se iniciam em pacientes com EM na fase ativa da vida, entre 20 e 40 anos de idade, mais prevalente em mulheres (Ransohoff; Hafler; Lucchinetti, 2015). A etiologia da doença não é totalmente compreendida e está relacionada com uma complexa interação entre fatores genéticos, geográficos e socioeconômicos (Furneri *et al.*, 2019). O diagnóstico é realizado com base nos critérios McDonald descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017 (Thompson *et al.*, 2018; McDonald *et al.*, 2001).

O tratamento deve ser baseado na gestão da doença para prevenir e tratar recaídas, controlar os sintomas e a progressão da doença (Furneri *et al.*, 2019). Nesse sentido, os fármacos disponíveis têm demonstrado efeitos benéficos significativos para este grupo de pacientes, principalmente aqueles com a doença na forma Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). Os efeitos benéficos estão relacionados à redução na taxa de recaída, redução na progressão da incapacidade e à lentificação do acúmulo de lesões detectadas na ressonância magnética (Hauser; Cree, 2020).

O tratamento de EM está contemplado na Política Nacional de Assistência Farmacêutica é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o qual estabelece critérios sobre a EM no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença, baseados em evidências científicas relacionadas a eficácia, segurança e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. O natalizumabe foi recomendado no PCDT do ano de 2024, como terceira linha terapêutica, em alternativa para falha terapêutica, ou primeira opção de tratamento para os casos com alta atividade da doença (Brasil, 2024).

O natalizumabe é considerado medicamento de alta eficácia por promover redução das taxas de surto e pela superioridade nos desfechos clínicos. No entanto, o mesmo apresenta reações adversas que incluem leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), lesão hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção (Brasil, 2024).

O risco de um paciente com EM desenvolver LEMP depende do *status* sorológico do vírus John Cunningham (VJC), do tempo de exposição ao fármaco e da terapia prévia com imunossupressores. Desse modo, a vigilância clínica é fundamental para detectar LEMP. A história e padrão de sintomas, bem como sinais anteriores e atuais, irão facilitar tanto a gestão do paciente como a avaliação do potencial de LEMP (Nali *et al.*, 2014).

Os ensaios clínicos randomizados são importantes fontes de evidências para a incorporação de novas tecnologias para a terapêutica da EM no SUS. No entanto, os resultados provenientes de ensaios clínicos randomizados são observados em contextos controlados (Auer *et al.*, 2021; Lanzillo *et al.*, 2017). A combinação de resultados de contextos controlados e contextos de vida real que avaliem o uso de natalizumabe, a tolerabilidade, satisfação com o tratamento e qualidade de vida dos pacientes constituem evidências para informar as decisões de estratégias medicamentosas e atualizações dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas sobre o assunto. Diante disso, o objetivo do trabalho foi analisar o impacto do uso do natalizumabe em pacientes com EM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA E FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

A EM é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC) na qual ocorre inflamação, desmielinização e perda axonal mesmo nos estágios iniciais da doença (Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018). A doença foi identificada formalmente e estabelecida em 1868 pelo neurologista francês Jean Martin Charcot, que chamou a doença de “esclerose em placas”, as áreas circunscritas, disseminadas e endurecidas que encontrou no SNC (Dyck; Lambert, 1968).

A EM se manifesta principalmente em adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos, a prevalência é maior em mulheres do que em homens. Em algumas regiões, como no pacífico Ocidental e do Sudeste Asiático, essa proporção é de três vezes mais mulheres com EM do que homens. Em países como Egito e Irã, a proporção é de quatro mulheres com EM para cada homem (MSIF, 2020). A diferença entre gêneros depende de fatores como diferenças hormonais e genéticas, bem como diferenças na exposição social, ambiental e de estilo de vida (Ysrraelit; Correale, 2019).

No mundo, são 2,8 bilhões de pessoas com EM. A prevalência média global de EM é de 36 por 100.000 pessoas, com variações entre os países (Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018). O aumento no número de pessoas com EM pode estar relacionado com vários fatores como melhoria no diagnóstico, conscientização da população e acesso à informação (MSIF, 2020).

A prevalência varia consideravelmente entre os países e é mais alta na América do Norte (140 por 100.000 pessoas) e Europa (108 por 100.000 pessoas) e menor na África Subsaariana (2,1 por 100.000 pessoas) e leste da Ásia (2,2 por 100.000 pessoas) (Belbasis *et al.*, 2015). Na Europa, as prevalências são elevadas em San Marino (337 por 100.000 pessoas), Alemanha (303 por 100.000 pessoas) e Dinamarca (282 por 100.000 pessoas) (MSIF, 2020).

A distribuição da EM é bastante heterogênea, inclusive entre regiões no mesmo país. O efeito da latitude é visto em muitos países, pessoas que vivem em países mais próximos da linha do Equador têm menor risco de ter EM (MSIF, 2020). A prevalência da EM reflete a influência étnica no risco da doença, compostas majoritariamente por brancos e raramente envolvem chineses, japoneses e negros africanos (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

No Brasil, a prevalência média é de 8,69/100.000 habitantes, apresentando grande variabilidade de valores entre regiões, 1,36/100.000 na região nordeste, 5,85/100.000 no centro-oeste, 17/100.000 no sudeste e 27,2 /100.000 no sul (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

2.2 FATORES ETIOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A etiologia da EM não é bem esclarecida, no entanto, acredita-se que seja causada por desregulação imune desencadeada por fatores genéticos e ambientais. Existem mais de 100 genes que podem influenciar no desenvolvimento da EM a maioria está envolvida no funcionamento do sistema imunológico, principalmente no funcionamento dos linfócitos. Dentre eles, principalmente as moléculas do complexo de histocompatibilidade tipo II codificadas pelo complexo gênico do antígeno leucocitário humano podem aumentar a suscetibilidade de ter EM, o principal envolvido o alelo classe II HLADRB1*1501 (Houen; Trier; Frederiksen, 2020).

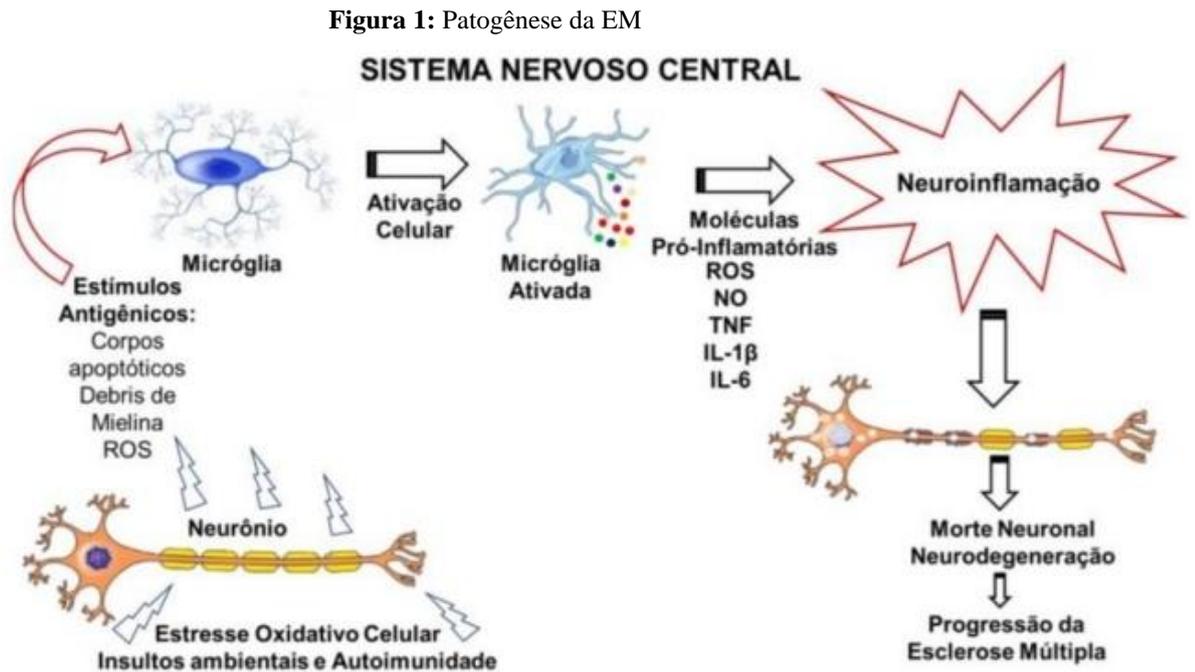
Entre os fatores de risco ambientais que influenciam para o surgimento da EM estão a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), tabagismo, baixos níveis de vitamina D e exposição reduzida a luz solar (Dobson; Giovannoni, 2019). A presença (> 99,0%) de anticorpos anti-EBV e sinais de reativação do vírus em pacientes com EM são evidências indiretas do provável papel desse vetor infeccioso na patogênese da EM. A vitamina D tem um importante papel na modulação do sistema imunológico e a sua principal fonte é a exposição à radiação ultravioleta B (Michel, 2018).

A EM é caracterizada como uma doença autoimune que por meio de estímulo desconhecido inicia a cascata inflamatória, com resposta contra mielina. As lesões podem ocorrer em todo o SNC, mas são mais comuns nos nervos ópticos, na substância branca periventricular cerebral, no tronco encefálico e na medula espinhal (Howard; Trevick; Younger, 2016).

Esse processo apresenta infiltrados de células inflamatórias perivasculares, compostos predominantemente por células mononucleares, células T e macrófagos, com células B e células plasmáticas. Durante esse, são produzidas várias citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, Interleucinas 6 e 1-beta e espécies reativas de nitrogênio, que podem ativar as micróglias. As micróglias, por sua vez, aumentam a produção de vários fatores pró-inflamatórios que contribuem para quebra da barreira hematoencefálica e desmielinização. A desmielinização resultante leva à condução lenta ou mesmo ao bloqueio da

condução do impulso nervoso. A persistência no processo de desmielinização gera a perda axonal (Howard; Trevick; Younger, 2016). (Figura 1)

Os astrócitos são reconhecidos como chave da imunopatologia da EM, responde às citocinas definidoras de células T auxiliares e adquire fenótipo reativo que amplifica a neuroinflamação no SNC e contribui para a progressão da EM (Kunkl *et al.*, 2022).



Fonte: (Silveira, Coutinho, Sobrinho, 2024.)

2. 3 FORMAS FENOTÍPICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

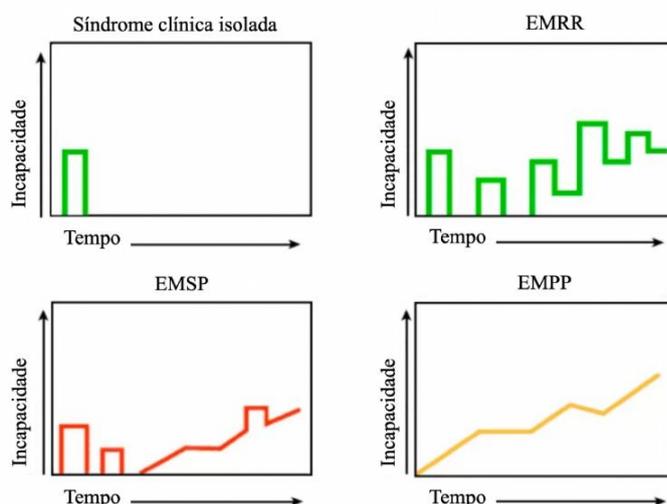
A EM apresenta características clínicas variáveis e prognóstico imprevisível. Nesse contexto, categorizar a EM em subtipos clínicos ou fenótipos propicia descrever a variedade de cursos clínicos da EM e realizar estudos de prognóstico e eficácia de tratamento.

Dessa forma, em 1996, um consenso de especialistas em EM definiu os primeiros fenótipos como: remitente recorrente (EMRR), secundária progressiva (EMSP), primária progressiva (EMPP) e progressiva recidivante (EMPR) (Lublin *et al.*, 2014). A classificação se baseava na ideia da existência de fenótipos distintos dominados por doença inflamatória subjacente (recorrente-remitente) ou neurodegenerativa (progressiva) (Lublin *et al.*, 2014).

Em 2013, foi publicada a classificação revisada apresentando os seguintes fenótipos: EM remitente-recorrente (EMRR), EM progressiva primária (EMPP) e EM progressiva secundária (EMPS) e a Síndrome Clínica Isolada (CIS) (Klineova; Lublin, 2018; Lublin *et al.*,

2014). A Figura 2 exemplifica como um paciente com EM pode desenvolver incapacidade ao longo do tempo a depender do fenótipo clínico.

Figura 2 – Fenótipos clínicos apresentados de acordo com a incapacidade ao longo do tempo



Fonte: (Pitombeira, 2022).

SIGLAS: EMRR – Esclerose Múltipla Recorrente-Remitentes; EMSP- Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP – Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Na Síndrome Clínica Isolada, o paciente apresenta um evento clínico altamente sugestivo de doença desmielinizante do SNC, entretanto não apresenta critérios para fechamento do diagnóstico de EM (Lublin *et al.*, 2014).

A EMRR corresponde 85% dos casos e se caracteriza por desmielinização no SNC que leva ao sintoma neurológico, o surto. Após o surto, o paciente pode ter recuperação completa ou parcial dos sintomas (Klineova; Lublin, 2018).

O fenótipo EMPP é identificado em 10 a 20% dos pacientes, os quais não manifestam episódios de surto, mas acúmulo de incapacidade neurológica constante desde o início da doença. A EMSP sempre começa como EMRR e em algum momento sua evolução clínica altera, de modo que o paciente apresenta deterioração constante da função sem episódios agudos (Lublin *et al.*, 2020).

Alguns fatores podem ser preditores de conversão para EMPS como: maior idade no início da EMRR, sexo masculino, sintomas característico de lesão na medula espinhal e recuperação incompleta da recaída (Klineova; Lublin, 2018).

Na atualização realizada em 2013, os fenótipos remitante-recorrente e progressivos receberam mais duas classificações, quanto à atividade e à progressão. A atividade da doença pode ser evidenciada por recaídas clínicas ou nova atividade em ressonância magnética (lesões

com realce de gadolínio, ou lesões T2 novas, ou inequivocamente aumentadas) e a progressão identificada por evidência clínica de acúmulo de incapacidade, independente de recaídas, durante um determinado tempo (Klineova; Lublin, 2018). A Síndrome Radiológica Isolada são imagens incidentais em ressonância magnética altamente sugestivas de desmielinização, mas ocorre na ausência de sinais e sintomas clínicos (LUBLIN et al., 2014). Embora não seja reconhecida como um fenótipo formal da EM o aparecimento desses achados tem causado interesse em sua caracterização. A importância não é apenas pelo fato da conversão para EM clínica, mas também pela preocupação com diagnósticos errôneos e eventual exposição a agentes de tratamento (Klineova; Lublin, 2018).

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Na EM, os sinais e sintomas vão se apresentar conforme a localização das lesões e são identificados como surtos ou recaídas, que podem fazer remissão espontânea ou com uso de corticosteroides. Os surtos são definidos como um episódio de comprometimento neurológico com duração maior que 24 horas, sem outra causa aparente (Boremalm *et al.*, 2019).

Os sintomas podem se apresentar de forma grave ou tão comum que acabam por passar despercebidos. Geralmente estão relacionados a neurite óptica, diplopia, paresias ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de esfíncteres, disfunções cognitivo-comportamentais, disfunção de coordenação ou equilíbrio, dor neuropática que podem aparecer de forma combinada ou isolada (Hauser; Cree, 2020).

O diagnóstico da EM é complexo, visto que não existem marcadores biológicos. É feito com base nos sinais e sintomas neurológicos, juntamente com lesões características no SNC evidenciadas em ressonância magnética. Estas lesões devem ter disseminação no espaço e no tempo (Brownlee *et al.*, 2017), ou seja, afetam mais de um local do SNC com evolução ao longo do tempo.

Em virtude da dificuldade, vários modelos foram criados para facilitar o diagnóstico. Os critérios McDonald são os mais utilizados. Estes foram descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1 – Critérios McDonald de diagnóstico.

Número de surtos	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: Novo surto em localização diferente no SNC OU Ressonância Magnética
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: Novo surto OU Ressonância Magnética OU Presença de bandas oligoclonais no LCR
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: Novo surto em localização diferente no SNC OU Ressonância Magnética E Disseminação no tempo demonstrada por: Novo surto OU Ressonância Magnética OU Presença de bandas oligoclonais no LCR

Fonte : (Brasil, 2024)

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

Esses critérios se baseiam em parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais. Os critérios clínicos incluem avaliação de nervos cranianos (visão, audição, sensação facial, força e deglutição), sensibilidade, reflexos, coordenação motora, caminhada, equilíbrio. O exame de imagem identifica lesões características que acometem o SNC, como lesões periventriculares, lesões na substância branca justacortical (adjacente ao córtex cerebral), substância branca infratentorial e dentro da medula espinhal (Hauser; Cree, 2020). A presença de bandas oligoclonais e/ou níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR) auxilia na composição confirmativa do diagnóstico e na exclusão de outras doenças que possam apresentar sinais e sintomas semelhantes (Hauser; Cree, 2020).

As bandas oligoclonais refletem resposta imune altamente mediada por células B ativadas no SNC. A síntese intratecal anormal de gamaglobulinas, medida por índice elevado de IgG ou duas, ou mais bandas oligoclonais discretas, está presente em mais de 90% dos pacientes com EM (Hauser; Cree, 2020).

A disseminação do processo da doença no tempo e no espaço pode ser demonstrada pela presença de lesões em sequências ponderadas em T1 ou T2, e impregnadas por gadolínio, em exames de ressonância magnética. A utilização de contraste com gadolínio por administração

intravenosa favorece a visualização das lesões mais recentes, e as diferencia das mais antigas (Thompson *et al.*, 2018).

Para monitorar o paciente e avaliar o estadiamento da doença, a metodologia mais utilizada é a escala EDSS (do inglês *Expanded Disability Status Scale*). Esta é uma escala aplicada por médicos que quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais do SNC: funções piramidais, cerebelares, tronco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais. A escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), aumenta 0,5 ponto a cada incapacidade do paciente. É também utilizada como medida para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas em ensaio clínico randomizado (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

Existe uma variedade de medidas para avaliar a efetividade clínica do medicamento e monitorar as respostas destes, como taxa anualizada de surto (TAS), alterações na pontuação do EDSS que demonstram progressão de incapacidade e atividade radiológica de imagem. Essas medidas refletem aspectos clínicos e de neuroimagem, as recaídas refletem o efeito clínico da atividade inflamatória, enquanto as medidas derivadas da incapacidade refletem o efeito da neurodegeneração. Atualmente, o NEDA, da sigla em inglês *No Evidence of Disease Activity* - “nenhuma evidência de atividade da doença”, tem sido utilizado em ensaios clínicos e caracteriza a estabilização da doença (Lucchetta *et al.*, 2020; Tur *et al.*, 2018). Este conceito depende dos parâmetros incluídos: O NEDA-1 se refere a um curso da doença sem recidivas, NEDA-2 se refere à ausência de progressão da doença por piora no EDSS, NEDA-3 se refere presença de atividade inflamatória na ressonância magnética. Recentemente, foi inserida alteração no volume cerebral (atrofia), o NEDA- 4 (Lucchetta *et al.*, 2020; Tur *et al.*, 2018),

2.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Os primeiros medicamentos para o tratamento da EM foram os imunomoduladores, disponibilizados na década de 90, representados pela betainterferona, seguido do acetato de glatirâmer. Estes medicamentos são de administração parenteral e possibilitaram a alteração do curso evolutivo da doença, reduz a frequência de surtos em cerca de 30% (de Sá, 2014).

O tratamento objetiva a prevenção da atividade e progressão por meio de terapias modificadoras da doença. A modificação do curso da EM ocorre por meio da supressão ou modulação da função imunológica com redução das taxas de recaídas, do acúmulo de lesões de ressonância magnética e da estabilização da incapacidade. Em alguns casos, as terapias modificadoras da doença melhoram modestamente a incapacidade (Hauser; Cree, 2020). A atividade da doença é determinada por recaídas clínicas e atividade em ressonância magnética

(lesões com contraste, lesões novas ou aumentadas em T2). A progressão é determinada pela adição de incapacidade na avaliação clínica regular (Apóstolos *et al.*, 2022).

