



Perfil de Segurança da Terapêutica Farmacológica da Esclerose Múltipla

Jürgen Bickmann Branco

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalinho e Professora
Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

Perfil de Segurança da Terapêutica Farmacológica da Esclerose Múltipla

Declaração de autoria do trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Jürgen Bickmann Branco)

©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença crónica, degenerativa, inflamatória e autoimune que afeta o sistema nervoso central e a medula espinhal causando incapacidade física e mental irreversível, principalmente na faixa etária entre os 20 e os 30 anos.

Nestes últimos anos, assistiu-se a uma evolução do arsenal terapêutico desta patologia, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos doentes.

O objetivo principal desta dissertação consiste em caracterizar o perfil de segurança da terapêutica da esclerose múltipla, com base na melhor evidência científica disponível. Pretende-se, também, que esta caracterização sirva de ferramenta, aos vários profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento do doente com esclerose múltipla e, em particular, ao Farmacêutico.

Assim, foram identificados e descritos os seguintes fármacos modificadores de doença, as formulações interferão- β , acetato de glatirâmero, teriflunomida, fumarato de dimetilo, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e mitoxantrona. As formulações interferão β e o acetato de glatirâmero apresentam um perfil de segurança favorável e conhecido quando utilizados a longo termo. Por outro lado, o natalizumab, o fingolimod e alemtuzumab são utilizados quando a terapêutica de primeira linha falha, mas apresentam um perfil de segurança mais desfavorável e menos conhecido, capaz de comprometer, ainda mais, a qualidade de vida do doente. Salienta-se a leucoencefalopatia multifocal progressiva, comorbilidades do foro cardíaco e purpura trombocitopenia idiopática para cada fármaco respetivamente.

A realização desta dissertação permitiu conhecer de forma pormenorizada a terapêutica farmacológica utilizada no tratamento da esclerose múltipla, em especial o seu perfil de segurança e as medidas a adotar para minimização dos riscos. Tal conduziu à construção de diversos quadros-resumo de consulta rápida com a informação considerada mais relevante para cada fármaco, o que pode constituir uma ferramenta de trabalho para farmacêuticos envolvidos no tratamento de doentes com esclerose múltipla.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Terapêutica da esclerose múltipla; Reações adversas; Perfil de segurança; Farmacovigilância

Abstract

Multiple sclerosis is a neurodegenerative, auto-immune and inflammatory chronic disease that affects the central nervous system and spinal cord, causing irreversible physical and mental incapacity, especially among adults between 20 and 30 years old.

There was an evolution in the therapeutic armamentarium used for the control of this disease, which contributed to an improved quality of life of the patients.

This thesis had two main goals, to characterize the multiple sclerosis therapeutic safety profile, based on the best scientific evidence possible and to help all health professionals that are involved with multiple sclerosis patients, mainly pharmacists, by exposing the information available in a single work.

The following disease modifying drugs, and their safety, are identified and described in this work: interferon beta formulations, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, mitoxantrone and cyclophosphamide. The interferon beta formulations and the glatiramer acetate presented a favourable safety profile when used in long term treatments. Natalizumab, fingolimod and alemtuzumab are used when the first line therapy fails, but they present a less favourable safety profile with unknown risks, which may further compromise the patient's quality of life such as progressive multifocal leukoencephalopathy, cardiac comorbidities and purpura idiopathic thrombocytopenia, respectively.

The multiple sclerosis pharmacologic therapeutics, the measures to be taken to minimize risks and several quick reference tables with the information considered most relevant to each drug, are also present in this work, which can therefore be used as a working tool for pharmacists involved in the treatment of multiple sclerosis patients.

Keywords: Multiple sclerosis; Multiple sclerosis therapeutics; Adverse drug reaction; Safety profile; Pharmacovigilance;

Agradecimentos

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho e Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho, por me terem aceite como seu orientando e pela sua dedicação e disponibilidade, pelas sugestões, observações e correções que permitiram a realização desta dissertação.