Atualmente existem diversas opções de Terapias Modificadoras da Doença (TMD) com diferentes perfis de eficácia e segurança, sendo um desafio a escolha do tratamento. A seleção do medicamento para o tratamento deve ser discutida com o paciente e analisado os seguintes fatores: características epidemiológicas do paciente e comorbidades; gravidade e atividade da doença; perfil de segurança, crenças, hábitos e acessibilidade (Apóstolos *et al.*, 2022; Eagle *et al.*, 2017).

No Brasil, o tratamento para EM segue PCDT, este estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, e as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidências científicas e consideram os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas (Mega *et al.*, 2015).

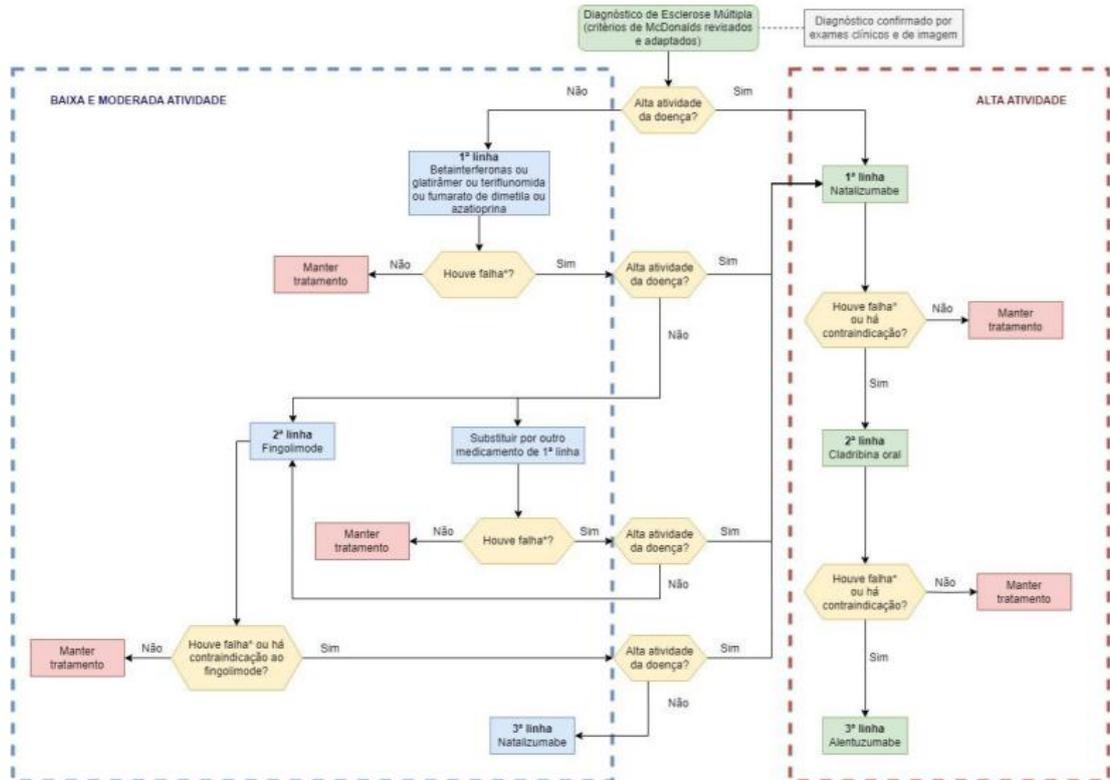
Na EM o PCDT classifica as TMD em “linhas de tratamento”. O primeiro PCDT para EM foi publicado em 2001, as opções terapêuticas disponibilizadas eram as betainterferona 1a e 1b e acetato de glatirâmer 20 mg. Somente em 2010 o PCDT incluiu o natalizumabe 300 mg como opção, após falha terapêutica com betainterferona e glatirâmer (Ferreira *et al.*, 2020).

Em 2013 houve atualização do PCDT e foi incluído o manejo clínico de pacientes portadores do VJC em uso de natalizumabe. Nova inclusão de tratamento ocorreu em 2015 com a incorporação de fingolimode 0,5 mg, para utilização após falha terapêutica com natalizumabe 300 mg. Em 2018 foram incorporados ao PCDT a teriflunomida 14 mg, como medicamento de primeira escolha, e fumarato de dimetila 120 e 240mg, para tratamento após falha terapêutica com medicamentos de primeira escolha. Assim, o fingolimode 0,5 mg passou a ser utilizado como segunda ou terceira escolha. Para o uso do natalizumabe 300 mg, tornou-se necessário falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode 0,5 mg (Ferreira *et al.*, 2020). No ano de 2021, o PCDT traz uma nova vertente com natalizumabe indicado como primeira linha de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença.

Atualmente, o PCDT se baseia em terapias de escalonamento ou indução. O escalonamento para pacientes com EM de baixa ou moderada atividade, com os medicamentos de primeira linha as terapias iniciais de baixa eficácia com perfil de risco conhecido e relativamente seguro, como acetato de glatirâmer, betainterferona, fumarato de dimetila, teriflunomida e azatioprina. A segunda linha, considerada de moderada eficácia, está representada pelo fingolimode e na terceira linha, de alta eficácia, o natalizumabe, conforme

Figura 3 (Brasil, 2024). A eficácia é considerada pela redução na taxa anualizada de surto, 30 a 50% terapia de moderada eficácia e acima de 50% terapia de alta eficácia (Apóstolos *et al.*, 2022).

Figura 3 – Algoritmo do tratamento de EM



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

A falha terapêutica é a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado (Brasil, 2024). Em situações de falha terapêutica é realizada a troca por outro medicamento de segunda e/ou terceira linha, conforme a atividade da doença. Em casos de doença altamente ativa, são utilizadas as terapias de indução ou terapia de manutenção de alta eficácia, como o natalizumabe e, na falha ou contraindicação deste a cladribina, na falha ou contraindicação desta o alentuzumabe para obter o controle precoce da doença (Brasil, 2024) (Quadro 2).

O tratamento dos surtos da EM são realizados com corticosteroides em altas doses, para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente, o utilizado é metilprednisolona 1g via intravenosa por 3-5 dias (Brasil, 2024).

Quadro 2 – Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR no PCDT

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 a 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Betainterferona 1a	Via intramuscular	30µg(6MUI), 1xsemana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia, náusea
Betainterferona 1a	Via subcutânea	22µg(6MUI), 3xsemana	
		44µg(6MUI), 3xsemana	
Betainterferona 1b	Via subcutânea	0,25mg(8milhõesMUI), dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	20mg 1 x ao dia, 40mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida	Via oral	14mg, 1 x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de Dimetila	Via oral	120mg, 2x ao dia por 7dias; e 240mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior)
Azatioprina	Via oral	1-3mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode	Via oral	0,5mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náuseas, diarreia, bradicardia
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
SEGUNDA LINHA			
Cladribina	Via oral	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos	Linfopenia, bolhas nos lábios (herpes oral), herpes zoster com manifestação na pele, erupção na pele, queda de cabelo e pelos, diminuição do número de neutrófilos

(continua)

Quadro 2 (continuação) – Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR no PCDT

TERCEIRA LINHA			
Alentuzumabe	Via intravenosa	12mg/dia Tratamento inicial: 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) Ciclos adicionais: 3 dias consecutivos (dose total de 36mg, administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea

Fonte:(Brasil, 2024)

Existem outras terapias no Brasil aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de EM como Ocrelizumabe, Ofatumumabe, Siponimode. Entretanto, ainda não foram aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do SUS para fazerem parte do PCDT (Liu *et al.*, 2021). Além desses medicamentos, a agência internacional *Food and Drug Administration* (FDA) autoriza o uso de ozanimode, laquinimode, ponesimode e fumarato diroximel para o tratamento de EM (Apóstolos *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2021).

2.6 NATALIZUMABE

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor da integrina $\alpha 4\beta 1$, uma molécula de adesão expressa na superfície dos linfócitos e envolvida na transmigração do endotélio para o SNC. É altamente eficaz na redução das recaídas e na desaceleração da progressão da doença em pacientes com EM, administrado por infusão intravenosa uma vez a cada 4 semanas (Polman *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação do natalizumabe foi considerado efetivo no tratamento de recidivas, pois apresenta substancial redução nas evidências clínicas e radiográficas da atividade da doença, tratamento indicado para pacientes com a doença altamente ativa ou de início rápido e agressivo (Ryerson *et al.*, 2019, 2016). No entanto, o mesmo apresenta reações adversas que incluem LEMP, lesão hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção (Brasil, 2024).

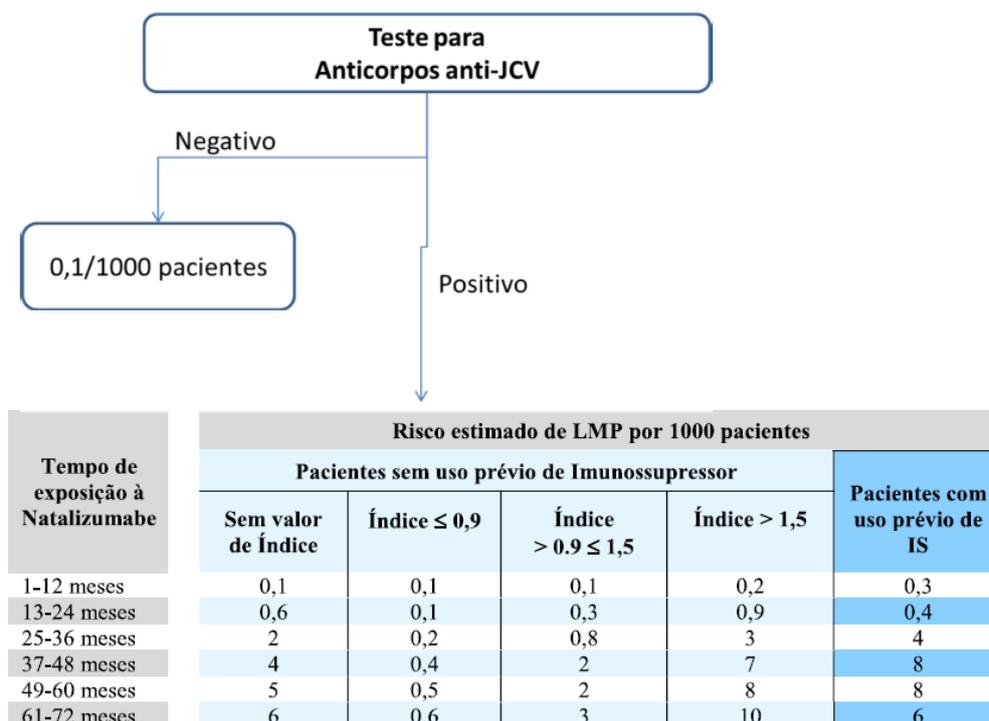
A LEMP é uma infecção rara que ocorre devido à reativação do VJC no SNC e pode resultar em morte ou incapacidade irreversível (Gaughan *et al.*, 2022). Os sintomas indicativos mais comuns incluem anormalidades cognitivas e comportamentais, déficits sensoriais e

motores, ataxia e alterações visuais corticais (Snopková *et al.*, 2019; Sriwastava *et al.*, 2021). Diagnosticada pela primeira vez em 2005 em pacientes que tratavam com natalizumabe, a LEMP fez com que este medicamento fosse retirado do mercado (Nali *et al.*, 2014; Langer-Gould *et al.*, 2005). Em 2006, o natalizumabe foi reintroduzido e aprovado como monoterapia para o tratamento de formas recorrentes de EM. A reintrodução nos Estados Unidos e seu lançamento na Europa foi em conjunto com um plano de gestão de risco global (Sorensen *et al.*, 2012).

Dessa forma, foram identificados alguns fatores de risco para desenvolvimento de LEMP em pacientes com EM em tratamento com natalizumabe, como a positividade do VJC, o tempo de exposição ao fármaco e a terapia prévia com imunossupressores (Morrow *et al.*, 2022; Sriwastava *et al.*, 2021). Além destes fatores, a vigilância clínica constante, o conhecimento do histórico medicamentoso e o padrão dos sinais e sintomas anteriores são de fundamental importância para detecção de LEMP (Sriwastava *et al.*, 2021).

Foi implementado uma estratificação de risco de desenvolver LEMP para ser utilizado no monitoramento de pacientes tratados com natalizumabe, baseado na positividade do VJC, no índice de anticorpos de JC, duração do tratamento e a exposição a terapias prévia imunossupressoras (Gaughan *et al.*, 2022). Em 2017, a incidência mundial de LEMP em pacientes com EM expostos ao natalizumabe foi 4,19 por 1000 pacientes (Vukusic *et al.*, 2020). Na Figura 4 está apresentado o algoritmo de risco de LEMP para pacientes tratados com natalizumabe, desenvolvido após a realização de estudos STRATIFY II, TYGRIS, TOP.

Figura 4 – Algoritmo para estimativa de LEMP



Fonte:(Biogen, 2018). IS- Imunossupressor

O natalizumabe está relacionado a benefícios, entretanto o mesmo está associado a uma complicação potencialmente fatal, assim a dose estendida entre as infusões, diferentemente da dose descrita na bula registrada nas agências reguladoras pode ser uma estratégia para redução do risco de LEMP (Ryerson *et al.*, 2019). O grande desafio está em obter um equilíbrio entre os riscos e os benefícios do tratamento com natalizumabe, assim o monitoramento dos pacientes portadores do vírus JC sob tratamento com natalizumabe é imprescindível.

2.7 ADESÃO E SATISFAÇÃO COM O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Adesão ao tratamento, segundo a OMS, é o grau em que os pacientes seguem as instruções médicas (Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022; Eagle *et al.*, 2017; OMS, 2003) no que diz respeito à dose e esquema posológico prescrito. Como em outras doenças crônicas, a adesão ao tratamento é um grande desafio para o sistema de saúde, mas tem papel fundamental na obtenção de benefícios da terapia. Diversos fatores podem estar relacionados com a baixa adesão ao tratamento de EM, como dificuldades de administração e interferência na rotina diária quando o medicamento é injetável, frequência da dose, falta de eficácia percebida, ocorrência de eventos adversos e comprometimento cognitivo. Ainda, a não compreensão da doença por

parte do paciente e o acúmulo de incapacidades ao longo do tempo faz o indivíduo acreditar que o tratamento não está efetivo, ou seja, as expectativas irrealistas de tratamento são um fator de não adesão em pacientes com doenças crônicas (Eagle *et al.*, 2017; Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022).

Os tratamentos da EM são usados para retardar a progressão e diminuir os riscos de surtos (Turčáni; Mašková; Húska, 2020). O aumento da adesão a TMD está associado a melhores resultados clínicos, menor número de recaídas e hospitalizações, bem como melhor qualidade de vida (Burkhard; Toliver; Rascati, 2021).

As práticas atuais para medir a adesão aos medicamento incluem medidas diretas e indiretas. Na medida direta, é realizada análise de concentração plasmática de medicamento no sangue ou urina, enquanto medidas indiretas de adesão vão desde a contagem de comprimidos, o uso de dispositivos de monitoramento eletrônico e a revisão de registros de prescrição. Todos os métodos possuem alguma limitação, alguns insustentáveis na prática clínica no Brasil, devido ao alto custo e dificuldade de realização. Como alternativa a essas dificuldades, existem escalas cujo resultado é relatado pelo paciente, como a Escala de Aderência à Medicação de Morisky Green (Kwan *et al.*, 2020).

Ainda, a razão de posse de medicamentos (RPM) (do inglês *medication possession ratio*– MPR) é uma medida estimada com base em registros administrativos de dispensação, apropriada para pacientes com doenças crônicas (Kozma *et al.*, 2013; Lima-Dellamora *et al.*, 2017). Para a satisfação com o tratamento é importante fortalecer a relação de confiança entre o paciente e a equipe de saúde, escolher o tratamento de cada paciente de forma individualizada e compartilhada entre médico e paciente, esclarecer os riscos, benefícios, acesso ao TMD e considerar a rotina diária do paciente (Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022).

O Questionário de Satisfação do Tratamento para Medicamentos (TSQM, *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) é utilizado para verificar a satisfação do paciente com tratamento nos domínios efetividade, efeito colateral, conveniência e satisfação global. Essa medida é frequentemente utilizada para planejar o sistema de cuidado com o paciente e desenvolver produtos farmacêuticos ou dispositivos que facilitem a adesão ao tratamento (Atkinson *et al.*, 2005).

Os atributos avaliados neste questionário permitem verificar o grau em que o tratamento é visto como eficaz, o que reduz uma ameaça a sua condição de saúde atual ou futura; a percepção de que o medicamento atua na diminuição dos sintomas; a tolerância com relação aos efeitos colaterais, desconfortos ou complexidade de uso (Atkinson *et al.*, 2005). A avaliação do paciente em relação ao processo de utilizar os medicamentos e os resultados associados ao seu

uso podem indicar a aderência ao medicamento e a possibilidade de manutenção da terapia (Liberato *et al.*, 2016).

2.8 QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é uma doença debilitante, com implicações físicas, psicológicas e sociais. Dor, dificuldades motoras, descontrole das emoções, afeto, problemas com a sexualidade, autoestima, relacionamento conjugal, familiar, trabalho e amizades fazem parte das dificuldades vivenciadas pelos portadores de EM (Hosseini; Homayuni; Etemadifar, 2022; Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022). Caracterizada pela imprevisibilidade de progressão, a EM afeta sobretudo adultos jovens, isto pode comprometer aspectos profissionais e sociais, limitando os anos de vida potencialmente mais produtivos (Hosseini; Homayuni; Etemadifar, 2022; Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022).

Segundo a OMS, a Qualidade de Vida (QV) é definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto cultural, no sistema de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. A QV deve ser avaliada em termos de saúde física, saúde psicológica, nível de autonomia e relações sociais (Chaudri, 2004).

Os instrumentos para medir a QV dos pacientes com EM têm sido cada vez mais importantes para auxiliar na avaliação da progressão da doença, do tratamento e no gerenciamento dos cuidados prestados a estes pacientes (Koltuniuk *et al.*, 2022).

O instrumento MSQOL-54 é específico para avaliação da QV de portadores de EM e surgiu em 1995, nos EUA (Universidade da Califórnia, em Los Angeles)(Vickrey *et al.*, 1995). O MSQOL-54 foi traduzido e validado em português do Brasil e está disponível em outros idiomas, o que permite ser utilizado em diversos países (Soares *et al.*, 2017).

Este instrumento é composto por questionário que pode ser preenchido pelo paciente ou por entrevistador. É composto por itens específicos que medem a ansiedade provocada por um estado de saúde (quatro itens), funcionamento sexual (quatro itens), satisfação com a vida sexual (um item), QV em geral (dois itens), função cognitiva (quatro itens), de energia (um item), dor (um item) e social (um item) (Soares *et al.*, 2017).

Os itens específicos da escala estão contidos nas seguintes escalas de multi questões: função física (10 itens), função cognitiva (4 itens), função sexual (4 itens) e um item adicional sobre satisfação da função sexual. No item relacionado à mudança do estado de saúde, o questionário solicita que o paciente compare a sua saúde atual com a saúde do ano anterior. Os

itens de saúde, função física e QV no geral avaliam o tempo presente e os demais solicitam resposta em relação às últimas quatro semanas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o impacto do uso do natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos participantes;
- b) Comparar os desfechos clínicos entre participantes cujo primeiro tratamento para EM foi natalizumabe e aqueles que utilizaram outras TMD antes do início com natalizumabe;
- c) Verificar a efetividade clínica e segurança do natalizumabe;
- d) Avaliar a adesão e descontinuação dos participantes ao tratamento com natalizumabe;
- e) Avaliar a satisfação dos participantes em relação ao tratamento com natalizumabe;
- f) Avaliar a qualidade de vida dos participantes no momento da inclusão e durante o seguimento.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado estudo observacional, de caráter longitudinal prospectivo com uma coorte de pacientes em tratamento com natalizumabe.

4.2 LOCAL, PERÍODO

O estudo foi desenvolvido na Farmácia Escola Prof^a. Ana Maria Cervantes Baraza da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) e na Coordenadoria Estadual de Assistência Farmacêutica Especializada de Mato Grosso do Sul, localizados no município de Campo Grande/MS, no período de março de 2022 a maio de 2025. Os participantes foram incluídos durante 18 meses, avaliados a cada seis meses por dois anos, a partir de sua inclusão. O período de recrutamento foi realizado de março de 2022 a setembro de 2023.