Índice

Resumo.....	i
Abstract	iii
Agradecimentos	iv
Índice de figuras	viii
Índice de Quadros	ix
Lista de siglas e de acrónimos	x
1. Parâmetros de pesquisa	1
2. Esclerose Múltipla	2
2.1. Objetivo	3
3. Epidemiologia da EM.....	4
3.1. Prevalência	4
3.2. Incidência	5
4. Etiologia da EM.....	6
4.1. Fatores de risco ambientais	6
4.1.1. Infecções	6
4.1.2. Papel da Vitamina D	6
4.2. Fatores Genéticos.....	7
5. Patogénese da EM.....	9
5.1. Mecanismo mediado pelo sistema imunitário.....	9
5.1.1. Papel das células CD4	10
5.1.2. Papel das células CD8	11
5.1.3. Papel das células B	11
5.1.4. Mecanismo mediado pelo stress oxidativo.....	11
6. Formas clínicas da Esclerose Múltipla.....	13
6.1. Síndrome clínica isolado (CIS)	13
6.2. Esclerose Múltipla Surto-Remissão.....	13
6.3. Esclerose Múltipla primária-progressiva.....	13
6.4. Esclerose Múltipla secundária-progressiva.....	14
7. Diagnóstico.....	15
7.1.1. Sinais e Sintomas.....	15
8. Tratamento.....	17
8.1. Norma Portuguesa para a terapêutica modificadora da doença para a esclerose múltipla	18
9. Terapêutica de primeira linha	21
9.1. Interferão- β	21

9.1.1. Mecanismo de ação	21
9.2. Acetato de glatirâmero	22
9.2.1. Mecanismo de ação	22
9.3. Teriflunamida	23
9.3.1. Mecanismo de ação	24
9.4. Fumarato de Dimetilo	24
9.4.1. Mecanismo de ação	25
9.5. Alemtuzumab	25
9.5.1. Mecanismo de ação	26
10. Terapêutica de segunda linha	27
10.1. Natalizumab	27
10.1.1. Mecanismo de ação	27
10.2. Fingolimod.....	28
10.2.1. Mecanismo de ação	28
10.3. Mitoxantrona	29
10.3.1. Mecanismo de ação	29
10.4. Ciclofosfamida	29
10.4.1. Mecanismo de ação	30
11. Farmacovigilância.....	31
11.1.1. Plano de gestão de risco	32
11.1.2. Estatuto de medicamento sujeito a monitorização adicional.....	34
11.2. Sistema Português de Farmacovigilância.....	35
12. Segurança da terapêutica da esclerose Múltipla	38
12.1. Formulações IFN-β	38
12.1.1. Efeitos adversos	38
12.1.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	38
12.1.3. Plano de gestão do risco	40
12.2. Acetato de glatirâmero	42
12.2.1. Efeitos adversos	42
12.2.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	42
12.2.3. Plano de gestão do risco	43
12.3. Teriflunamida	43
12.3.1. Efeitos adversos	43
12.3.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	44
12.3.3. Plano de gestão do risco	44
12.4. Fumarato de dimetilo.....	46

12.4.1. Efeitos adversos	46
12.4.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	46
12.4.3. Plano de gestão do risco	47
12.5. Alemtuzumab	48
12.5.1. Efeitos Adversos	48
12.5.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	48
12.5.3. Plano de gestão do risco	49
12.6. Natalizumab	51
12.6.1. Efeitos adversos	51
12.6.2. Notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas.....	51
12.6.3. Plano de gestão do risco	52
12.7. Fingolimod.....	53
12.7.1. Efeitos adversos	53
12.7.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	54
12.7.3. Plano de gestão do risco	54
12.8. Mitoxantrona	56
12.8.1. Efeitos adversos	56
12.8.2. Notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas.....	57
12.8.3. Plano de gestão do risco	57
12.9. Ciclofosfamida	58
12.9.1. Reações adversas	58
12.9.2. Notificações de suspeita de reações adversas.....	58
12.9.3. Plano de gestão do risco	58
12.10. Notificações em Portugal	59
13. Considerações finais.....	64
14. Referências bibliográficas	65

Índice de figuras

Figura 1-Placas escleróticas localizadas ao longo da medula espinhal.....	2
Figura 2-Taxas de prevalência da EM na Europa	4
Figura 3-Prevalência e migração da EM.....	7
Figura 4-Cascata inflamatória da EM	12
Figura 5-Formas clínicas da EM.....	14

Índice de Quadros

Quadro 1- Sinais e sintomas da EM por área afetada.....	16
Quadro 2-Recomendação terapêutica de primeira linha na idade adulta para as várias formas clínicas da EM	19
Quadro 3-Recomendação terapêutica de segunda linha ou para escalonamento terapêutico na idade adulta para a forma clínica surto-remissão e secundária-progressiva.	19
Quadro 4-Recomendação terapêutica de primeira linha na idade pediátrica e em caso de surto remissão grave e rápida evolução.....	20
Quadro 5- Terminologia e definição dos riscos relevantes para o PGR	33
Quadro 6- Caracterização das RAMs de acordo com frequência	37
Quadro 7- Número de notificações registadas por SOC e DMDs a nível mundial	39
Quadro 8- Resumo das questões de segurança das formulações IFN- β	40
Quadro 9- Quadro resumo do número de notificações registadas por SOC e por DMD a nível mundial.	41
Quadro 10- Resumo das questões de segurança do COPAXONE	43
Quadro 11- Plano sumário das medidas de minimização do risco do AUBAGIO (teriflunamida)	45
Quadro 12- Plano sumário das medidas de minimização do risco do TECFIDERA (Fumarato de dimetilo)	47
Quadro 13- Plano sumário das medidas de minimização do risco do LEMTRADA (Alemtuzumab)	49
Quadro 14- Resumo das questões de segurança do LEMTRADA.....	50
Quadro 15- Plano sumário das medidas de minimização dos riscos do TYSABRI (Natalizumab)	52
Quadro 16- Resumo das questões de segurança do TYSABRI (Natalizumab).....	53
Quadro 17- Plano sumário das medidas de minimização dos riscos do GILENYA (Fingolimod). 55	
Quadro 18- Resumo das questões de segurança do GILENYA (Fingolimod).....	56
Quadro 19- Resumo das questões de segurança da Ciclofosfamida	59
Quadro 20- Quadro resumo do número de notificações registadas por DMD em Portugal.....	60
Quadro 21- Quadro resumo dos efeitos adversos característicos do perfil de segurança e as respetivas medidas de minimização dos riscos dos DMDs de primeira linha.....	61
Quadro 22- Quadro resumo dos efeitos adversos característicos do perfil de segurança e as respetivas medidas de minimização do risco dos DMDs de segunda linha.....	62

Lista de siglas e de acrónimos

AIM	Autorizações de Introdução no Mercado
ATC	<i>Anatomic Therapeutic Chemical</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
CIS	Síndrome Clínica Isolado
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
DGS	Direção Geral de Saúde
DHODH	Diidroorotato Desidrogenase
DMD	<i>Disease Modifying Drug</i>
DMF	Fumarato de Dimetilo
EDSS	<i>Expanded Disability Status Score</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EM-PP	Esclerose Múltipla Primária-Progressiva
EM-SP	Esclerose Múltipla Secundária-Progressiva
EM-SR	Esclerose Múltipla Surto-Remissão
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GA	Acetato de Glatirâmero
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
ICH	<i>The International Council for Harmonisation</i>
IFN-B	Interferão-B
IFN-B-1A/1B	Interferão-B-1a/1b
IFN-Γ	Interferão-γ
IGG	Imunoglobulinas G
IM	Intramuscular
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IRM	Imagiologia por Ressonância Magnética
JCV	<i>John Cunningham Virus</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
LMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
MEDRA	<i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MHC II	Complexo de Histocompatibilidade Maior II
NF-KB	Fator Nuclear Kappa B
NRF2	Eritroide-Derivado 2-Tipo 2
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGR	Plano de Gestão de Risco
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PT	<i>Preferred term</i>
PTI	Púrpura Trombocitopenia Idiopática
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
SC	Subcutânea
SNC	Sistema Nervoso Central

SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC	<i>System Organ Class</i>
SP1	Esfingosina-1-Fosfato
TH	Linfócitos T Auxiliares
TH1/2/17	Linfócitos T Auxiliares Tipo 1/2/17
TNF-A	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TREG	Linfócitos T Reguladores
UE	União Europeia
VCAM-1	Molécula Vascular de Adesão Celular 1
VEB	Vírus Epstein-Barr
VLA-4	Antigénio Muito Tardio

1. Parâmetros de pesquisa

Para a realização deste trabalho, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dados científicas como o *PUBMED*, *PUBMED Central* (PMC) e *ScienceDirect*, tendo sido consultados artigos originais e de revisão. Utilizou-se, sempre que possível, as fontes que possuíam informação mais atualizada e recente sobre o tema em questão. Foram consultados os websites de várias instituições de saúde, entre elas, a *European Medicines Agency* (EMA, atual EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), Organização Mundial de Saúde (OMS), Direção Geral de Saúde (DGS), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos, I.P. (INFARMED) e foram também utilizados os motores de busca google e googlescholar. Foram também consultadas, as bases de dados sobre a segurança de medicamentos como, a Eudravigilance operada pela EMA e a VigiAccess operada pela OMS.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave em inglês: multiple sclerosis, multiple sclerosis therapeutics, adverse drug reaction, safety profile e pharmacovigilance. Em Português as palavras foram: esclerose múltipla, terapêutica da esclerose múltipla, reações adversas, perfil de segurança e farmacovigilância.

2. Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla define-se como uma doença crónica, inflamatória e desmielinizante que afeta o sistema nervoso central (SNC). É a doença neurológica incapacitante mais comum entre jovens adultos e adultos entre os 20 e 40 anos de idade, sendo o género feminino mais propenso (quase duas vezes mais) a desenvolver a doença do que o género masculino ¹.

O conceito de esclerose múltipla (EM) foi descrito pela primeira vez em 1868, por Jean Marie Charcot, com o nome de “*La sclérose en plaques*”. Considerado o fundador da neurologia moderna, foi o primeiro médico a diagnosticar a EM num doente vivo através da identificação dos sintomas de nistagmos, tremor de intenção e alteração de discurso (mais lento e arrastado) – a chamada Tríade de Charcot ².

A Figura 1 ilustra as placas escleróticas localizadas ao longo da medula espinhal.

O primeiro caso de EM a ser documentado foi o caso de Augustus d'Este. Augustus começou por sentir o primeiro sintoma aos 28 anos de idade, sendo a neurite ótica descrita no seu diário. Mais tarde, surgiram outros sintomas derivados do sistema nervoso, envolvendo a função motora e sensibilidade, tendo falecido, em 1848, com 54 anos ³.

No início do século XX, eram poucos os casos de EM notificados, contudo, esta patologia passou a ser uma das causas mais comuns de admissão na unidade de neurologia e, hoje, por todo mundo, o número de indivíduos portadores desta patologia chega aos 2,3 milhões ^{4,5}.

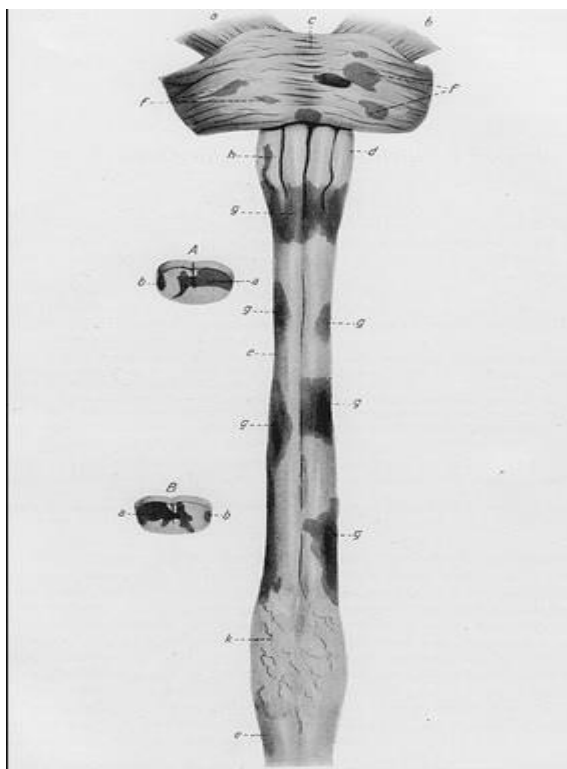


Figura 1-Placas escleróticas localizadas ao longo da medula espinhal ³.