4.3 POPULAÇÃO

A população do estudo foi constituída de todos os pacientes com diagnóstico de EM, conforme 10^a edição do Código Internacional de Doenças (CID 10), classificado como G35, tratados com natalizumabe, disponibilizados pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica que atende o estado de Mato Grosso do Sul (CEAF/MS). Essa amostra foi composta por conveniência.

Os participantes foram alocados em dois grupos conforme a utilização de medicamentos para EM. O grupo *naive* foi constituído por pacientes cujo primeiro tratamento de esclerose foi natalizumabe. O grupo pré-tratado foi constituído por pacientes que realizaram tratamento com outras TMD antes do início com natalizumabe.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de EM, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, que recebiam o natalizumabe via CEAF/MS. Foram excluídos pacientes com tempo de tratamento com natalizumabe inferior a 3 meses.

4.5 COLETA DE DADOS

Foram considerados todos os pacientes com diagnóstico de EM, em tratamento com natalizumabe e cadastrados na base de dados do Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX) do estado que atendiam os critérios de inclusão. Estes foram esclarecidos sobre o objetivo da pesquisa e convidados a participar, sendo incluídos ao aceitarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

O SISMEDEX é uma base de dados de domínio regional, utilizada pela Coordenadoria Estadual de Assistência Farmacêutica Especializada e de acesso direto da Farmácia Escola Prof^a. Ana Maria Cervantes Baraza, conforme Acordo de Cooperação nº 45/2024, entre a Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso do Sul (SES/MS) e a UFMS disponível em: <https://www.sismedex.matogrossodosul.pr.gov.br>.

Os dados foram coletados de maneira individual, em ambiente privativo na Farmácia Escola, Setor de Pulsoterapia ou ambulatório de Neurologia do HUMAP, por meio de entrevista em formulário elaborado para a pesquisa e preenchido pelo pesquisador (Apêndice B), e também aplicados instrumentos específicos de adesão ao tratamento medicamentoso, satisfação com o tratamento e qualidade de vida.

A coleta de dados iniciou-se em março de 2022 e finalizou em maio de 2025, sendo realizada no momento da inclusão e, posteriormente, em intervalos de seis meses por dois anos (6º, 12º, 18º e 24º mês). Este intervalo foi adotado a fim de minimizar viés de informação e garantir melhor qualidade dos dados.

Os dados referentes à história clínica, terapêutica, resultados de exames laboratoriais e de imagem foram coletados dos prontuários médicos disponíveis no HUMAP, SISMEDEX e processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF.

4.6 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE

A avaliação da efetividade do natalizumabe foi realizada baseada em parâmetros clínicos e radiológicos constantes nos prontuários dos pacientes. Quanto aos parâmetros clínicos, foram avaliados os seguintes desfechos:

- a) Taxa anualizada de surto: definida pelo número médio de surtos confirmados por paciente, ajustada pela duração do seguimento (Boremalm *et al.*, 2019; Tur *et al.*, 2018). Conforme a equação:

$$\text{TAS} = \frac{\text{Número médio surtos por paciente}}{\text{Duração do seguimento}}$$

- b) Proporção de indivíduos livres de surto da EM: calculada pela razão entre o número de participantes que não apresentaram surto desde a inclusão no estudo e o número de indivíduos acompanhados ao longo do seguimento (Boremalm *et al.*, 2019; Tur *et al.*, 2018). Os surtos foram identificados com base nos registros médicos e prescrição de metilprednisolona 1000 mg. O surto foi considerado como novos sintomas neurológicos ou agravamento de sintoma previamente estável, com duração de pelo menos 24 horas e não relacionados a infecção ou febre, separados por intervalo mínimo de 30 dias (Tur *et al.*, 2018).
- c) Proporção de indivíduos livres de progressão da incapacidade na escala EDSS: calculada pela razão entre o número de participantes que não apresentaram piora confirmada da incapacidade na escala EDSS, e o número de indivíduos que realizaram esta avaliação clínica durante o seguimento (Kim *et al.*, 2021; Tur *et al.*, 2018). A progressão da incapacidade neurológica foi confirmada pelo aumento de pelo menos um ponto na escala EDSS em um intervalo de pelo menos 6 meses ou um aumento de 0,5 pontos se EDSS inicial $\geq 5,5$ (Kim *et al.*, 2021; Tur *et al.*, 2018)

Em relação aos parâmetros radiológicos, foram utilizados os resultados de exames de neuroimagem para a avaliação:

- d) Proporção de indivíduos livres de alteração radiológica: calculada pela razão entre o número de participantes que não apresentaram alteração e o número de indivíduos que se submeteram a exame de ressonância magnética para controle evolutivo da doença durante o seguimento.

A estabilidade radiológica foi identificada pela ausência de alterações significativas em comparação a exame de imagem anterior nos aspectos aumento da carga lesional, presença de lesão com captação de contraste (lesão ativa) e atrofia cerebral, conforme descrito nos laudos de exame de ressonância magnética.

O aumento da carga lesional foi definido pela presença de lesões hiperintensas novas ou crescentes demonstradas em sequência T2 de imagem de ressonância magnética encefálica e/ou espinhal. Define-se por lesão ativa a presença de lesão captando gadolínio em sequência T1 de imagem de ressonância magnética encefálica e/ou espinhal (Hou *et al.*, 2021). Atrofia cerebral consiste na porcentagem anual de redução do volume cerebral $\geq 0,4\%$ (Kappos *et al.*, 2016).

4.7 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA

A segurança do tratamento com natalizumabe foi analisada por meio do relato dos pacientes e registro nos prontuários referente às reações adversas e risco de desenvolvimento de LEMP. Desta forma, foram consideradas reações adversas relatadas para facilitar o rastreamento, foi utilizado um questionário semiestruturado com as principais reações adversas informadas em bula e a presença de alterações do perfil laboratorial no hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina (Brasil, 2024), bem como o índice de anticorpos anti-VJC (Chisari *et al.*, 2022; Nali *et al.*, 2014). Os pacientes foram rastreados segundo alterações na soropositividade do anticorpo VJC durante todo o período de tratamento com natalizumabe.

4.8 AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DESCONTINUAÇÃO

A adesão à terapêutica medicamentosa prescrita foi mensurada de maneira indireta pelo Teste de Morisky-Green e RPM de medicamentos, conforme registro de retirada de medicamento no SISMEDEX.

O Teste de Morisky-Green (Morisky; Green; Levine, 1986), traduzido para o português (Melo, NA, 2005), consiste no inquérito de quatro perguntas com respostas dicotômicas em todas as questões: 1 - Esquece de tomar o medicamento? 2- Descuida com os horários de tomar o medicamento? 3- Quando se sente bem, deixa de tomar o medicamento? 4- Quando se sente mal, deixa de tomar o medicamento? Participantes com todas as respostas negativas (totalizam 4 pontos) foram considerados aderentes. Foi utilizado o período recordatório de 30 dias.

A RPM foi obtida considerando as datas de dispensações, conforme registro no SISMEDEX, dividindo-se o número total de dias em que o paciente ficou em posse do medicamento pelo número total de dias do período de seguimento. Para isso, considerou-se o início da entrada do participante no estudo, aqueles que atingiram RPM de 0,80 ou mais foram considerados aderentes (Kozma *et al.*, 2013). Conforme a equação:

$$\text{RPM} = \frac{\text{Número de dias em posse do medicamento}}{\text{Número de dias total seguimento}}$$

A descontinuação do tratamento com natalizumabe foi expressa pelo número de indivíduos que mudaram para outro tratamento ou interromperam por mais de 90 dias consecutivos, conforme ausência de registro de dispensação do medicamento no sistema do

CEAF (Evans *et al.*, 2012). As razões para a descontinuação foram identificadas durante o período de seguimento.

4.9 AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO

A satisfação dos indivíduos em relação ao tratamento com natalizumabe para EM foi determinada pela aplicação da versão brasileira do instrumento *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - TSQM*[®] versão II [Questionário sobre Satisfação com Tratamento Medicamentoso](Atkinson *et al.*, 2004).

Este instrumento possui tradução transcultural e validação para a língua portuguesa, com inquérito de 11 perguntas distribuídas em quatro domínios - eficácia, efeitos colaterais, conveniência, satisfação global. A pontuação varia de 0 a 100 em cada domínio e calculada como recomendado pelos autores do instrumento (Atkinson *et al.*, 2005). Destaca-se que os direitos autorais do TSQM[®] pertencem a IQVIA and Pfizer Inc. (<http://www.iqvia.com/landing/treatment-satisfaction-questionnaire-for-medication-tsqm>), que autorizou a utilização para esta pesquisa (licença n°2801446, 15/09/2021). Este documento não foi apresentado em decorrência dos direitos autorais.

4.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida dos indivíduos em tratamento com natalizumabe foi determinada pelo instrumento *Multiple Sclerosis Quality of Life questionnaire 54 (MSQOL54)* (Vickrey *et al.*, 1995). Este questionário possui tradução transcultural e validação na língua portuguesa brasileira (Soares *et al.*, 2017; Soares; Kops; Vicenzi, 2021), sendo autorizado para utilização na pesquisa. É composto por 54 perguntas, 52 agrupadas em 12 subescalas (saúde física, limitação física, limitação emocional, dor, bem-estar emocional, energia, função social, função cognitiva, percepção de saúde, problemas de saúde, qualidade de vida geral) e duas questões distintas que tratam da mudança no estado de saúde e da avaliação do paciente em relação à satisfação com a função sexual.

Apresenta ainda duas pontuações resumidas – composição de saúde física e composição de saúde mental derivadas de uma combinação de pontuações de escala. As pontuações foram transformadas em escalas de 0 a 100, valores mais elevados indicam melhor qualidade de vida (Soares *et al.*, 2017).

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas foram organizadas e submetidas à análise estatística no programa estatístico *SPSS (Statistic Package for Social Sciences, versão 22.0 para Windows)* e *PRISM (GraphPad Software, versão 5.01 para Windows)*. As variáveis categóricas expressas em frequências absoluta e relativa, comparada por meio do teste de Qui-quadrado, *Likelihood Ratio* ou teste exato de Fisher.

A normalidade dos dados foi verificada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Aquelas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio padrão ou intervalo de confiança de 95% (IC 95%), enquanto os dados com distribuição não normal foram apresentados como mediana e intervalos interquartílicos (Percentil 25/ Percentil 75).

Para os resultados de taxa anual de surto, RPM e domínios relacionados a satisfação com o tratamento medicamentoso e qualidade de vida optou-se por apresentar as variáveis contínuas sem distribuição normal com uso de média \pm desvio padrão, sem implicar na análise paramétrica de dados.

Comparações entre os grupos de exposição a terapêutica prévia foram realizadas pelos testes de Mann-Whitney para amostras independentes. Para comparação de grupos relacionados foram usados teste de Wilcoxon ou Friedman. Adotou-se como nível de significância $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) para todos os testes estatísticos realizados.

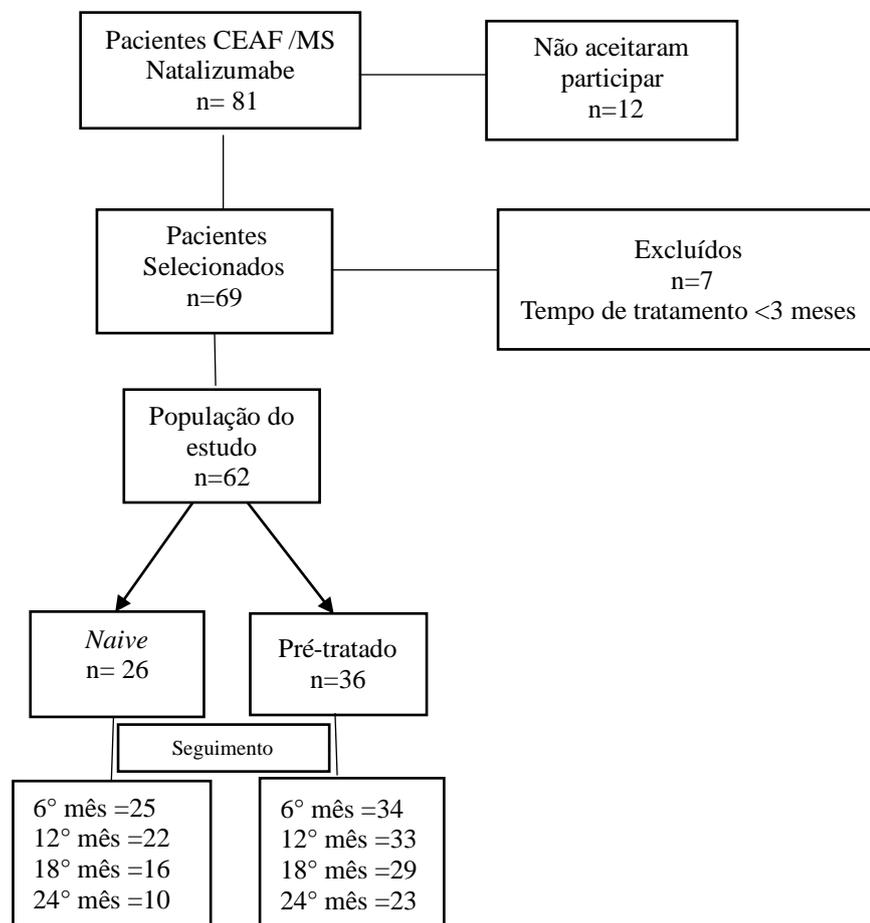
4.12 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi desenvolvido segundo a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional da Saúde. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da UFMS sob parecer nº 5.250.394 18/02/2022 (CAAE: 52444621.5.0000.0021) e publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (nº RBR-6jhtvfy). Os pacientes foram convidados a participar do estudo, incluídos mediante assinatura do TCLE (Apêndice A).

5 RESULTADOS

No período março de 2022 a setembro de 2023, foram identificados 81 pacientes com diagnóstico de EM em tratamento com natalizumabe acompanhados no CEAF do Estado, conforme dados do SISMEDEX. O fluxo de inclusão e seguimento dos pacientes pode ser visualizado no fluxograma abaixo (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma da população do estudo em tratamento com natalizumabe no estado do Mato Grosso do Sul, 2022-2025.



CEAF= Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Dos pacientes cadastrados, 62 foram incluídos na pesquisa, representando 76,5% dos pacientes em tratamento com natalizumabe no estado de Mato Grosso do Sul. Destes, 58,1% (36) já haviam utilizado outras TMD antes do início com natalizumabe, alocado no grupo pré-tratado. Os demais pacientes iniciaram o primeiro tratamento com natalizumabe, compondo o grupo *naive*.

Dentre os incluídos, 55 completaram um ano de seguimento e 33 permaneceram até o final do estudo. A mediana de acompanhamento foi 24 meses (16,5 -24,0). Durante o seguimento, 6,4% (04) pacientes deixaram o estudo, 3,2% (02) devido à mudança de acesso ao tratamento, onde passaram a retirar o natalizumabe por meio do plano de saúde suplementar, e 3,2% (02) foram perda de seguimento.

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PARTICIPANTES

Na coorte total, 72,6% (45) pacientes eram do sexo feminino e 56,5% (35) autodeclarados brancos. A idade dos pacientes em estudo variou de 19 a 62 anos, com média de 34,97 \pm 9,32 anos (IC95% 32,60-37,34). Ainda sobre a coorte total, 75,8% (47) dos pacientes eram procedentes da Capital, 58,1% (36) possuíam acesso a plano de saúde suplementar, 45,2% (26) relataram possuir 13 anos ou mais de estudo e 7,1% (23) exerciam atividade remunerada. O grupo pré-tratado apresentou diferença em relação à característica ocupacional ($p=0,016$), com maior frequência pacientes aposentados. A Tabela 1 apresenta todas as variáveis demográficas referentes aos pacientes incluídos.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes com EM em uso de natalizumabe, Mato Grosso do Sul, 2022-2025. (n = 62).

Características	Natalizumabe			p
	Coorte Total n=62 (%)	Naive n=26 (%)	Pré-tratado n= 36 (%)	
Sexo				
Feminino	45 (72,6)	16 (61,5)	29 (80,6)	0,149*
Masculino	17 (27,4)	10 (34,6)	7 (22,2)	
Cor autodeclarada				
Branco	35 (56,5)	14 (53,8)	21 (58,3)	0,577†
Pardo	26 (41,9)	11 (42,3)	15 (41,7)	
Preto	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,8)	
Idade	34,97 (32,60-37,34)	30,92 (28,06-33,79)	37,82 (34,60-41,18)	0,030
Escolaridade, anos de estudo				
1 a 4 anos	3 (4,8)	0 (0,0)	3 (8,3)	0,189†
5 a 9 anos	3 (4,8)	2 (7,7)	1 (2,8)	
10 a 12 anos	23 (37,1)	12 (46,2)	11 (30,6)	
13 a 16 anos	28 (45,2)	11 (42,3)	17 (47,2)	
Acima 16 anos	5 (8,1)	1 (3,8)	4 (11,1)	
Característica Ocupacional				
Em atividade remunerada	23 (37,1)	11 (42,3) ^a	12 (33,3) ^a	0,016†
Afastamento temporário	13 (21,0)	7 (26,9) ^a	6 (16,7) ^a	
Aposentado	11 (17,7)	0 (0,0) ^a	11 (30,6) ^b	
Desempregado	6 (9,7)	3 (11,5) ^a	3 (8,3) ^a	
Dona de Casa	5 (8,1)	3 (11,5) ^a	2 (5,6) ^a	
Estudante	4 (6,5)	2 (7,7) ^a	2 (5,6) ^a	
Procedência				
Capital	47 (75,8)	21 (80,8)	26 (72,2)	0,169*
Interior	15 (24,2)	5 (19,2)	10 (27,8)	
Acesso ao sistema de Saúde				
Plano de Saúde Suplementar	36 (58,1)	16 (61,5)	20 (55,6)	0,638*
SUS	26 (41,9)	10 (38,5)	16 (44,4)	

SUS = Sistema Único de Saúde. Os dados apresentados correspondem ao número de indivíduos e a porcentagem do grupo entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em médias e intervalo de confiança 95. *Foi utilizado o teste Qui-quadrado. † Foi utilizado o teste de *Likelihood Ratio*. ^aFoi utilizado o teste t Student. As letras diferentes na linha mostram as diferenças entre os grupos.