Embora a etiologia e patogénese da EM seja ainda desconhecida, crê-se que a doença possua uma base imunológica e ocorra em indivíduos geneticamente suscetíveis¹.

A esclerose múltipla é caracterizada pelas múltiplas áreas de inflamação e desmielinização, pela entrada das células-T no sistema nervoso central, iniciando uma resposta imunitária que resulta na perda localizada de mielina, oligodendrócitos e axónios. As lesões resultantes, designadas por placas, acumulam-se ao longo do tempo, comprometendo ou diminuindo a transmissão de impulsos elétricos ao longo do axónio. O curso clínico da EM pode ser extremamente variável, podendo evoluir de uma condição benigna para uma doença de rápida evolução e incapacitante, sendo necessário um ajuste profundo no modo de vida do indivíduo^{1,6}.

Objetivo

O objetivo principal desta dissertação foi caracterizar o perfil de segurança dos medicamentos utilizados no tratamento da EM, com base na melhor evidência científica disponível. Pretendeu-se também que esta caracterização servisse de ferramenta para os vários profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento do doente com EM e, em particular, para o Farmacêutico.

3. Epidemiologia da EM

Prevalência

Como mencionado anteriormente, as taxas de prevalência da EM variam bastante por todo o mundo e, de acordo com o estudo epidemiológico realizado pela *Multiple Sclerosis International Federation*, foi observado um crescimento significativo, o número estimado de pessoas com EM, em 2008, era de 2,1 milhões e em 2013 aumentou para 2,3 milhões ⁵.

A prevalência de EM é mais alta na América do Norte (140/100 000 habitantes) e na Europa (108/100 000 habitantes) e mais baixa na Ásia oriental e na África subsariana (2,2/100 000 habitantes) e (2,1/100 000 habitantes) ⁷.

Estima-se que, em Portugal, a taxa de prevalência seja de aproximadamente 47 casos por 100 000 habitantes (Figura 2) ⁷.

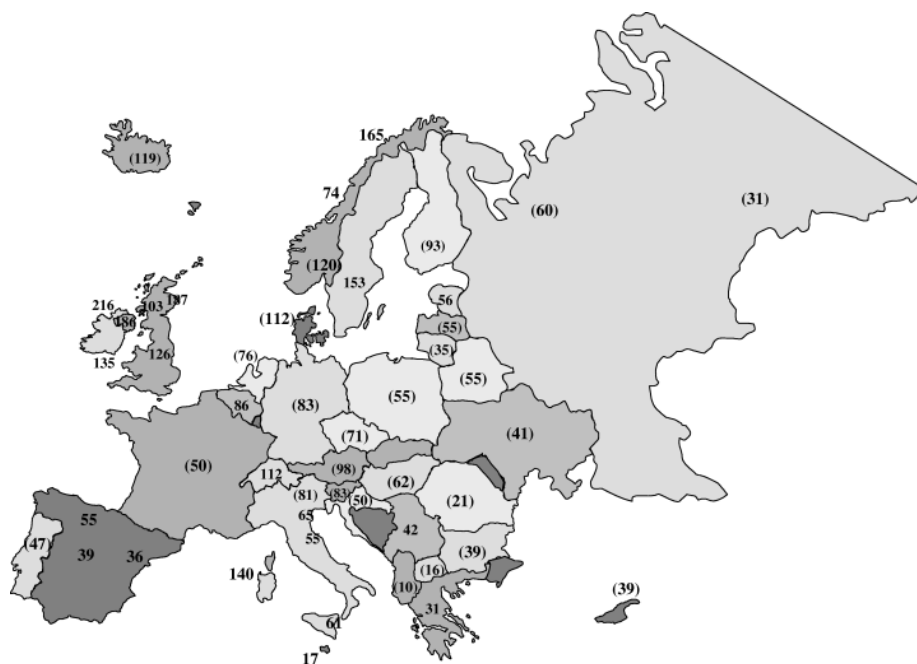


Figura 2-Taxas de prevalência da EM na Europa ⁷.