Com relação às características clínicas, a média de idade ao diagnóstico foi 29,5 anos IC95% (27,39-31,69) para a coorte total, sem diferença significativa entre os grupos. O fenótipo EMRR foi o mais frequente, identificado em 91,9% (57) dos participantes. A pontuação da escala EDSS apresentou mediana 3,25. No grupo pré-tratado a pontuação do EDSS variou de 1,5 a 6,0.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com EM em uso de natalizumabe, Mato Grosso do Sul, 2022-2025 (n = 62)

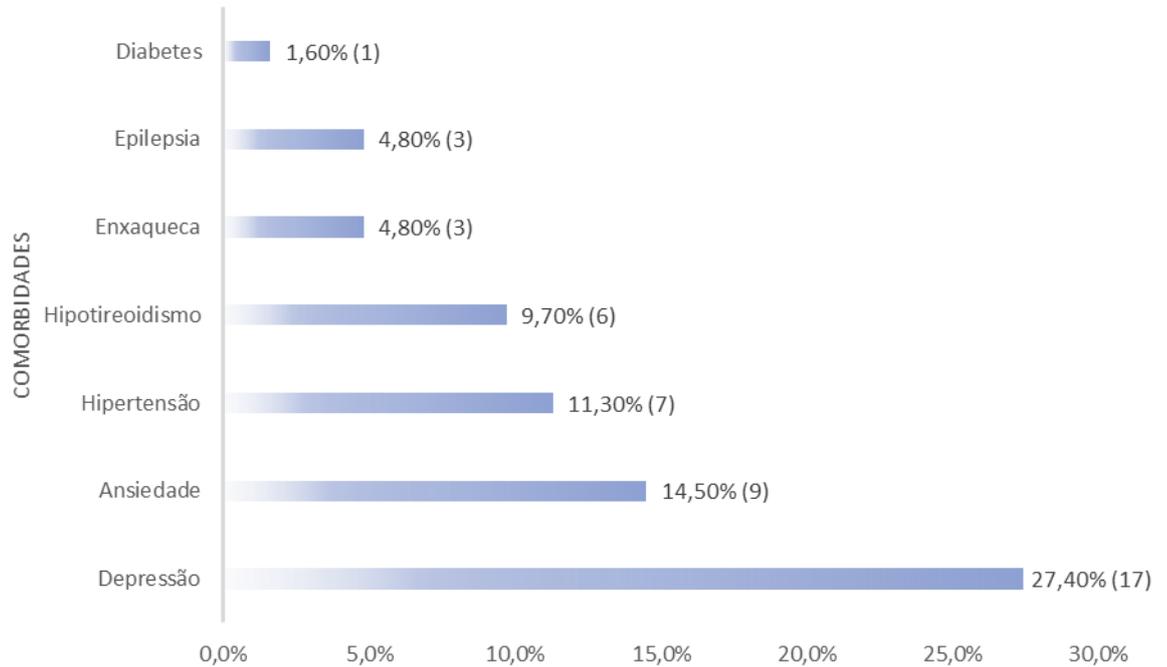
Características	Natalizumabe			p
	Coorte Total n=62	Naive n=26 (%)	Pré-tratado n=36 (%)	
Idade diagnóstico	29,5 (27,39- 31,61)	29,5 (25,0-36,0)	27,5 (24,0-33,0)	0,484 [§]
Tempo de doença, meses	41,50 (11,0-108,0)	10,5 (5,7-21,0)	95,50 (42,2-144)	<0,01 [§]
Fenótipo clínico				
EMRR	57 (91,9)	25 (96,3)	32 (88,9)	
EMPP	3 (4,8)	1 (3,8)	2 (5,6)	0,308 [†]
EMSP	2 (3,2)	- ¹	2 (5,6)	
Pontuação no EDSS	3,25 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-3,5)	3,5 (1,50-6,0)	0,497 [§]
IMC (kg/m²)				
Baixo peso (<18,5)	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (5,6)	
Eutrófico (18,5-24,5)	39 (62,9)	17 (65,4)	22 (6,1)	0,352 [†]
Sobrepeso (25,0 a 9,9)	12 (19,4)	4 (15,4)	8 (22,2)	
Obeso (≥30)	9 (14,5)	5 (19,2)	4 (11,1)	
Comorbidade				
Sim	39 (62,9)	15 (57,7)	24 (66,7)	0,470 [*]
Não	23 (37,1)	11 (42,3)	12 (33,3)	
Fumante				
Não	60 (96,8)	24 (92,3)	36 (100,0)	0,172 ^{**}
Sim	2 (3,2)	2 (7,7)	0 (0,0)	

EMRR = esclerose múltipla remitente recorrente. EMSP = esclerose múltipla secundariamente progressiva. EMPP = esclerose múltipla primariamente progressiva. IMC = Índice de massa corpórea. EDSS= Escala Expandida do Estado de Incapacidade. Os dados apresentados correspondem ao número de indivíduos e a porcentagem do grupo entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em mediana e intervalos interquartílicos. [§]Foi utilizado teste de Mann Whitney de amostras independentes. ^{*}Foi utilizado o teste de Qui-quadrado. ^{**}Foi utilizado o teste de Exato de Fisher.

[†]Foi utilizado o teste de *Likelihood Ratio*.

No geral, 62,9% (39) dos participantes apresentaram pelo menos uma comorbidade associada a EM, sem diferença significativa entre os grupos (p=0,470). A Figura 6 ilustra a distribuição das comorbidades identificadas. Dentre elas, a depressão foi a mais frequente (17, 27,4%), e para qual os medicamentos escitalopram (5/17; 29,4%) e sertralina (4/17; 23,5%) foram os mais comumente utilizados. O escitalopram também teve destaque (3/9; 33,3%) como terapêutica para ansiedade.

Figura 6 – Frequência das comorbidades nos participantes em tratamento com natalizumabe, Mato Grosso do Sul, 2022-2025. (n = 39)



Nos casos de hipertensão arterial sistêmica, o medicamento losartana foi o mais utilizado (4/7; 57,1%). Nos casos de hipotireoidismo, a levotiroxina (6/6; 100%) foi prescrita para todos os participantes.

Outras condições sintomáticas associadas à EM também foram observadas e com uso de tratamento medicamentoso (17/27,4%). Essas condições sintomáticas estavam relacionadas a dor neuropática (11/17; 64,7%), fadiga (7/17; 41,2%), insônia (5/17; 29,4%), espasticidade (4/17; 23,5%), problemas de locomoção (2/17; 11,8%) e incontinência urinária (1/17; 5,9%). As condições sintomáticas totalizaram número maior que 17 porque 6 pacientes apresentavam mais de uma dessas condições. Os medicamentos utilizados pelos pacientes no momento da inclusão foram classificados segundo a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) estão no Quadro 3 (Apêndice C). Do total de pacientes, 80,4% (50) utilizavam vitamina D3 como suplementação na terapia adjuvante a EM, com doses entre 5000 UI e 80000 UI.

5.2 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE

Durante o período de seguimento, foram registrados quatro episódios de surto, três no grupo de paciente pré-tratado e um no grupo *naive*. Ao considerar a coorte total, a taxa anualizada de surto durante o período de seguimento correspondeu a $0,09 \pm 0,374$, a proporção de pacientes sem surtos foi de 93,5% e 81,7% não tiveram piora no EDSS. Ainda, 83,3% estiveram livre de

alteração radiológica. A Tabela 3 apresenta os desfechos relacionados à efetividade do tratamento com natalizumabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 3 –Comparação dos desfechos clínicos e radiológicos no período de seguimento de pacientes em uso de natalizumabe de acordo com o grupo de exposição a terapêutica prévia, Mato Grosso do Sul, 2022-2025.

Desfechos clínicos	Coorte total	n	Naive	n	Pré-tratado	n	p
Taxa anualizada de surto	0,09±0,374	62	0,33±0,169	26	0,13±0,470	36	0,471
Livres de surto	58 (93,5)	62	25 (96,2)	26	33 (91,7)	36	0,633
Livres de Progressão EDSS	49 (81,7)	60	22 (88,0)	25	27 (77,1)	35	0,332
Livres de Alteração Radiológica	45 (83,3)	54	20 (83,3)	24	25 (83,3)	30	0,645

EDSS= Escala Expandida do Estado de Incapacidade. Os dados apresentados correspondem ao número de indivíduos e a porcentagem do grupo entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em média e desvio padrão. Foi utilizado teste Exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste de Mann Whitney para variáveis contínuas.

5.3 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA

Quanto à segurança do medicamento 51 pacientes (85,3%) referiram pelo menos uma reação adversa, totalizando 104 reações. Infecções respiratórias foram as mais frequentes entre os pacientes, tanto em pacientes do grupo *naive* quanto pré-tratados (Tabela 4). É importante relatar que nenhum participante apresentou LEMP e não foram identificadas reações inesperadas durante o período de estudo.

A Tabela 4 lista as diferentes reações adversas reportadas durante o seguimento, conforme grupos de tratamento.

Tabela 4 – Reações adversas relatadas e identificadas nos pacientes em tratamento com natalizumabe durante o seguimento conforme o grupo de exposição a terapêutica prévia, Mato Grosso do Sul, 2022-2025.

Reações adversas	Natalizumabe		P
	<i>Naive</i> n = 26 (%)	Pré-tratado n = 36 (%)	
Infecção do Trato Respiratório	15 (57,7)	16 (44,4)	0,440
Infecção do Trato Urinário	4 (15,4)	14 (38,9)	0,053
Sonolência	3 (11,5)	3 (8,3)	0,689
Gastroenterite	3 (11,5)	1 (2,8)	0,300
Cefaleia	2 (7,7)	3 (8,3)	1,000
Fadiga	1 (3,8)	2 (5,6)	1,000
Prurido	1 (3,8)	1 (2,8)	1,000
Reação de Hipersensibilidade	1 (3,8)	- ¹	0,419
Elevação de AST	1 (3,8)	- ¹	0,419
Vaginite	- ¹	2 (5,6)	0,505
Herpes simples	1(3,8)	2 (5,6)	1,000
Herpes Zoster	- ¹	2 (5,6)	0,505

n = número de indivíduos e porcentagem entre parênteses. AST = aspartato aminotransferase >123U/L. Foi utilizado o teste exato de Fisher. Reações adversas relatada por um paciente várias vezes foram contabilizadas apenas uma vez.¹Não houve paciente.

Durante o seguimento, cinco participantes estiveram gestantes, e utilizaram o natalizumabe na dose 300 mg a cada 6 semanas. Dessas gestantes, houveram três partos cesariana com 39 semanas, não apresentando alterações no recém-nascido; um parto pré-termo com 28 semanas, devido ao deslocamento prematuro de placenta e; uma apresentou perda fetal com 22 semanas, devido à restrição de crescimento intrauterino e aumento da pressão arterial.

5.4 AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DESCONTINUAÇÃO

A adesão ao natalizumabe por meio da RPM foi superior a 90,0% durante todo o seguimento, com taxa média de posse de $0,96 \pm 0,07$ nos primeiros 12 meses e $0,95 \pm 0,09$ no período seguinte. A comparação entre os grupos *naive* e pré-tratado, não demonstrou diferença significativa em termos de RPM e frequência de pacientes considerados aderentes (Tabela 5).

Tabela 5 – Adesão ao tratamento e RPM durante os períodos de seguimento de acordo com o grupo de exposição a terapêutica prévia dos pacientes em tratamento com natalizumabe. Mato Grosso do Sul, 2022-2025.

		Natalizumabe					
		<i>Naive</i>	n	Pré-tratado	n	Total	p
0-12 meses	RPM	0,97±0,06	26	0,95± 0,08	36	0,96±0,07	0,461
	Aderentes	26 (100,0)	26	34(94,4)	36	60 (96,8)	0,505
13-24 meses	RPM	0,97±0,08	20	0,94±0,09	30	0,95±0,09	0,309
	Aderentes	19 (95,0)	20	28 (93,3)	30	47 (94,0)	1,000

RPM= razão de posse de medicamento. RPM \geq 0,8 foram considerados aderentes. Os dados apresentados correspondem ao número de indivíduos e a porcentagem entre parênteses. As variáveis contínuas são expressas em média e desvio padrão. Foi utilizado de teste Exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas.

A adesão ao tratamento mensurada pelo Teste de Morisky-Green foi estimada em 62, 59, 55, 45 e 33 participantes que responderam ao teste nos cinco momentos avaliados. De acordo com as respostas obtidas, a frequência de pacientes considerados aderentes variou de 72,9% a 90,9%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 6). O fator esquecimento foi relatada como principais razão de falha na adesão ao natalizumabe na inclusão, referido em 11,3% dos casos, ao 6º mês (16,9%), 12º mês (10,9%) e 18º mês (11,1%). Ao 24º mês apenas 2,9% dos participantes relataram o esquecimento como principal razão para falha na adesão ao tratamento.

Tabela 6 - Adesão ao natalizumabe mensurado pelo Teste de Morisky-Green de acordo com o grupo de exposição à terapêutica prévia durante o seguimento. Mato Grosso do Sul 2022-2025.

		Natalizumabe					
Seguimento		<i>Naive</i>	n	Pré-tratado	n	total	p
Inclusão							
	Aderente	23 (88,6)	26	30 (83,3)	36	53 (85,5)	0,722
6º mês	Aderentes	18 (72,0)	25	25 (73,5)	34	43 (72,9)	0,896
12º mês	Aderentes	20 (90,9)	22	26 (78,8)	33	46 (83,6)	0,289
18º mês	Aderentes	12 (80,0)	15	26 (86,7)	30	38 (84,4)	0,670
24º mês	Aderentes	9 (90,0)	10	21 (91,3)	23	30 (90,9)	1,000

n = número de indivíduos que responderam ao Teste de Morisky-Green. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. Foi utilizado teste de Exato de Fisher. Foi utilizado o teste de Qui-Quadrado. O número total de pacientes na inclusão, 6º, 12º, 18º, 24º mês correspondeu a 62, 59, 55, 45 e 33, respectivamente.

Dos 62 pacientes em acompanhamento, 40,3% (25) descontinuaram o tratamento com natalizumabe, principalmente devido ao índice de anticorpos VJC positivo (27,4%), conforme detalhado na Tabela 7. A reação de hipersensibilidade em um paciente pré-tratado gerou a descontinuação do tratamento com natalizumabe. Os grupos não diferiram significativamente em termos do tempo de duração do tratamento e razões que motivaram a descontinuação.

Tabela 7 – Descontinuações do tratamento farmacológico para EM de acordo grupo de exposição a terapêutica, independente do período de seguimento, Mato Grosso do Sul, (2022-2025).

	Natalizumabe			P
	Naive n=12	Pré-tratado n=13	Total n=25	
Duração do tratamento, meses	24 (18,0-30,5)	22 (16,5-38,0)	24 (17-30,5)	0,810
Tempo de seguimento, meses	17,5 (15,0-18,7)	17,0 (7,0-20,0)	17 (12 – 19)	0,437
Razões para descontinuação				
Anti-VJC positivo	9 (34,6)	8 (22,2)	17 (27,4)	0,280
Falha terapêutica	1 (3,8)	3 (8,3)	4 (6,5)	0,633
Preferência paciente	1(3,8)	1(2,8)	2 (3,2)	1,000
Preferência médica	- ¹	1(2,8)	1 (1,6)	1,000
Reações adversas	1 (3,8)	- ¹	1 (1,6)	0,419

n = número de indivíduos. Os dados correspondem ao número de pacientes e entre parênteses a porcentagem. As variáveis contínuas são expressas em média e intervalo de confiança 95%/. Foi utilizado teste de Exato de Fisher. Foi utilizado o teste de Qui-Quadrado. ¹ Não houve paciente. Foi utilizado o teste de Mann Whitney.

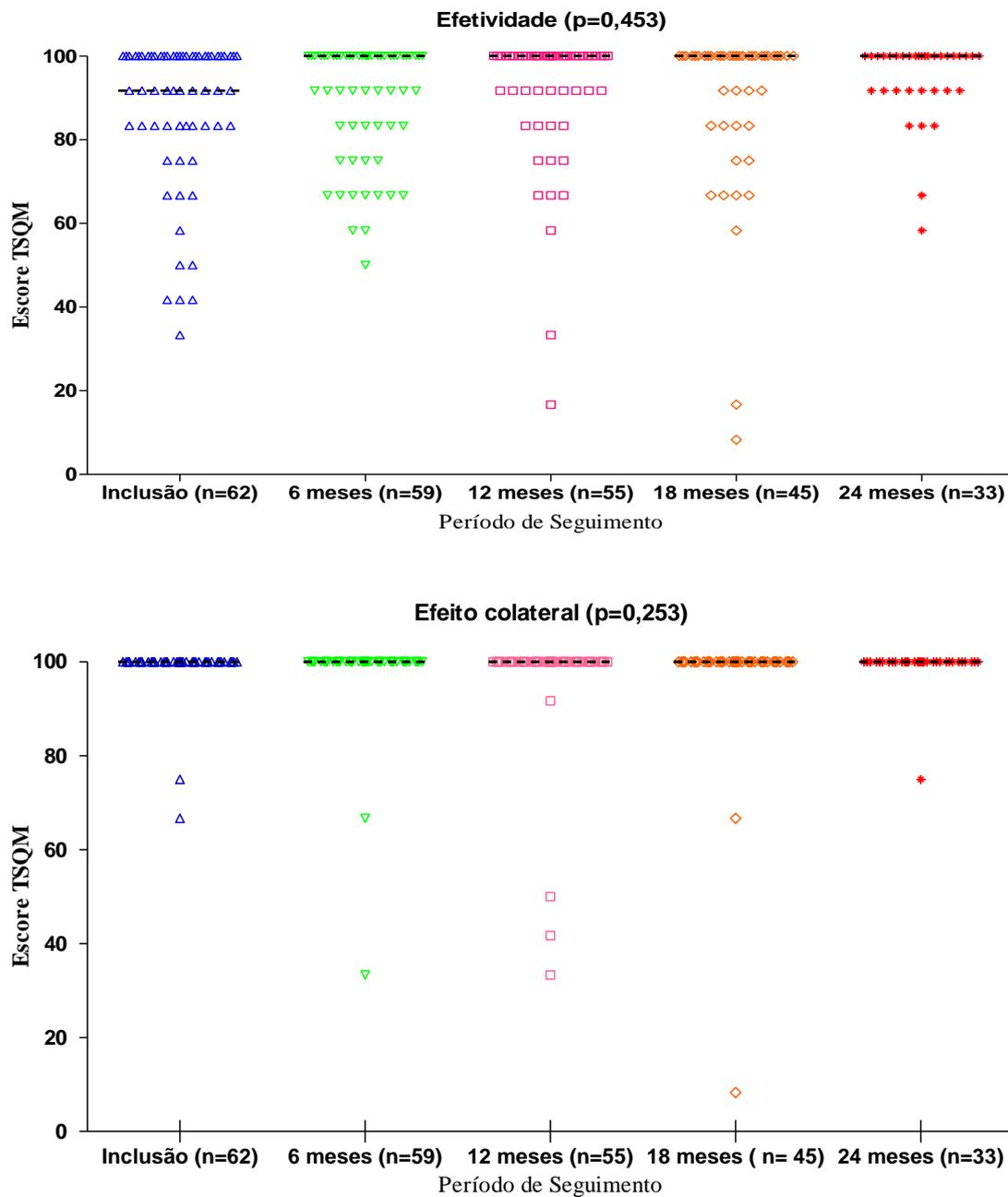
No momento da inclusão na pesquisa, 40,3% (25) dos pacientes apresentavam resultados anticorpos anti-VJC positivo, cujo índice variou de 0,22 e 4,38. Os participantes que apresentaram índice de anticorpos anti-VJC acima de 1,5, não repetiram os exames durante o seguimento, conforme orientação do prescritor que seguia com protocolo para troca de tratamento.

5.5 AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO

Conforme avaliado pelo TSQM[®], as menores pontuações foram identificadas no domínio conveniência na coorte de paciente tratada com natalizumabe. Isso se justifica por ser um medicamento cuja administração é endovenosa, o que pode causar desconforto em razão da punção venosa. Além disso, o paciente precisa se deslocar para um centro de infusão com profissionais habilitados para realizar o procedimento ambulatorialmente, no mínimo a cada 4 semanas.

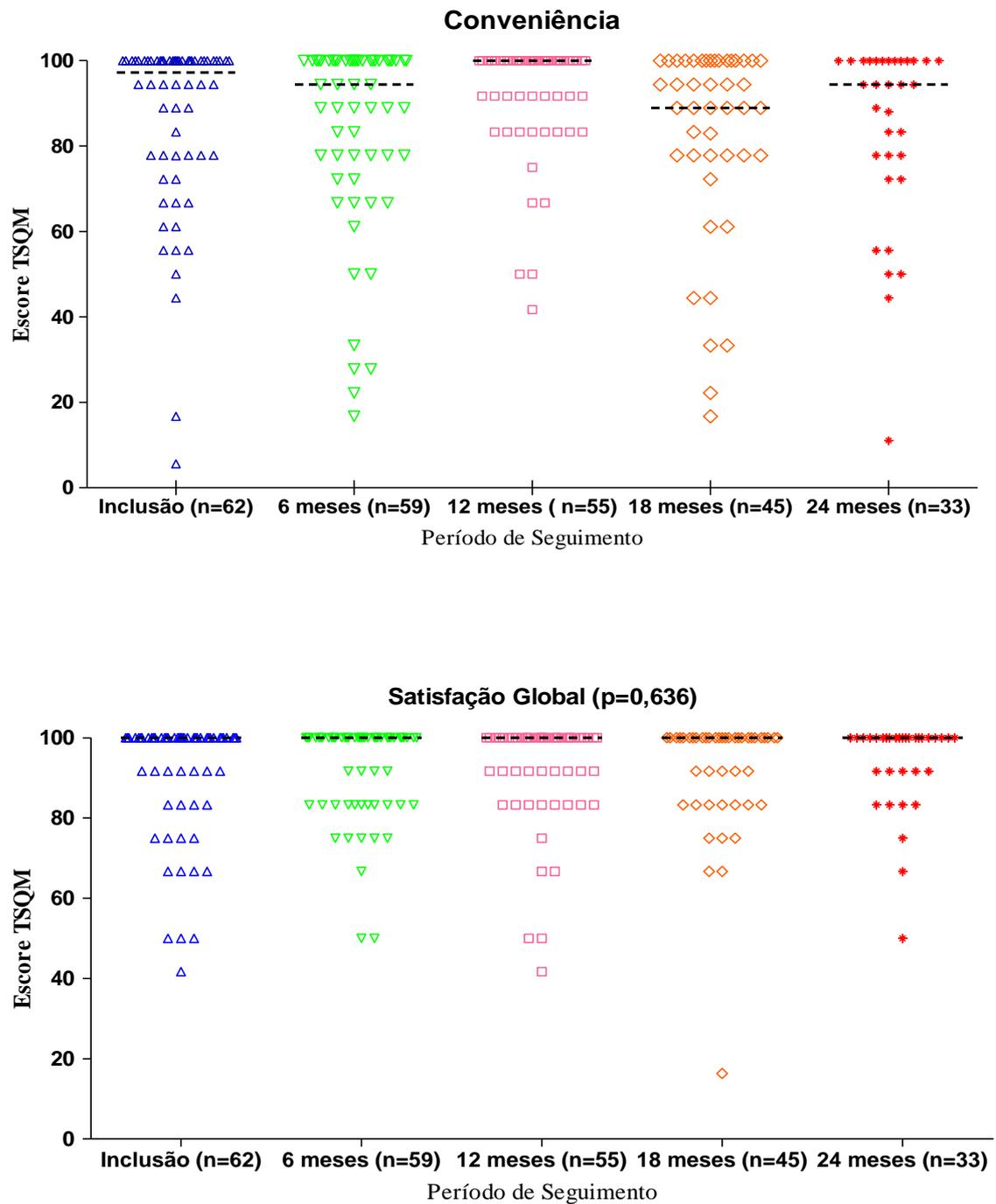
A Figura 7 ilustra a distribuição das pontuações obtidas para cada domínio de satisfação com o tratamento durante as avaliações longitudinais da coorte total de pacientes.

Figura 7 - Resultado de satisfação da coorte total de pacientes em relação ao tratamento com natalizumabe para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Mato Grosso do Sul, 2022- 2025.



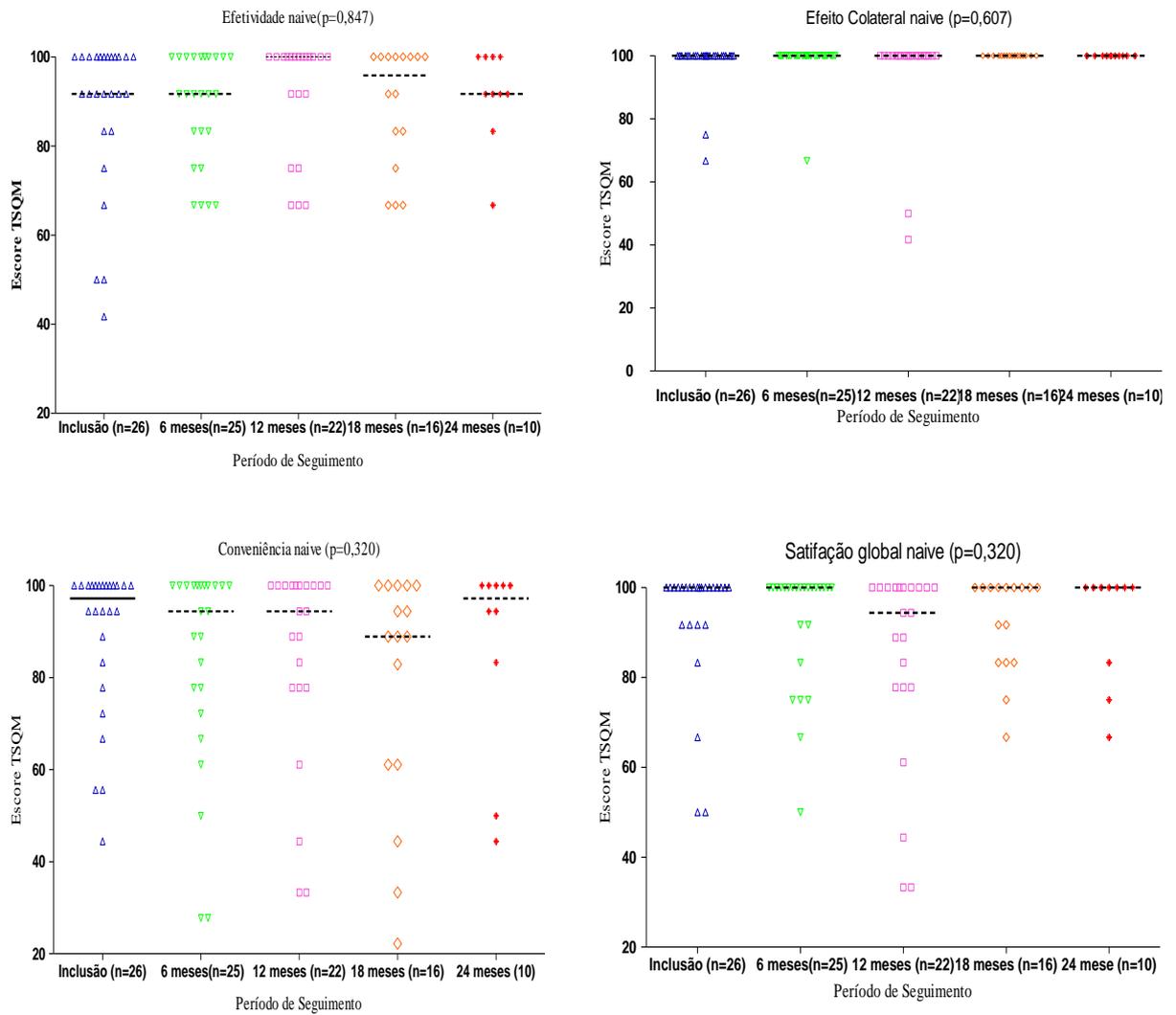
Fonte: elaborado pelo autor. n = número de indivíduos que responderam ao instrumento em cada intervalo de tempo. TSQM[®] = *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. A linha corresponde a mediana.

Figura 7 (continuação) - Resultado de satisfação da coorte total de pacientes em relação ao tratamento com natalizumabe para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Mato Grosso do Sul, 2022-2025.



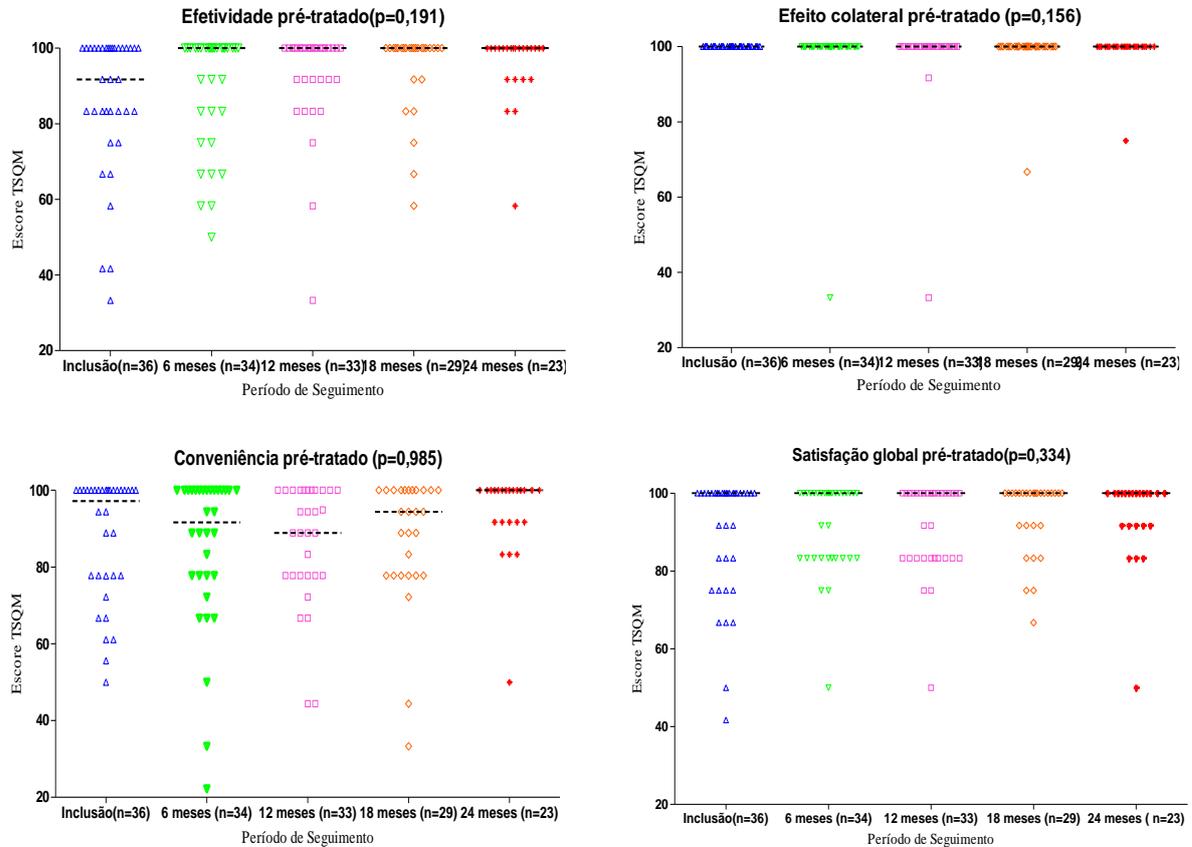
Em relação à satisfação dos pacientes do grupo *naive*, não houve diferença significativa ao decorrer do seguimento (Figura 8). O mesmo foi observado no grupo pré-tratado (Figura 9).

Figura 8 - Resultado de satisfação dos pacientes do grupo *naive* em relação ao tratamento natalizumabe para cada domínio do TSQM[®] de acordo com os momentos de avaliação. Mato Grosso do Sul, 2022 - 2025.



Fonte: elaborado pelo autor. n = número de indivíduos que responderam ao instrumento em cada intervalo de tempo. TSQM[®] = *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. A linha corresponde a mediana.

Figura 9 - Resultado de satisfação dos pacientes do grupo pré-tratado em relação ao tratamento com natalizumabe, na inclusão, ao 6º e 12º mês de seguimento, segundo domínios do TSQM[®]. Mato Grosso do Sul, 2022 - 2025.



Fonte: elaborado pelo autor. n = número de indivíduos que responderam ao instrumento em cada intervalo de tempo. TSQM[®] = *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. A linha corresponde a mediana.

Ao comparar a satisfação dos pacientes em tratamento com natalizumabe no grupo *naive* e pré-tratado, a análise por domínios do TSQM[®] demonstrou semelhança entre as pontuações atribuídas aos diferentes períodos de avaliação. Para ambos os grupos, verificou-se elevada satisfação com o tratamento em todos os domínios do questionário (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição das pontuações de satisfação em relação ao tratamento com natalizumabe, segundo domínios do TSQM[®] em cada momento da avaliação e de acordo com o grupo de exposição a terapêutica prévia.

Natalizumabe				
	Domínios TSQM[®]	Naive (n=26)	Pré-tratado (n=36)	p
Inclusão	Efetividade	88,1 ± 17,34	86,1 ± 18,47	0,689
	Efeito Colateral	97,7 ± 8,01	100,0 ± 0,00	0,166
	Conveniência	89,10 ± 16,59	83,6 ± 23,60	0,127
	Satisfação Global	92,94 ± 14,66	89,3 ± 15,76	0,229
		Naive (n=25)	Pré-tratado (n=34)	p
6º mês	Efetividade	86,6 ± 12,47	89,4 ± 15,39	0,255
	Efeito Colateral	98,6 ± 6,66	98,0 ± 11,43	0,605
	Conveniência	84,4 ± 22,22	83,3 ± 22,96	0,984
	Satisfação Global	92,3 ± 13,59	91,6 ± 11,42	0,569
		Naive (n=22)	Pré-tratado (n=33)	p
12º mês	Efetividade	88,26 ± 20,35	92,4 ± 14,18	0,093
	Efeito Colateral	95,0 ± 15,99	97,7 ± 11,65	0,155
	Conveniência	84,3 ± 22,00	81,8 ± 23,77	0,976
	Satisfação Global	91,6 ± 13,11	91,6 ± 14,43	0,926
		Naive (n=16)	Pré-tratado (n=29)	P
18º mês	Efetividade	90,5 ± 12,54	89,1 ± 23,48	0,278
	Efeito Colateral	100,0 ± 0,00	95,8 ± 17,61	0,064
	Conveniência	81,8 ± 23,80	85,3 ± 20,81	0,427
	Satisfação Global	92,7 ± 10,85	91,3 ± 17,07	0,515
		Naive (n=10)	Pré-tratado (n=23)	p
24º mês	Efetividade	92,4 ± 10,17	95,2 ± 9,67	0,898
	Efeito Colateral	100,0 ± 0,0	98,8 ± 5,33	0,151
	Conveniência	87,8 ± 20,76	81,52 ± 22,36	0,834
	Satisfação Global	93,1 ± 12,25	93,5 ± 11,48	0,433

n = número de indivíduos que responderam ao instrumento em cada intervalo de tempo TSQM[®] = *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*. Número de indivíduos com dados disponíveis. Os valores apresentados correspondem a média ± desvio padrão. O número total de pacientes no momento da inclusão, 6º, 12º, 18º, 24º mês correspondeu a 62,59,55,45,33, respectivamente. Os valores apresentados correspondem a média e desvio padrão. Foi utilizado teste de t Student para amostras independentes.

5.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Conforme avaliado pelo instrumento de qualidade de vida MSQOL 54, as Tabelas 8 e 9 apresentam a distribuição das pontuações médias obtidas para cada domínio durante as avaliações longitudinais.

No grupo *naive* identificou-se aumento significativo da pontuação média atribuída ao domínio bem estar emocional ($p=0,014$), o que sugere melhora do referido domínio no decorrer do seguimento (Tabela 9). Para pacientes do grupo pré-tratado, a análise por domínios do MSQOL 54 revelou aumento significativo da pontuação atribuída a qualidade de vida relacionada à preocupação com a saúde física ($p=0,040$) e saúde mental ($0,044$). Todavia, houve redução significativa da qualidade de vida relacionada ao domínio função cognitiva ($p=0,046$) (Tabela 10).

Tabela 9 – Distribuição das pontuações dos domínios de qualidade de vida em relação ao tratamento com natalizumabe do grupo *naive* durante o período de seguimento, Mato Grosso do Sul, 2022-2025.

Domínios MSQOL-54	<i>Naive</i>			p
	Inclusão n=26	12 meses n=22	24 meses n=10	
Função física	64,8 ± 25,63	65,6 ± 23,66	68,5 ± 20,95	0,552
Percepção da saúde	57,7 ± 19,47	58,0 ± 20,33	74,0 ± 20,92	0,062
Energia/Fadiga	54,0 ± 25,60	59,6 ± 27,46	63,0 ± 24,24	1,000
Limitação física	36,5 ± 42,56	42,0 ± 39,63	40,0 ± 47,43	0,957
Dor	71,3 ± 30,15	75,3 ± 27,59	68,9 ± 30,58	0,549
Função sexual	78,5 ± 28,90	78,7 ± 32,29	76,6 ± 37,43	0,678
Função social	71,1 ± 23,94	72,3 ± 23,20	71,3 ± 32,46	0,786
Preocupação com saúde física	46,8 ± 27,42	60,2 ± 24,12	67,7 ± 27,79	0,704
Composição saúde física	59,6 ± 18,65	64,8 ± 17,95	66,7 ± 21,14	0,905
Preocupação com saúde mental	46,7 ± 27,38	60,2 ± 24,12	64,0 ± 33,48	0,485
Qualidade de vida em geral	65,8 ± 21,26	73,1 ± 23,79	73,5 ± 27,69	0,446
Bem-estar emocional	53,3 ± 24,13	65,2 ± 24,66	76,0 ± 24,72	0,014
Limitação da função emocional	46,1 ± 47,21	56,06 ± 46,44	63,3 ± 48,30	0,819
Função cognitiva	41,5 ± 30,58	38,18 ± 30,37	49,0 ± 31,25	0,809
Composição saúde mental	51,2 ± 22,93	60,4 ± 24,47	66,8 ± 27,48	0,273

n = número de indivíduos que responderam ao instrumento MSQOL-54 na inclusão, após 12 e 24 meses de seguimento. Os valores apresentados correspondem a média e desvio padrão. Foi utilizado teste de Friedman.

Tabela 10 – Distribuição das pontuações dos domínios de qualidade de vida em relação ao tratamento com natalizumabe do grupo pré-tratado durante o período de seguimento, Mato Grosso do Sul, 2022- 2025.

Domínios MSQOL-54	Pré-tratado			p
	Inclusão n=36	12 meses n=33	24 meses n=23	
Função física	60,8 ± 32,43	58,5 ± 30,88	66,36 ± 30,82	0,444
Percepção da saúde	64,0 ± 22,45	65,3 ± 24,36	64,7 ± 26,34	0,836
Energia/Fadiga	57,8 ± 22,85	55,0 ± 23,04	54,0 ± 25,26	0,105
Limitação física	50,69 ± 44,11	51,5 ± 46,32	58,6 ± 44,15	0,338
Dor	75,3 ± 31,69	72,8 ± 28,03	77,0 ± 25,23	0,334
Função sexual	68,9 ± 32,89	69,2 ± 27,44	67,4 ± 30,42	0,108
Função social	73,3 ± 19,70	69,9 ± 23,09	73,3 ± 23,00	0,239
Preocupação com saúde física	64,7 ± 32,73	64,2 ± 27,75	67,2 ± 25,24	0,040
Composição saúde física	57,0 ± 20,49	62,9 ± 19,97	64,2 ± 24,42	0,321
Preocupação com saúde mental	64,7 ± 32,73	62,4 ± 28,61	66,8 ± 24,81	0,044
Qualidade de vida em geral	70,1 ± 14,57	70,5 ± 18,72	73,1 ± 16,7	0,182
Bem-estar emocional	62,8 ± 23,91	67,3 ± 20,68	65,4 ± 20,60	0,568
Limitação da função emocional	45,3 ± 46,56	47,2 ± 45,78	49,9 ± 47,87	0,911
Função cognitiva	46,2 ± 36,08	36,0 ± 34,81	34,8 ± 36,07	0,046
Composição saúde mental	58,7 ± 24,67	59,6 ± 22,52	59,3 ± 23,72	0,163

n = número de indivíduos que responderam ao instrumento MSQOL-54 na inclusão, após 12 e 24 meses de seguimento. Os valores apresentados correspondem a média e desvio padrão. Foi utilizado teste de Friedman.

6 DISCUSSÃO

No Brasil, estudos sobre EM são reduzidos e no estado de Mato Grosso do Sul são raros. Neste sentido, este trabalho relata o uso de natalizumabe por pacientes com EM em cenário de vida real. Estudos em mundo real, não controlado como nos ensaios clínicos, incluem pacientes com comorbidades, não adesão e outras variáveis clínicas e ambientais. Neste tipo de estudo, os resultados apontam, portanto, para a verdadeira efetividade de um tratamento diário para todos os tipos de pacientes (Trojano *et al.*, 2017).

Com relação aos dados clínicos e demográficos encontrados, o presente trabalho demonstra predominância da doença no sexo feminino, na forma clínica remitente recorrente, média de idade de 34,97 anos (32,60-37,34), em consonância com resultados de outros estudos realizados no Brasil e no mundo (da Gama Pereira *et al.*, 2015; Julian *et al.*, 2020; Vasconcelos *et al.*, 2016).

Neste estudo, apesar da coorte total apresentar 56,5% (35) brancos, 41,9% (26) se autodeclararam pardos e representam a miscigenação populacional no Brasil. É provável que a relação entre etnia e EM seja uma interação complexa entre componentes biológicos e genéticos, juntamente com diferenças na exposição a fatores de risco. No entanto, os mecanismos que impulsionam essa disparidade étnica na incidência e prevalência de EM entre diferentes grupos étnicos, em vários países e continentes, permanecem pouco compreendidos (Mallawaarachchi; Rog; Das, 2024).

A influência étnica pode ser atribuído em partes a fatores ambientais, pois a medida que a latitude aumenta, a intensidade e a duração da luz solar diminuem (Cristiano; Rojas, 2017). Estudos sugerem que uma menor exposição à luz solar em altas latitudes está associada a um maior risco de EM (MSIF, 2020).

A elevada prevalência em pacientes do sexo feminino não é clara, mas acredita-se que esteja relacionada aos efeitos hormonais, diferenças genéticas, exposições ambientais e estilo de vida (Razazian *et al.*, 2022). Com relação à ocorrência em adultos jovens, a importância desta questão é que esta faixa etária está em fase laboral ativa e a doença pode afetar o funcionamento físico, a cognição, a qualidade de vida e o emprego, e pode gerar impacto socioeconômico.