3.2 Incidência

O número de novos casos por 100 000 habitantes por ano pode indicar o risco de doença na população e significar que a frequência da doença está a aumentar. Enquanto a taxa média de incidência mundial de EM é de 2,5, com alguns países a exceder mais de 10 novos casos, na Europa a taxa média de incidência estimada é de quatro novos casos anuais por 100 000 habitantes ^{7,8}.

4. Etiologia da EM

A EM tem sido intensamente estudada, sendo considerada uma patologia complexa de etiologia multifatorial, onde existem vários fatores de risco potenciais como infeções, imunizações, stress físico e emocional, clima, alimentação e exposição ocupacional, sendo consensual que existe uma forte relação entre os fatores genéticos e ambientais na causa desta patologia ⁹.

Fatores de risco ambientais

4.1.1. Infeções

Um dos principais fatores de risco ambientais para EM é a infeção pelo vírus *EpsteinBarr* (VEB). O VEB pertence à família do vírus do herpes, que infeta quase todos os seres humanos na fase adulta, e que persiste nas células B em estado latente. O facto de o ser humano ser o seu hospedeiro exclusivo pode explicar o motivo da EM ser uma patologia única no ser humano. A infeção tardia pelo VEB e a mononucleose infecciosa estão fortemente associados à EM ¹⁰.

Análises serológicas e outros estudos laboratoriais sugerem que condições específicas, como o défice de vitamina D e o tabagismo, contribuem para a reativação do vírus e que o controlo inadequado deste na infeção primária ou na fase posterior, pode levar a uma infeção ativa e persistente nas células B presentes no SNC ¹⁰.

4.1.2. Papel da Vitamina D

A vitamina D é produzida, principalmente, pela ação dos raios ultravioleta na pele. Para além da sua ação no metabolismo ósseo, possui também um papel importante na ação imunomoduladora, sendo, por isso, associada a algumas patologias inflamatórias como, por exemplo, a EM. Exerce um efeito direto na proliferação de linfócitos T contra os péptidos de mielina, na produção de citocinas e no desenvolvimento dos ciclos celulares. Foi, ainda, descrito um efeito da vitamina D sobre

células dendríticas. Vários estudos com doentes portadores de EM, demonstraram uma associação entre os baixos níveis de metabolitos de vitamina D e o risco aumentado de sofrer episódios e uma maior incapacidade ^{11,12}.

A distribuição global da EM pode mudar, alterando a sua prevalência, devido à migração humana, beneficiando as pessoas que migram de uma região de alta latitude, com maior prevalência, para uma região de baixa latitude, com mais sol e baixa prevalência (Figura 3). Está, igualmente, descrito que a prevalência da EM numa região está inversamente correlacionada com o nível de radiação solar dessa mesma região ¹¹.