No presente estudo, a depressão foi a comorbidade mais frequente, presente em 27,4% dos participantes. Um estudo realizado na população latino-americana com EM para identificar a prevalência de comorbidades encontrou a depressão/ansiedade em 34,9% dos 453 participantes, seguida por doenças da tireoide (15,7%) e hipertensão (11,3%) (Ciampi *et al.*, 2020). Revisão sistemática relatou a ansiedade (55%) e depressão (35%) como as principais comorbidades em

pacientes com EM (Hauer; Pernecky; Sellner, 2021). Vale ressaltar que as comorbidades psiquiátrica e vascular contribuem para o comprometimento cognitivo da EM (Marrie *et al.*, 2023).

As comorbidades são comuns na população com EM e podem impactar o curso e o prognóstico da doença, podem estar associadas a atrasos no diagnóstico e acúmulo de incapacidade (Al-Sakran *et al.*, 2020; Hauer; Pernecky; Sellner, 2021). Dessa forma, pode estar associada ao aumento da necessidade de uso de cuidados de saúde e hospitalizações (Marrie *et al.*, 2023).

Nos ensaios clínicos e demais estudos, o natalizumabe demonstrou efetividade, apesar das observações de segurança relacionadas à LEMP (Butzkueven *et al.*, 2020; Deslandes *et al.*, 2020; Guger *et al.*, 2021; Havrdova *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2021; Polman *et al.*, 2006). No AFFIRM, o natalizumabe reduziu significativamente a taxa de surtos em 68%; o risco de progressão da incapacidade sustentada por 12 semanas em 42% dos casos e 24 semanas em 54%. O natalizumabe também reduziu significativamente o número de lesões em atividade em 92% dos participantes e lesões novas ou aumentadas em T2 hiperintensas em 83% na ressonância magnética craniana (Havrdova *et al.*, 2009).

No presente estudo, os resultados encontrados foram de 93,5% pacientes livres de surtos, 81,7% pacientes sem progressão no EDSS, 83,3% não apresentaram atividade radiológica da doença, não houve diferença significativa na efetividade de pacientes em tratamento no grupo *naive* e pré-tratado. Estes resultados corroboram com achados anteriores sobre a eficácia (Belachew *et al.*, 2011; Deslandes *et al.*, 2020; Polman *et al.*, 2006).

O natalizumabe, ao inibir a migração de linfócitos para o SNC, limita a lesão inflamatória no tecido cerebral, assim reduz o número de novas lesões e a frequência de recidivas durante o tratamento (Polman *et al.*, 2006). É uma terapia eficaz e permitiu que o NEDA fosse discutido com o alvo de tratamento. O seu uso parece aumentar as probabilidades dos pacientes com EM estarem sem nenhuma evidência de atividade da doença, o que possibilita benefícios a longo prazo (Smith; Cohen; Hua, 2017).

As infecções foram os eventos adversos mais frequentes na coorte deste estudo. Entretanto, não houve necessidade de hospitalizações e nem óbitos relacionados. Em estudo que avaliou a efetividade do natalizumabe a longo prazo, com dados coletados prospectivamente, as infecções também foram os eventos adversos mais relatados (Guger *et al.*, 2021). No TYGRIS, estudo de coorte observacional de 5 anos concebido para obter dados de segurança a longo prazo em doentes com EM tratados com natalizumabe, a infecção do trato urinário foi identificada em 0,8% dos participantes (Foley *et al.*, 2020).

Em revisão sistemática realizada para comparar o perfil de segurança de TMD de alta eficácia para EM, verificou-se que o natalizumabe foi uma das melhores opções de tratamento com

menor probabilidade de eventos adversos (Śladowska *et al.*, 2022). Em análise mais detalhada de infecções, não houve diferença significativa entre as terapias de alta eficácia nas infecções do trato urinário e a probabilidade média de um evento foi mais baixa para o natalizumabe (5,9%; IC 95%: 2,8; 12,0) (Śladowska *et al.*, 2022). Na coorte brasileira de pacientes em tratamento com natalizumabe, identificaram 5% reações imunoalérgicas (Deslandes *et al.*, 2020). Em nosso estudo, a reação de hipersensibilidade ocorreu em apenas um paciente, este optou pela troca do medicamento.

A ocorrência de infecção urinária pode estar relacionada a complicações decorrentes da remissão parcial após um surto, que pode ter gerado distúrbios urinários (Medeiros Junior *et al.*, 2020). Cada falha medicamentosa pode adicionar incapacidade neurológica cumulativa, o que enfatiza a necessidade de discussão sobre a estratégia mais apropriada para selecionar um tratamento para pacientes recém-diagnosticados (Freeman *et al.*, 2022).

A LEMP se destaca entre os eventos adversos que requerem suspensão do uso do medicamento (Ryerson *et al.*, 2016). Nenhum caso de LEMP foi diagnosticado na presente coorte até o final do acompanhamento. Ao selecionar um tratamento, o prescritor juntamente com o paciente deve considerar a gravidade e atividade da doença, características e comorbidades do paciente, disponibilidade do medicamento, preferências do paciente quanto a via de administração e perfil de segurança.

A principal razão para descontinuação do natalizumabe nesta coorte foi a positividade do anticorpo anti-VJC, devido ao risco LEMP, esses dados corroboram com encontrado em outros estudos (Conway *et al.*, 2020; Foley *et al.*, 2020; Guger *et al.*, 2021).

Compreender e incorporar objetivos e valores individuais do paciente nas decisões de tratamento é outro componente importante do cuidado da EM centrado no paciente. Essas descobertas destacam a necessidade de avaliação rotineira dos sintomas não físicos da EM, como saúde cognitiva e mental, e a importância de usar a tomada de decisão compartilhada para personalizar o tratamento da EM (Freeman *et al.*, 2022).

Estudo realizado com objetivo de descrever as taxas de persistência em TMD para pessoas com EM e os motivos para a descontinuação, o natalizumabe demonstrou persistência moderadamente alta em dois anos, o que diminui quando o tempo de tratamento se prolonga para cinco anos, o que já é esperado devido ao aumento do risco de LEMP. O programa de mitigação de risco com o uso de natalizumabe permite que os clínicos calculem o risco de LEMP para cada ano de tratamento e informem o perfil de risco-benefício do tratamento contínuo (Tallantyre *et al.*, 2024).

De acordo o perfil de segurança do medicamento e o desconhecimento sobre os riscos que a utilização pode causar para o feto na gestação, esses dados geralmente não são avaliados em ensaios clínicos randomizados controlados e na bula não são indicados na gestação. Dessa forma, destaca-se a importância dos estudos para coleta de evidências do risco-benefício do tratamento para gestante e feto (Nguyen *et al.*, 2019).

Em estudo observacional multicêntrico, realizado em centros italianos que coletaram dados de gestações ocorridas entre 2009 e 2020 em pacientes com EMRR que realizaram tratamento, identificou-se que a continuação do natalizumabe durante a gravidez e sua retomada precoce após o parto atenuam o risco de reativação clínica e radiológica (Landi *et al.*, 2022). Consenso de neurologistas britânicos recomendam a utilização do natalizumabe até aproximadamente 34 semanas de gestação e o reinício logo após o nascimento; sempre que possível, para evitar a atividade da doença de rebote (Dobson *et al.*, 2019). Neste estudo, as gestantes não apresentaram surtos após o parto.

Este estudo verificou que mais que 90% dos participantes são aderentes ao tratamento, apresentando a RPM maior ou igual a 0,80. Ao avaliar a adesão pelo Teste de Morisky-Green, 85,5% (53) foram considerados aderentes no início do estudo e ao 24º mês 90,9% (30). Este resultado pode estar relacionado ao local de dispensação do medicamento, uma vez que a maioria dos participantes do estudo são atendidos em centro especializado em EM, no qual neurologistas, farmacêuticos, enfermeiros, pacientes e familiares trabalham de forma integrada para atingir o objetivo do tratamento que consiste em nenhuma evidência de doença ativa (NEDA).

A qualidade técnica dos profissionais de saúde, o acolhimento dos pacientes no serviço de saúde e a corresponsabilização do paciente e de sua rede de apoio em todas as etapas do tratamento colaboram para melhorar a qualidade de vida e retardar a progressão da EM (Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022). Ainda, conhecer e compreender os riscos e benefícios do tratamento são fatores que podem influenciar na adesão do tratamento.

Os fatores esquecimento e descuido com os horários foram as causas de falha na adesão mais comumente relatadas entre os pacientes que responderam ao Teste de Morisky-Green na presente casuística. Esses fatores também foram relatados como principal causa de problemas com adesão em outros estudos (Câmara; Gondim, 2017; McKay *et al.*, 2017).

As dificuldades cognitivas estão significativamente associadas a não adesão (OR: 2,14; IC 95% 1,23–3,75). Estas geralmente se manifestam como problemas de memória/esquecimento, o que pode gerar falhas ao tratamento (McKay *et al.*, 2017; Washington; Langdon, 2022).

A satisfação dos pacientes com relação ao natalizumabe apresentou índices elevados, não houve diferença significativa entre os grupos *naive* e pré-tratado, tendo o fator conveniência os

valores mais baixos. A terapia infusional pode causar mais desconforto, mas os outros fatores parecem compensar a satisfação, bem como o relacionamento de confiança entre o paciente e a equipe de saúde (Kołtuniuk; Chojdak-Łukasiewicz, 2022). Estudos realizados com objetivo de comparar a satisfação dos pacientes com os tratamentos orais, de infusão e injetáveis para EM identificaram que os pacientes que receberam natalizumabe relataram o menor número de efeitos colaterais do que as outras terapias, e maior satisfação com relação à eficácia (Eagle *et al.*, 2017; Glanz *et al.*, 2014).

A satisfação com o tratamento e a qualidade de vida podem colaborar para a adesão ao tratamento, existe uma associação positiva entre eles. Existem alguns fatores que podem influenciar na adesão ao tratamento, como via de administração, frequências, efeito colateral, conveniência e satisfação (Barbosa *et al.*, 2012; Khedr *et al.*, 2024).

O grupo *naive*, com relação à qualidade de vida, apresentou diferença significativa no domínio bem estar emocional entre os tempos identificando melhora ao longo do tempo. Estudo realizado utilizando o instrumento Neuro-QoL para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde e o uso do natalizumabe observou impacto positivo do tratamento para os pacientes, o que pode estar relacionado com a diminuição induzida de marcadores inflamatórias no líquor e plasma, melhora do sono, depressão e fadiga (Hauer; Pernecky; Sellner, 2021; Hersh et al., 2021). No entanto, faltam evidências diretas que liguem os efeitos biológicos do natalizumabe ao seu efeito sobre estes sintomas, e a contribuição destas descobertas na definição do “efeito de bem-estar” precisa ser mais estudada (Hersh et al., 2021).

No grupo pré-tratado, os domínios preocupação com a saúde física e preocupação com a saúde mental apresentaram diferença significativa com melhoras nos referidos domínios. O tratamento com natalizumabe em pacientes com EM parece melhorar vários domínios da qualidade de vida como: fadiga, sintomas, estado geral de saúde, disfunção sexual e produtividade no trabalho, independentemente da progressão da doença (avaliada pelo EDSS) manter-se estável ou ter melhorado (Achnichts et al., 2023).

Os pacientes do grupo pré-tratado apresentaram valores de domínios mais baixos ao longo do tratamento na função cognitiva. A cognição influencia as atividades diárias do paciente, tanto laboral quanto social. A avaliação periódica da função cognitiva, bem como acompanhamento com neuropsicólogos pode estabelecer estratégias para compensar ou recuperar déficits cognitivos, promover a conscientização dos pacientes em seu ambiente e trabalhar o impacto que a alteração cognitiva pode trazer nas atividades de vida (Rosti-Otajärvi; Hämäläinen, 2014). Neste sentido, o trabalho da equipe multidisciplinar é fundamental, pois auxilia no cuidado com o paciente, e pode otimizar o tratamento (Meca-Lallana *et al.*, 2021).

Os instrumentos que avaliam os desfechos relatados pelos pacientes são de importância crescente para médicos e políticas públicas, pois fornecem visão ampliada do estado do paciente, somado com as demais medidas clínicas e radiológicas. Além disso, os resultados relatados pelos pacientes facilitam a gestão otimizada, uma vez que se relacionam não apenas com a escolha da TMD, mas também com o tratamento sintomático e a saúde mental (Hersh *et al.*, 2021).

Os farmacêuticos podem desempenhar papel significativo na assistência dos pacientes com EM para que controlem sua doença de forma eficiente e segura, esclarecer e aconselhar sobre suas terapias no manejo da doença, realizar materiais educativos, auxiliar na adesão ao tratamento, criar estratégias para mitigar os riscos de reações adversas e orientar quanto ao acesso as terapias em tempo hábil (Habibi; Kuttab, 2016).

Ao construir parcerias entre profissionais da saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas podem alcançar atendimento efetivo, seguro aos pacientes o que permite melhor qualidade de vida na EM.

Algumas limitações precisam ser consideradas para interpretação dos resultados desse estudo. O tamanho da coorte de pacientes pode não ter permitido a detecção de tendências entre os grupos. Ainda assim, a população de pacientes estudada foi notável por abranger 76,5% daqueles em tratamento com natalizumabe pelo CEAF no Mato Grosso do Sul. Apesar de ser um estudo observacional, o mesmo possui a capacidade de refletir a prática clínica diária, tanto em termos de heterogeneidade dos pacientes envolvidos quanto das intervenções médicas. Outro ponto forte do estudo é representado pela utilização de instrumento validado para medir a satisfação do tratamento. Para o futuro, estudos comparativos são necessários para confirmar os achados atuais.

7 CONCLUSÃO

Nesta amostra da população brasileira tratada com natalizumabe, os resultados da análise de dados do mundo real sugerem benefícios clínicos e radiológicos independentemente do grupo de exposição a terapêutica prévia. De acordo com os relatos dos pacientes e as observações dos profissionais da saúde sobre eventos adversos, a tolerabilidade do natalizumabe foi favorável. Nenhum caso de LEMP foi identificado, as reações adversas ocorridas não foram graves e sem necessidade de hospitalizações.

Conforme mensurado pela RPM, 96,8% da coorte total foi considerada aderente ao tratamento nos primeiros 12 meses e 13 a 24 meses 94,0%, não houve diferença significativa entre o grupo e *naive* e pré-tratado. Identificou-se que 85,5% foram considerados aderentes no momento da inclusão, 90,9% ao 24º mês no Teste de Morisky Green, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante o seguimento.

Identificaram-se índices elevados de satisfação em relação à efetividade, efeito colateral, conveniência e satisfação global com o tratamento medicamentoso. A qualidade de vida, no domínio bem-estar emocional no grupo *naive*; e preocupação com saúde física, preocupação com saúde mental no grupo pré-tratado apresentaram diferença significativa com melhora ao longo do tratamento. Entretanto, o domínio função cognitiva apresentou diferença significativa entre os tempos e foi observada diminuição das pontuações no referido domínio.

Os resultados aqui apresentados enriquecem o conhecimento sobre a prática clínica e desempenham papel fundamental na geração de evidências para políticas e tecnologias de saúde, a realização de estudos de longo prazo, especialmente multicêntricos, pode ampliar o entendimento sobre riscos e benefícios do natalizumabe no tratamento para EM.

REFERÊNCIAS

- AL-SAKRAN, L. *et al.* Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals newly diagnosed with multiple sclerosis: A longitudinal population-based study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 40, p. 101955, 2020.
- APÓSTOLOS, S. L. P. *et al.* How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 80, p. 159–172, 2022.
- ATKINSON, M. J. *et al.* Hierarchical Construct Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. **Value in Health**, [s. l.], v. 8, p. S9–S24, 2005.
- ATKINSON, M. J. *et al.* Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. **Health and Quality of Life Outcomes**, [s. l.], v. 2, p. 12, 2004.
- AUER, M. *et al.* Experiences in treatment of multiple sclerosis with natalizumab from a real-life cohort over 15 years. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, p. 23317, 2021.
- BARBOSA, C. D. *et al.* A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. 6, p. 39–48, 2012.
- BELACHEW, S. *et al.* Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 240–245, 2011.
- BELBASIS, L. *et al.* Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 263–273, 2015.
- BIOGEN. **BIOGEN Brasil. Produtos farmacêuticos Ltda. TYSABRI natalizumabe. (2018).** 2018.
- BOREMALM, M. *et al.* Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1060–1067, 2019.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e de Complexo Econômico Industrial da Saúde.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM). 26 set. 2024.
- BROWNLEE, W. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **The Lancet**, [s. l.], v. 389, n. 10076, p. 1336–1346, 2017.

BURKHARD, A.; TOLIVER, J.; RASCATI, K. Association between multiple sclerosis disease severity and adherence to disease-modifying therapies. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [s. l.], v. 27, n. 7, p. 915–923, 2021.

BUTZKUEVEN, H. *et al.* Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, [s. l.], v. 91, n. 6, p. 660–668, 2020.

CÂMARA, N. A. A. C.; GONDIM, A. P. S. Factors associated with adherence to immunomodulator treatment in people with multiple sclerosis. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 53, p. e16132, 2017.

CHAUDRI, N. A. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. **Annals of Saudi Medicine**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 221–222, 2004.

CHISARI, C. G. *et al.* PML risk is the main factor driving the choice of discontinuing natalizumab in a large multiple sclerosis population: results from an Italian multicenter retrospective study. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 269, n. 2, p. 933–944, 2022.

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

CONWAY, D. S. *et al.* Duration of natalizumab therapy and reasons for discontinuation in a multiple sclerosis population. **Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 2055217320902488, 2020.

CRISTIANO, E.; ROJAS, J. I. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. **Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 2055217317715050, 2017.

DA GAMA PEREIRA, A. B. C. N. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 572–579, 2015.

DE SÁ, J. [Regarding the article: “Multiple sclerosis treatment with natalizumab: analysis of a hospital-based cohort”]. **Acta Medica Portuguesa**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 409–410, 2014.

DESLANDES, M. Q. *et al.* Effectiveness and Adverse Events of Use of Natalizumab in a Brazilian Cohort of Patients With Multiple Sclerosis. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 1292–1301, 2020.

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 27–40, 2019.

DYCK, P. J.; LAMBERT, E. H. Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases With Peroneal Muscular Atrophy: I. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in Hereditary Polyneuropathies. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 603–618, 1968.

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

EVANS, C. *et al.* Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 341–350, 2012.

FOLEY, J. *et al.* The 5-year Tysabri global observational program in safety (TYGRIS) study confirms the long-term safety profile of natalizumab treatment in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 39, p. 101863, 2020.

FREEMAN, L. *et al.* High-Efficacy Therapies for Treatment-Naive Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 36, n. 12, p. 1285–1299, 2022.

FURNERI, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of escalating to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. **BMC health services research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 436, 2019.

GAITÁN, M. I.; CORREALE, J. Multiple Sclerosis Misdiagnosis: A Persistent Problem to Solve. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 10, p. 466, 2019.

GAUGHAN, M. *et al.* Longitudinal stability of JCV antibody index in Natalizumab treated people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 68, p. 104251, 2022.

GLANZ, B. I. *et al.* Treatment Satisfaction in Multiple Sclerosis. **International Journal of MS Care**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 68–75, 2014.

GUGER, M. *et al.* Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 268, n. 11, p. 4303–4310, 2021.

HABIBI, M.; KUTTAB, H.-M. Management of multiple sclerosis and the integration of related specialty pharmacy programs within health systems. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 73, n. 11, p. 811–819, 2016.

HAUER, L.; PERNECZKY, J.; SELNER, J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 268, n. 11, p. 4066–4077, 2021.

HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 133, n. 12, p. 1380-1390.e2, 2020.

HAVRDOVA, E. *et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 254–260, 2009.

HERSH, C. M. *et al.* Impact of natalizumab on quality of life in a real-world cohort of patients with multiple sclerosis: Results from MS PATHS. **Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 20552173211004634, 2021.

HOEPNER, R. *et al.* Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. **Journal of Central Nervous System Disease**, [s. l.], v. 6, p. 41–49, 2014.

HOSSEINI, Z.; HOMAYUNI, A.; ETEMADIFAR, M. Barriers to quality of life in patients with multiple sclerosis: a qualitative study. **BMC neurology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 174, 2022.

- HOU, J. *et al.* Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e2134627, 2021.
- HOUEN, G.; TRIER, N. H.; FREDERIKSEN, J. L. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.587078>. Acesso em: 1 nov. 2022.
- HOWARD, J.; TREVICK, S.; YOUNGER, D. S. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 919–939, 2016.
- JULIAN, G. S. *et al.* Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach. **PloS One**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. e0229768, 2020.
- KAPPOS, L. *et al.* Inclusion of brain volume loss in a revised measure of ‘no evidence of disease activity’ (NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1297–1305, 2016.
- KHEDR, E. M. *et al.* Treatment satisfaction with disease-modifying therapy is the only predictor of Adherence among multiple sclerosis patients from Upper Egypt. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, p. 7027, 2024.
- KIM, K. H. *et al.* Real-World Effectiveness of Natalizumab in Korean Patients With Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 12, p. 714941, 2021.
- KLINEOVA, S.; LUBLIN, F. D. Clinical Course of Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. a028928, 2018.
- KOŁTUNIUK, A.; CHOJDAK-ŁUKASIEWICZ, J. Adherence to Therapy in Patients with Multiple Sclerosis-Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 2203, 2022.
- KOZMA, C. M. *et al.* Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. 7, p. 509–516, 2013.
- KUNKL, M. *et al.* Astrocytes and Inflammatory T Helper Cells: A Dangerous Liaison in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 824411, 2022.
- KWAN, Y. H. *et al.* Measurement Properties of Existing Patient-Reported Outcome Measures on Medication Adherence: Systematic Review. **Journal of Medical Internet Research**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. e19179, 2020.
- LANDI, D. *et al.* Exposure to natalizumab throughout pregnancy: effectiveness and safety in an Italian cohort of women with multiple sclerosis. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**. [s. l.], v.93, n. 12, p. 1306–1316, 2022.
- LANGER-GOULD, A. *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 353, n. 4, p. 375–381, 2005.
- LANZILLO, R. *et al.* A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s. l.], v. 136, n. 3, p. 217–222, 2017.

LIBERATO, A. C. S. *et al.* Satisfação com tratamento medicamentoso no tratamento de doença coronária: psicométrica do Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 24, p. e2705, 2016.

LIMA-DELLAMORA, E. D. C. *et al.* Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 33, n. 3, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000302001&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 27 nov. 2023.

LIU, Z. *et al.* Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 102826, 2021.

LUBLIN, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis. **Neurology**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 278–286, 2014.

LUBLIN, F. D. *et al.* The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. **Neurology**, [s. l.], v. 94, n. 24, p. 1088–1092, 2020.

LUCCHETTA, R. C. *et al.* Outcome measures for disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis randomized clinical trials: a scoping review protocol. **JBIC Evidence Synthesis**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 1781, 2020.

MALLAWAARACHCHI, G., ROG, D.J, DAS, J. Ethnic disparities in the epidemiological and clinical characteristics of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Related Disorders.**, [s. l.], v. 81, p. 105153, 2024.

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

MCDONALD, W. I. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 121–127, 2001.

MCKAY, K. A. *et al.* Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. **Multiple Sclerosis Journal**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 588–596, 2017.

MECA-LALLANA, V. *et al.* Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. **Neurological Sciences**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 5183–5193, 2021.

MEDEIROS JUNIOR, W. L. G. de *et al.* Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 46, p. 102462, 2020.

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

MEYER-MOOCK, S. *et al.* Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 58, 2014.

MICHEL, L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 174, n. 6, p. 372–377, 2018.

MORROW, S. A. *et al.* Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 65, p. 103995, 2022.

MSIF. **The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS**. set. 2020.

NALI *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updates and considerations for safer treatment in JCV positive patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, [s. l.], v. 72, n. 12, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465776/>. Acesso em: 14 set. 2022.

NGUYEN, A.-L. *et al.* Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 28, p. 235–243, 2019.

OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. **Current Opinion in Neurology**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 752–759, 2018.

PITOMBEIRA, MS. **Imagem PET de processos relacionados à esclerose múltipla: estudo clínico**. 2022. 124 f. TESE - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

POLMAN, C. H. *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. **N engl j med**, [s. l.], p. 12, 2006.

RANSOHOFF, R. M.; HAFLER, D. A.; LUCCHINETTI, C. F. Multiple sclerosis-a quiet revolution. **Nature Reviews. Neurology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 134–142, 2015.

RAZAZIAN, N. *et al.* Prevalence of Multiple sclerosis and its clinical and demographic characteristics in Kurdish populations in western Iran (2020). **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 57, p. 103441, 2022.

ROSTI-OTAJÄRVI, E. M.; HÄMÄLÄINEN, P. I. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis - Rosti-Otajärvi, EM - 2014 | Cochrane Library. [s. l.], Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009131.pub3/full>. Acesso em: 21 ago. 2024.

RUBIN, S. M. Management of multiple sclerosis: An overview. **Disease-a-Month**, [s. l.], v. 59, n. 7, Management of Multiple Sclerosis:Focus on Medical Management Part 1, p. 253–260, 2013.

RYERSON *et al.* Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 87, n. 8, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917698/>. Acesso em: 14 set. 2022.

RYERSON, L. Z. *et al.* Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. **Neurology**, [s. l.], v. 93, n. 15, p. e1452–e1462, 2019.

ŚLADOWSKA, K. *et al.* Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. **Neurological Sciences**, [s. l.], v. 43, n. 9, p. 5479–5500, 2022.

SMITH, A. L.; COHEN, J. A.; HUA, L. H. Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 952–960, 2017.

SNOPKOVÁ, S. *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy - epidemiology, immune response, clinical differences, treatment. **Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie: Casopis Spolecnosti Pro Epidemiologii a Mikrobiologii Ceske Lekarske Spolecnosti J.E. Purkyne**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 24–31, 2019.

SOARES, R. *et al.* Translation of the Multiple Sclerosis Quality of Life-54: Brazilian Version. **Journal of Multiple Sclerosis**, [s. l.], v. 04, n. 01, 2017. Disponível em: <https://www.omicsgroup.org/journals/translation-of-the-multiple-sclerosis-quality-of-life54-brazilian-version-2376-0389-1000194.php?aid=87601>. Acesso em: 15 set. 2022.

SOARES, R.; KOPS, P. N.; VICENZI, J. Reliability, Sensitivity and Validity of the MSQoL-54 Instrument: Brazilian Version. **Arch Neurol Neurol Disord**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 127, 2021.

SRIWASTAVA, S. *et al.* Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 360, p. 577721, 2021.

TALLANTYRE, E. C. *et al.* Real-world persistence of multiple sclerosis disease-modifying therapies. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. e16289, 2024.

THOMPSON, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018.

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

TUR, C. *et al.* Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. **Nature Reviews. Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 75–93, 2018.

TURČÁNI, P.; MAŠKOVÁ, J.; HÚSKA, J. Real-World Treatment Patterns of Disease Modifying Therapy (DMT) for Patients with Relapse-Remitting Multiple Sclerosis and Patient Satisfaction with Therapy: Results of the Non-Interventional SKARLET Study in Slovakia. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. Volume 14, p. 1129–1135, 2020.

VASCONCELOS, C. C. F. *et al.* Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s. l.], v. 151, p. 24–30, 2016.

VICKREY, B. G. *et al.* A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. **Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 187–206, 1995.

VUKUSIC, S. *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 94–102, 2020.

WASHINGTON, F.; LANGDON, D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 269, n. 4, p. 1861–1872, 2022.

YSRRAELIT, M. C.; CORREALE, J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. **Immunology**, [s. l.], v. 156, n. 1, p. 9–22, 2019.

APÊNDICE A -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

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

Em caso de eventuais danos decorrentes de sua participação na pesquisa, você será indenizado. Os resultados desta pesquisa serão divulgados em palestras e relatórios dirigidas ao público participante, artigos científicos e no formato de tese. Este termo é redigido em duas vias, uma do participante da pesquisa e outra do pesquisador. Em caso de dúvidas quanto à sua participação, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável através do e-mail:ericafvpereira@gmail.com, do telefone: (67) 992140351 ou por meio do endereço profissional: Avenida Senador Filinto Muller, 355. Bairro Vila Ipiranga. CEP 79080-190. Campo Grande – MS. Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP/UFMS), localizado no Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, prédio das Pró-reitorias ‘Hércules Maymone’ – 1º andar, CEP: 79070900. Campo Grande – MS; e-mail: cepconep.propp@ufms.br; telefone: 67-3345-7187; atendimento ao público: 07:30-11:30 no período matutino e das 13:30 às 17:30 no período vespertino. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma, o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Nome e assinatura do pesquisador

_____, ____ de _____ de 20__.

Local e data

Nome e assinatura do participante da pesquisa

_____, ____ de _____ de 20__.

Local e data

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Pesquisa: Impacto do uso do Natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla				
PARTE 1 - FORMULÁRIO DE ENTREVISTA				
Identificação e perfil sociodemográfico	Data:	Nº Interno:	Nº do prontuário:	
	Data de Nascimento/Idade:	Naturalidade:	Município de residência:	
	Cor autodeclarada: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Preto <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> indígena		Sexo: <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.	Gênero <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.
	Escolaridade	Profissão	Ocupação	
	Situação laboral: <input type="checkbox"/> Ativo <input type="checkbox"/> Inativo. Motivo:			
	Possui plano de saúde? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Acesso ao diagnóstico(G35) exclusivo pelo SUS? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
	Tabagismo: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> pregresso		Consome bebida alcoólica? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual frequência?	
Caracterização clínica	Peso:		Estatura:	
	Há quanto tempo tem diagnóstico de EM?		História de Esclerose Múltipla na família? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Grau de parentesco:	
	Possui alguma condição clínica associada? (Ex: ansiedade, depressão, diabetes, hipertensão arterial, hipotireoidismo) <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quais?			
	Faz tratamento para a (s) comorbidades? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
	Medicamentos	Posologia	Indicação	
Terapia farmacológica anterior para EM				
Realizou Tratamento Anterior? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quais medicamentos?		Medicamentos	Tempo de uso	
Lembra o motivo da descontinuação do ULTIMO tratamento? Medicamento: <input type="checkbox"/> Falha terapêutica <input type="checkbox"/> Reações adversas/Intolerância <input type="checkbox"/> Desejo de medicação oral <input type="checkbox"/> JCV positivo <input type="checkbox"/> Outro		Lembra o motivo da descontinuação dos OUTROS tratamentos? Medicamento: <input type="checkbox"/> Falha terapêutica <input type="checkbox"/> Reações adversas/Intolerância <input type="checkbox"/> Desejo de medicação oral <input type="checkbox"/> JCV positivo <input type="checkbox"/> Outro		
Teve surto depois que iniciou tratamento?		Quando foi o último surto?		

Desconfia que teve surto nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quantos		Pode descrever sintomas/característica do (surto)?	
Fez tratamento injetável com corticoide (pulsoterapia) nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
Rastreamento de Eventos Adversos	Apresentou ou sentiu alguns dos sintomas abaixo nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Tosse/gripe	<input type="checkbox"/> Problema Gastrointestinal
	<input type="checkbox"/> Fadiga	<input type="checkbox"/> Infecção respiratória s.	<input type="checkbox"/> Incontinência/ Retenção urinária
<input type="checkbox"/> Vermelhidão pele	<input type="checkbox"/> Alterações hepáticas	<input type="checkbox"/> Sonolência	
<input type="checkbox"/> Coceira/Urticária			
<input type="checkbox"/> Artralgia			
(Detalhar tempo de início, frequência e duração)			
Fez tratamento ou teve diagnóstico nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
<input type="checkbox"/> Herpes	<input type="checkbox"/> Infecção respiratória	<input type="checkbox"/> Vaginite	
<input type="checkbox"/> Infecção urinária	<input type="checkbox"/> Gastrenterites	<input type="checkbox"/> Outras:	
Adesão ao tratamento (Morisky-Green)	Esquece de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
	Descuida com os horários de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
	Quando se encontra bem, deixa de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
	Quando se sente mal, deixa de tomar o medicamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
Descontinuação do tratamento	Houve troca do tratamento nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Motivo?		
	Data da troca:	Troca para qual medicamento?	Decisão da troca: <input type="checkbox"/> Neurologista <input type="checkbox"/> Paciente
	Houve pausa e reinício com o mesmo medicamento nos últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Motivo?		
		Data da pausa:	Data reinício:
	Decisão da pausa? <input type="checkbox"/> Neurologista <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Falta de medicamentos no SUS		
(TSQM)	Score Efetividade	Score Efeito Colateral	Score Conveniência
Histórico de doença	Classificação da doença: <input type="checkbox"/> Remitente-recorrente (EM-RR) <input type="checkbox"/> Secundariamente progressiva (EM-SP)		
	Ano do primeiro surto:	Ano de diagnóstico:	EDSS ao diagnóstico:
			EDSS inclusão:
	Sintomas apresentados no 1º surto:		Sintomas apresentados ao diagnóstico:
	Tratamento medicamentoso inicial:		Data de início:

EDSS	Medicamento	Mês/Ano	Pontuação				
Evidência de lesões em Ressonância Magnética)	Medicamento	Mês/ano	Tipo de lesão				
Monitorização do tratamento	Exames	Data	Valor	Alteração	Data	Valor	Alteração
	Plaquetas						
	Eritrócitos						
	Hemoglobina						
	Hematócrito						
	VCM						
	HCM						
	CHCM						
	RDW						
	Leucócitos						
	Neutrófilos						
	Linfócitos						
	Monócito						
	Eosinófilo						
	Basófilo						

APÊNDICE C – MEDICAMENTOS CLASSIFICAÇÃO ATC

Quadro 3 – Medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento com natalizumabe no momento da inclusão, conforme classificação ATC.

Medicamentos	Classificação ATC Código de subgrupo químico	1º Nível Grupo anatômico ou farmacológico	2º Nível Subgrupo farmacológico ou terapêutico	3º Nível Subgrupo químico, farmacológico ou terapêutico
Metformina	A10BA02	Trato alimentar e metabolismo	Medicamentos utilizados no diabetes	Medicamentos utilizados para redução de glicose no sangue, excluindo a insulina
Hidroclorotiazida	C03AA03	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Diuréticos
Propranolol	C07AA05	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Betabloqueadores
Metoprolol	C07AB02	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Betabloqueadores
Enalapril	C09AA02	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Agentes que agem no sistema Renina-Angiotensina
Losartana	C09CA01	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Agentes que agem no sistema Renina-Angiotensina
Valsartana	C09CA03	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Agentes que agem no sistema Renina-Angiotensina
Olmesartana	C09CA08	Sistema cardiovascular	Anti-hipertensivo	Agentes que agem no sistema Renina-Angiotensina
Sinvastatina	C10AA01	Sistema cardiovascular	Agentes modificadores de lipídios	Agentes modificadores de lipídios
Atorvastatina	C10AA05	Sistema cardiovascular	Agentes modificadores de lipídios	Agentes modificadores de lipídios
Dexametasona	D07AB19	Dermatológico	Corticoides	Corticoides moderadamente potentes (grupo II)
Solifenacina	G04BD08	Trato genito-urinário e hormônios sexuais	Urológicos	Medicamento para frequência urinária e incontinência
Levotiroxina	H03AA01	Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina	Terapia da Tireoide	Preparações antiteroidianas
Meloxicam	M01AC06	Sistema músculo esquelético	Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroides

Baclofeno	M03BX01	Sistema músculo esquelético	Relaxantes musculares	Relaxantes musculares, agente de ação central
				continua
Medicamentos	Classificação ATC	1º Nível	2º Nível	3º Nível
Tizanidina	M03BX02	Sistema músculo esquelético	Relaxantes musculares	Relaxantes musculares, agente de ação central
Ciclobenzaprina	M03BX08	Sistema músculo esquelético	Relaxantes musculares	Relaxantes musculares, agente de ação central
Codeína	N02AA08	Sistema nervoso	Analgésicos	Opioides
Gabapentina	N02BF01	Sistema nervoso	Analgésicos	Outros analgésicos e antipiréticos
Fenobarbital	N03AA02	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Fenitoína	N03AB02	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Clonazepam	N03AE01	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Oxcarbazepina	N03AF02	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Divalproato de sódio	N03AG01	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Lamotrigina	N03AX09	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Topiramato	N03AX11	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Pregabalina	N03AX16	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Canabidiol	N03AX24	Sistema nervoso	Antiepilépticos	Antiepilépticos
Amantadina	N04BB01	Sistema nervoso	Medicamentos anti-parkinson	Agentes dopaminérgicos
Quetiapina	N05AH04	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antipsicóticos
Carbonato de Lítio	N05AN01	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antipsicóticos
Clobazam	N05BA09	Sistema nervoso	Psicolépticos	Ansiolíticos
Alprazolam	N05BA12	Sistema nervoso	Psicolépticos	Ansiolíticos

Amitriptilina	N06AA09	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Fluoxetina	N06AB03	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
				continua
Medicamentos	Classificação ATC	1º Nível	2º Nível	3º Nível
Citalopram	N06AB04	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Sertralina	N06AB06	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Escitalopram	N06AB10	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Trazadona	N06AX05	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Mirtazapina	N06AX11	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Bupropiona	N06AX12	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Venlafaxina	N06AX16	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Duloxetina	N06AX21	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Desvenlafaxina	N06AX23	Sistema nervoso	Psicolépticos	Antidepressivos
Fampridina	N07XX07	Sistema nervoso	Outros medicamentos para o sistema nervoso	Outros medicamentos para o sistema nervoso

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DO USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE

Pesquisador: Erica Freire de Vasconcelos Pereira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52444621.5.0000.0021

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.250.394

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo informações básicas da Pesquisa (PB Informações básicas do Projeto), "IMPACTO DO USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA", submetido ao CEP em 08/10/2021." A esclerose múltipla (EM) é uma condição neurológica degenerativa crônica com evolução imprevisível e heterogênea, com neurodegeneração progressiva do Sistema Nervoso Central. O tratamento com natalizumabe está relacionado a benefícios impressionantes, entretanto, o mesmo pode apresentar reações adversas potencialmente fatal, sendo necessário conhecer a segurança, a satisfação e qualidade de vida dos pacientes em uso de natalizumabe. O objetivo do estudo é avaliar o impacto do uso de natalizumabe em pacientes com esclerose. Será conduzido estudo de coorte prospectivo, incluindo indivíduos com diagnóstico de esclerose múltipla assistidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de Mato Grosso do Sul. A coleta de dados será realizada por meio de formulário de entrevista e consulta de registros de saúde dos participantes. Serão avaliadas a efetividade clínica, segurança, adesão, descontinuação e satisfação e qualidade de vida de participantes em uso de natalizumabe. O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para apreciação. Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para nortear as decisões de tratamento medicamentosos e embasar atualizações dos protocolos e diretrizes terapêuticas vigentes sobre o assunto, permitindo

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



Continuação do Parecer: 5.250.394

otimizar a gestão da doença e promover sustentabilidade do SUS. A esclerose múltipla (EM) é uma condição neurológica degenerativa crônica com evolução imprevisível e heterogênea caracterizada por episódios agudos de desmielinização, neurodegeneração progressiva do Sistema Nervoso Central (SNC) (RUBIN, 2013; DE SÁ, 2014; HOEPNER et al, 2014). A etiologia não é totalmente compreendida e está relacionada por uma complexa interação entre fatores genéticos, geográficos e socioeconômicos (FURNERI et al, 2019). Pacientes com EM geralmente iniciam os sintomas na fase ativa de trabalho, causando significativo impacto econômico e social (FURNERI et al, 2019), principalmente com idades entre 20 e 40 anos, sendo mais prevalentes em mulheres, com proporção de 2:1 em relação ao sexo masculino (RANSOHOFF, HAFLE, LUCCHINETTI, 2015). No Brasil, a prevalência média de 8,69 casos para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2021). O tratamento deve ser centrado na gestão da doença para prevenir e tratar recaídas, controlar os sintomas e progressão da doença (FURNERI et al., 2019). Nesse sentido, os fármacos disponíveis têm demonstrado efeitos benéficos significativos para este grupo de pacientes, principalmente na forma Esclerose Múltipla Remitente Recorrente, como redução na taxa de recaída, redução na progressão da incapacidade e a lentificação no acúmulo de lesões detectadas na Ressonância Magnética (SÁNCHEZ et al, 2014). O natalizumabe é um anticorpo monoclonal que age, principalmente, por meio da prevenção da adesão de leucócitos ativados ao endotélio inflamado, inibindo assim a migração de células inflamatórias para o SNC e é administrado com dose de 300 mg, via intravenosa, a cada 4 semanas (POLMAN et al., 2006). Esse mecanismo foi considerado efetivo no tratamento de recidivas exibindo substancial redução nas evidências clínicas e radiográficas da atividade da doença, sendo tratamento indicado para pacientes com a doença altamente ativa, ou de início rápido e agressivo (RYERSON et al., 2016; DIAZ et al., 2019). O natalizumabe está relacionado a benefícios impressionantes. Entretanto, o mesmo está associado a uma complicação potencialmente fatal. Assim, a dose estendida entre as infusões, diferentemente da dose descrita na bula registrada na agência reguladoras pode ser uma estratégia para redução do risco de LEMP (RYERSON et al, 2016). Hipótese: Pacientes com esclerose múltipla em tratamento com natalizumabe apresentam melhora na condição clínica, capaz de impactar na qualidade de vida? O estudo será desenvolvido na Farmácia Escola Profa. Ana Maria Cervantes Baraza da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) e na Coordenadoria Estadual de Assistência Farmacêutica Especializada (CAFE), no município de Campo Grande. Será realizado entre março de 2022 a dezembro de 2025. Os participantes serão incluídos durante 18 meses, sendo avaliados a cada seis meses por dois anos. Serão incluídos na pesquisa os pacientes com o diagnóstico de Esclerose Múltipla, conforme

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.250.304

10ª edição do Código Internacional de Doenças (CID 10), classificado como G35, diagnosticados conforme critérios McDonalds revisados e adaptados; de ambos os sexos; com idade superior a 18 anos; que realizarem por pelo menos 3 meses o tratamento com natalizumabe, apresentando pelo menos uma avaliação da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) anterior ao uso de natalizumabe e uma avaliação subsequente. Durante as entrevistas serão coletados dados que possibilitem a caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes, além de informação sobre o tratamento farmacológico atual e anterior para EM, eventos adversos e descontinuação do tratamento farmacológico. Serão ainda realizadas avaliações da adesão ao tratamento medicamentoso, por meio do Teste de Morisky-Green (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986); satisfação dos participantes em relação ao tratamento com natalizumabe, por meio do instrumento Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - TSQM© versão II; e qualidade de vida utilizando o instrumento Multiple Sclerosis Quality of Life questionnaire 54 (MSQOL54). Os participantes serão acompanhados por 24 meses para coleta de dados, que ocorrerá no início do estudo e a cada 6 meses (6°, 12°, 18°, 24°). Outros dados serão coletados em fontes como prontuários médicos disponíveis no HUMAP, base de dados do Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX), disponível em www.cmde.saude.ms.gov.br, e processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF. Metodologia de Análise de Dados:

3.5.1 Caracterização sociodemográfica: obtenção de informações referentes data de nascimento, idade, naturalidade, município de residência, sexo e gênero, cor autodeclarada, nível de escolaridade, profissão e situação laboral.

3.5.2 Caracterização clínica: obtenção das informações pertinentes ao histórico de doença (classificação da doença, histórico familiar de EM idade do primeiro episódio de surto, sintomas apresentados, ano de diagnóstico, pontuações na Escala EDSS, e presença de comorbidades. Para caracterização do estado clínico atual serão obtidos dados referentes duração da doença, caracterização dos surtos, resultados de pontuação da Escala EDSS, resultados de exames laboratoriais (hemograma, função hepática, renal e tireoidiana) e de ressonância magnética encefálica e/ou espinhal.

3.5.3 Caracterização farmacoterapêutica: identificação dos tratamentos prescritos antes e após o uso do natalizumabe, motivo de troca, número de infusões realizadas e descontinuação.

3.5.3.1 Avaliação da efetividade clínica, a qual será baseada nos seguintes desfechos clínicos: a) Taxa anualizada de surto: razão entre a contagem de surtos observados pelo número de pessoas-ano acompanhadas no estudo (BOREMALM et al., 2019). b) Presença de progressão da incapacidade neurológica: definida pelo aumento de pelo menos um ponto na escala EDSS em um intervalo de pelo menos 6 meses ou um aumento de 0,5 pontos se EDSS inicial 5,5, por pelo menos 12 semanas (BRASIL,

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



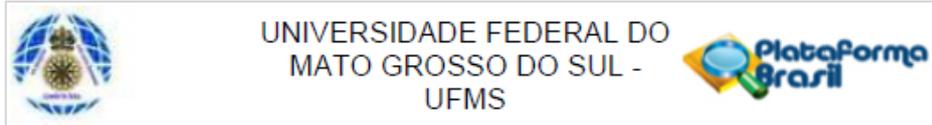
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.250.394

2019). c) Índice de progressão da doença: razão entre o valor da escala EDSS atual por anos de duração da doença desde o diagnóstico clínico (NALI et al., 2014).d) Presença de novas lesões em ressonância magnética encefálica e/ou espinhal: número de novas lesões detectadas em imagem de ressonância magnética em sequências ponderadas em T1 ou T2, e realçadas por gadolínio (POLMAN et al., 2006). Comparando indivíduos virgens de tratamento, os que realizaram tratamento com uma terapia modificadora da doença antes de iniciar o natalizumabe.3.5.3.2 Avaliação da Segurança. A segurança do natalizumabe será analisada por meio do relato e registro de eventos adversos. Serão considerados efeitos adversos presença de alterações do perfil laboratorial, infecções, disfunções hepáticas, gastrointestinais, cardíacas, neurológicas, visuais e queixas generalizadas (BRASIL, 2019; GUARNERA; BRAMANTI; MAZZON, 2017). Assim como a segurança será avaliada pelos resultados dos valores de soroconversão e índice de vírus JC que influenciam no tratamento com este medicamento, pois identificam fatores de risco a desenvolvimento de LEMP. Os pacientes serão rastreados segundo alterações na soropositividade do VJC durante todo o período de tratamento com natalizumabe. Para descrever o tempo médio de tratamento com natalizumabe será considerado o tempo entre o início e o fim do tratamento com o medicamento, dividido pelo período em que o mesmo foi utilizado.3.5.4 Avaliação da adesão e descontinuação. A adesão à terapêutica medicamentosa prescrita será mensurada de maneira indireta pelo Teste de Morisky-Green, verificação do grau de concordância e taxa de posse de medicamentos, conforme registro de retirada de medicamento no SISMEDEX.O Teste de Morisky-Green (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986), que consiste no inquérito de quatro perguntas com respostas dicotômicas em todas as questões: 1 - Esquece de tomar o medicamento?2- Descuida com os horários de tomar o medicamento?3- Quando se encontra bem, deixa de tomar o medicamento? 4- Quando se sente mal, deixa de tomar o medicamento? Participantes com todas as respostas negativas (totalizam 4 pontos) serão considerados aderentes. Será utilizado o período recordatório de 30 dias. O grau de concordância entre o intervalo real (em dias) e o intervalo ideal, segundo prescrição, de retirada de medicamentos (em dias) será avaliado pelo cálculo: Grau de concordância = $\frac{IRRM}{IERM} \times 100$. Desfecho Primário: A pesquisa contribuirá trazendo avanços no conhecimento referente aos benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes com esclerose múltipla em termos de efetividade clínica e segurança do tratamento com natalizumabe e a influência na qualidade de vida. Espera-se que as evidências geradas possam embasar atualizações dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da esclerose múltipla e nortear as decisões de tratamento medicamentosos, permitindo otimizar a gestão da doença e promover sustentabilidade do SUS.Tamanho da amostra no Brasil: 70.

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



Continuação do Parecer: 5.250.394

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o impacto do uso do natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla. **Objetivo Secundário:** a) Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos participantes; b) Comparar os desfechos clínicos entre participantes que utilizam natalizumabe como primeira opção de tratamento e aqueles que migraram de outras terapias modificadoras da doença; c) Verificar a efetividade clínica e segurança do natalizumabe; d) Avaliar a adesão e descontinuação dos participantes ao tratamento com natalizumabe; e) Avaliar a satisfação dos participantes em relação ao tratamento com natalizumabe; f) Avaliar a qualidade de vida dos participantes antes de iniciar o tratamento com natalizumabe e após 1 ano de terapia;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a Resolução 466, CNS, " V - DOS RISCOS E BENEFÍCIOS. Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo. A análise de risco é componente imprescindível à análise ética, dela decorrendo o plano de monitoramento que deve ser oferecido pelo Sistema CEP/CONEP em cada caso específico". V.1 - As pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando: a) o risco se justifique pelo benefício esperado; e b) no caso de pesquisas experimentais da área da saúde, o benefício seja maior, ou, no mínimo, igual às alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. São apresentados pelo pesquisador, os seguintes riscos e benefícios: **Riscos:** Com relação a presença de riscos aos participantes, sentir-se constrangido com as perguntas representa o principal risco do estudo. A entrevista abordará questões sociodemográficas e referentes ao uso do natalizumabe, e caso haja algum constrangimento por parte do participante, fica assegurado seu direito de recusa em responder, sem prejuízo em sua participação no tratamento médico habitual. A participação do paciente com EM no estudo não vai alterar a conduta médica e será garantido sigilo referente às informações obtidas, as quais serão utilizadas exclusivamente para a finalidade prevista nesta pesquisa. O nome do paciente não será utilizado na pesquisa, sendo utilizado apenas número e iniciais do nome. O paciente não será identificado na divulgação dos resultados. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo digital, sob guarda e responsabilidade do pesquisador responsável, por 5 ou mais anos. **Benefícios:** Os benefícios esperados com a realização da pesquisa estão relacionados à obtenção de evidências para embasar atualizações dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da EM e nortear as decisões de tratamento medicamentoso, permitindo otimizar os resultados e promover

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



Continuação do Parecer: 5.250.394

a sustentabilidade do SUS. Espera-se também, benefícios aos participantes através do aumento do conhecimento a respeito da resposta terapêutica e risco do uso de natalizumabe na esclerose múltipla e otimização no controle da doença. Ao final do estudo os participantes serão convidados a receber a devolutiva coletiva sobre os resultados da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências" e Lista de Inadequações. Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Vide campo "Conclusões ou Pendências" e Lista de Inadequações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados os seguintes termos como apresentação obrigatória: a) informações básicas do projeto; b) termo de compromisso para utilização de banco de dados; c) termo de compromisso para utilização de prontuários; d) anuência institucional; e) instrumento de coleta de dados; f) TCLE; g) projeto circunstanciado.

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências" e Lista de Inadequações. Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Vide campo "Conclusões ou Pendências" e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise da resposta ao parecer pendente 5.080.221. Em caso de submissão para atendimento às pendências, solicita-se que o(a) pesquisador(a) apresente EM DESTAQUE todas as alterações nos documentos modificados e que submeta uma CARTA RESPOSTA, endereçando cada uma das conclusões ou pendências abaixo relacionadas:

1) Há necessidade de ampliação dos riscos, bem como das garantias de atendimento em virtude de quaisquer intercorrências de pesquisa.

RESPOSTA: A pesquisa é um estudo observacional, no qual a pesquisadora não realizará nenhum procedimento e nem intervenção, não haverá qualquer interferência na conduta médica e no recebimento do medicamento. O estudo que será realizado apresenta riscos mínimos relacionados a constrangimento, aborrecimento, cansaço durante a entrevista para coleta dos dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos. Ressalta-se que a entrevista será realizada em ambiente reservado, no consultório farmacêutico, podendo o paciente se recusar a responder ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento. Estas informações serão adicionadas ao projeto (página 08 e destacado em amarelo) e no TCLE (destacado em amarelo).

2) Indicar se são de domínio público os testes de Morisky-Green (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986);

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.250.394

satisfação dos participantes em relação ao tratamento com natalizumabe, por meio do instrumento Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - TSQM® versão II; e qualidade de vida utilizando o instrumento Multiple Sclerosis Quality of Life questionnaire 54 (MSQOL54).

Resposta: As informações relacionadas ao acesso para utilização dos referidos instrumentos serão inseridas com as seguintes sentenças.

"O teste de Morisk Green (escala de 4 itens) é uma escala de fácil aplicação e pontuação, além de ser muito usado em vários contextos clínicos, é uma escala de domínio público, ou seja, não é preciso comprar licenças para usá-las (REIS, R.D, 2017)". (Página 12 destacado em amarelo)

Destaca-se que os direitos autorais do Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication pertencem a IQVIA and Pfizer. Inc. (<http://www.iqvia.com/landing/treatment-satisfaction-questionnaire-for-medication-tsqm>), sendo necessário obter uma licença para uso. A solicitação da referida licença para uso do instrumento junto ao proprietário requer tramitação na UFMS, a qual está sendo providenciada. Necessitamos de aprovação do CEP-UFMS e cadastro de pesquisa no SigProj para continuidade da tramitação (Página 13, destacado em amarelo).

O MSQOL 54 foi solicitado licença de uso juntamente a autora que realizou a validação do instrumento no país (SOARES et al. 2017). (Página 14, destacado em amarelo).

3) Esclarecer acerca da figura da farmacêutica, pesquisadora, em que momento há a retirada do medicamento.

Resposta: A Farmácia Escola Profa. Ana Cervantes Baraza, conforme Acordo de Cooperação no. 21/2018, entre a Secretaria do Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul (SES/MS) e a UFMS realiza as dispensações dos medicamentos. De acordo com os Protocolos Clínico e Diretrizes Terapêuticas e orientação do Estado, os medicamentos do componente especializado são dispensados mensalmente, sendo responsabilidade de cada paciente comparecer para retirada de seu medicamento nas datas estabelecidas. Existe uma equipe de 4 farmacêuticas que fazem dispensação e acompanhamento dos pacientes. Ao comparecer para as retiradas, previamente agendadas, o paciente será convidado a participar do estudo e, em caso de aceite e consentimento, a pesquisadora será responsável pelo atendimento desses pacientes na farmácia.

Ressalta-se que a entrevista será realizada em ambiente reservado e não durante o recebimento do medicamento. Não haverá interferência na retirada do medicamento que será realizado por outras profissionais.

4) Evitar conflito de interesse, conforme a pendência 3), caso a coleta do medicamento seja

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



Continuação do Parecer: 5.250.394

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

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

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

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER PENDENTE, CONSIDERAR:

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

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

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 5.250.394

ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

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

EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO. Informações sobre os relatórios parciais e final podem acessadas em <https://cep.ufms.br/relatorios-parciais-e-final/>

Foram identificadas pendências no protocolo de pesquisa, as quais deverão ser apresentadas através do sistema Plataforma Brasil e a partir de uma carta de resposta ao CEP contendo todas as alterações realizadas.

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



Continuação do Parecer: 5.250.394

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_1835853.pdf	16/11/2021 15:56:15		Aceito
Outros	Carta.pdf	16/11/2021 15:51:34	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Termo_prontuarios.pdf	08/10/2021 15:46:04	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Termo_banco_dados.pdf	08/10/2021 15:44:42	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Anuencia_FE.pdf	08/10/2021 15:43:11	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Anuencia_SES.PDF	08/10/2021 15:41:44	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Anuencia_ambulatorio.pdf	08/10/2021 15:40:22	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Anuencia_prontuarios.pdf	08/10/2021 15:39:03	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Outros	Ficha_dados.pdf	08/10/2021 15:35:29	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/10/2021 15:22:46	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	08/10/2021 15:22:10	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	08/10/2021 15:14:27	Erica Freire de Vasconcelos Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 18 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Juliana Dias Reis Pessalacia
(Coordenador(a))

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

ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO



ORIGINAL ARTICLE



John Cunningham Virus seroconversion during natalizumab treatment

Erica Freire de Vasconcelos-Pereira^{1,2}, Vanessa Marcon de Oliveira¹, Cristiane Munaretto Ferreira^{1,2}, Giovanna Arisa Tano de Paula¹, Maria Tereza Ferreira¹, Pedro Rippel Salgado³, João Américo Domingos^{3,4}, Massaco Satomi¹, Fabiany Monteiro da Silva⁴, Camila Yamanaka Akamine⁴, Vanessa Terezinha Gubert^{1,2}

¹Farmácia Escola Profª Ana Maria Cervantes Baraza, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brazil
²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, UFMS – Campo Grande (MS), Brazil
³Faculdade de Medicina, UFMS – Campo Grande (MS), Brazil
⁴Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, UFMS – Campo Grande (MS), Brazil

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is a progressive disease that is difficult to predict, originating in cases of disability. Natalizumab is a highly effective disease-modifying therapy but is associated with greater John Cunningham virus (JCV) reactivation and consequent increased risk of developing Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). **Objective:** To analyze JCV seroconversion in patients treated with natalizumab. **Methods:** A retrospective study was conducted involving patients diagnosed with multiple sclerosis, between January 2012 and December 2021. To assess seroconversion during treatment with natalizumab, patients were considered seronegative at the beginning of treatment and who had at least one result in the period of medication use. The study was approved by the Human Research Ethics Committee under protocol 3,177,442. **Results:** Sixty-two patients treated with Natalizumab were included, with a seroprevalence of 67.7%. At the start of treatment, 41.9% (26/62) of the patients were negative for anti-JCV, of which 23.1% (6/26) were seroconverted. The mean time to seroconversion was 2.5 years. The baseline index of anti-JCV antibodies was statistically significant with the age of the patients. Among patients with a negative anti-JCV antibody result at baseline, 82.6% (19/23) remained negative throughout monitoring. Treatment was discontinued in 53.2% (33/62) of patients, and 72.7% (24/33) due to anti-JCV positivity with a consumption index >1.5 in 41.9% of cases. **Conclusion:** Knowing how to monitor the anti-JCV antibody index and treatment approaches in our patient cohort may be useful in future clinical decisions in treating MS.

Keywords: Multiple Sclerosis; Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Natalizumab; JC Virus; Seroconversion; therapeutics.

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive disease characterized by acute episodes of demyelination, axonal damage, and progressive neurodegeneration of the central nervous system (CNS), leading to long-term disability¹. Natalizumab (Tysabri®), a humanized anti-alpha 4 integrin monoclonal antibody, acts by preventing the adhesion

How to cite this article: Vasconcelos-Pereira et al. John Cunningham Virus seroconversion during natalizumab treatment. ABCS Health Sci. 2024;49:a024225 <https://doi.org/10.7322/abcshs.2022175.2430>

Received: Dec 26, 2022
 Revised: Sep 27, 2023
 Approved: Oct 31, 2023

Corresponding author: Erica Freire de Vasconcelos-Pereira - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - Avenida Costa e Silva, s/n - Cidade Universitária - CEP: 79070-900 - Campo Grande (MS), Brazil - E-mail: erica.pereira@ufms.br

Declaration of interests: nothing to declare



This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License
 © 2024 The authors

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO

Satisfação do paciente com esclerose múltipla em tratamento com natalizumab

Patient satisfaction with multiple sclerosis under natalizumab treatment

Satisfacción del paciente con esclerosis múltiple bajo tratamiento con natalizumab

DOI: 10.54033/cadpedv22n7-144

Originals received: 4/14/2025
Acceptance for publication: 5/7/2025

Erica Freire de Vasconcelos Pereira

Mestra em Saúde
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Endereço: Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: erica.pereira@ufms.br

Cristiane Munaretto Ferreira

Doutora em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Endereço: Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: cristiane.munaretto@ufms.br

Vanessa Marcon de Oliveira

Doutora em Saúde
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Endereço: Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: vanessa.marcon@ufms.br

Pedro Rippel Salgado

Especialista em Neurologia
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Endereço: Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: dr.pedro.rippel@gmail.com

João Américo Domingos

Doutor em Doenças Infecto-parasitárias
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Endereço: Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: joaoamericodomingos@gmail.com

ANEXO D – CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO

CAPÍTULO 3**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS E O USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA - REVISÃO**

Data de submissão: 05/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Erica Freire de Vasconcelos Pereira
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Cristiane Munaretto Ferreira
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Dario César Brum Arguello
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/7184370034427792>

Vanessa Marcon de Oliveira
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

RESUMO: A esclerose múltipla (EM) é uma doença progressiva e de difícil previsão, resultando em casos de incapacitação e/ou limitação física, psíquica e social. Atualmente, a tendência é tratar precocemente o paciente com terapia de alta eficácia, pois estas são benéficas no controle da atividade da doença e crucial para evitar incapacidade progressiva. O natalizumabe é um dos medicamentos altamente eficaz e é relacionado com benefícios em doença de alta atividade, apesar das observações de segurança. A escolha da terapia modificadora da doença é um desafio na prática clínica, devendo ser mais discutido, devendo avaliar fatores clínicos e radiológicos, bem como índice do JCV para um tratamento individualizado. O objetivo deste estudo é apresentar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e o uso de natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla. Conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos associado as características individuais do paciente é fundamental na decisão do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose múltipla, Natalizumabe, Tratamento;