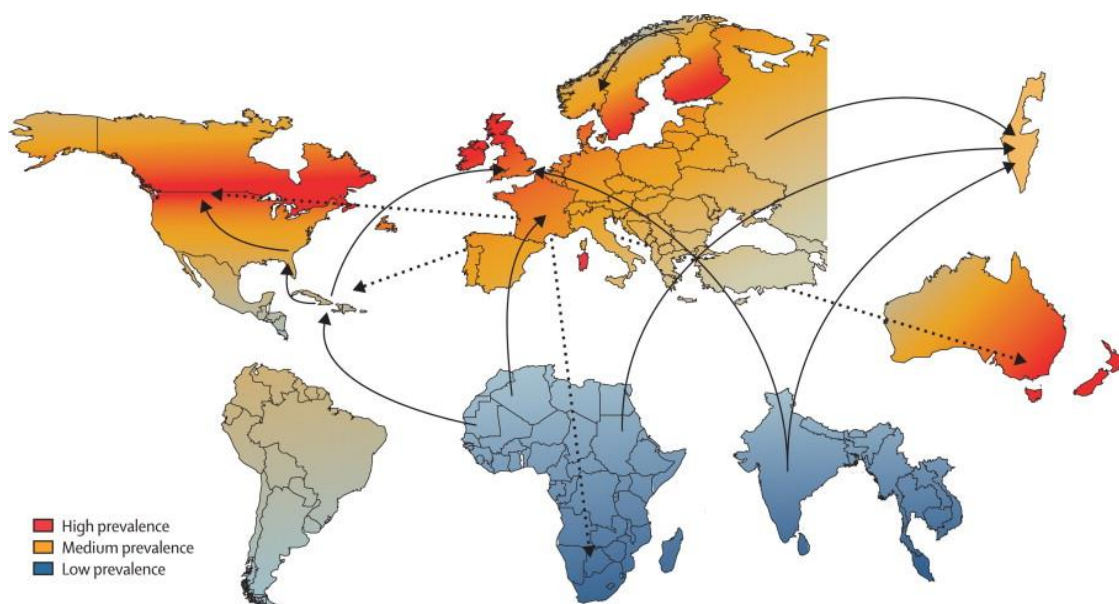


Figura 3-Prevalência e migração da EM

Estão representadas as zonas de maior (vermelho), média (laranja) e baixa (azul) prevalência de EM. As setas a cheio indicam a migração de pessoas de áreas de baixo risco para de maior risco de EM. As setas a tracejado indicam as principais rotas migração para áreas de maior risco de EM ⁴.

Fatores Genéticos

Por último, a genética constitui um fator de risco importante na EM existindo uma taxa de recorrência familiar de 20%, com o risco a diminuir geralmente com o afastamento do grau de parentesco ¹³.

Foram descobertos, no *locus* genético, mais de 100 genes que podem influenciar o risco de uma pessoa desenvolver a EM. Todavia, o fator genético que está mais fortemente associado ao desenvolvimento da EM é o polimorfismo localizado nos alelos

da região da classe II do antígeno leucocitário (HLA), em específico nos alelos HLA-DRB1, em particular, o haplótipo HLA-DRB*1501. Este haplótipo codifica um componente de superfície celular do complexo de histocompatibilidade II, necessário para a apresentação do antígeno, estando devido a este facto implicado no processo inflamatório contra a mielina e mediado pelo comportamento anormal das células T ¹⁴.

5. Patogénese da EM

Os mecanismos que atuam na patogénese da EM ainda não estão totalmente conhecidos. Contudo, a principal característica desta patologia desmielinizante é a formação de placas escleróticas, que representam a fase final de um processo que envolve a inflamação, desmielinização e remielinização, redução de oligodendrócitos e astrocitose e degeneração neuronal e axonal. As lesões da EM estão geralmente disseminadas pelo SNC, preferencialmente nas zonas dos nervos óticos, cérebro, medula espinhal, tronco encefálico, cerebelo e na substância branca periventricular ^{13,15}.

Os oligodendrócitos são células que sintetizam, mantêm a bainha de mielina no neurónio e transferem os sinais neuronais. Cada uma destas células está em contacto com 20-40 outros nervos axonais justapostos no SNC que são alvo na imunopatogénese da EM. A destruição da bainha de mielina impede a transferência dos impulsos elétricos; a reparação, o processo pelo qual acontece a remielinização só ocorre na primeira fase da doença, uma vez que nas fases avançadas já não é possível reparar a bainha de mielina. Neste estágio mais avançado, existe um aumento de lesões no SNC, chegando a cobrir todo o axónio do neurónio, lesões estas que são a causa dos sintomas da EM. O aumento das lesões provoca um aumento de astrócitos, células responsáveis pela manutenção celular da barreira hematoencefálica (BHE), troca de nutrientes no tecido nervoso, suporte e equilíbrio iónico e desempenham um papel importante no processo de reparação cerebral e da medula espinhal ^{13,16}.

Mecanismo mediado pelo sistema imunitário

A hipótese da EM ser uma patologia autoimune surge principalmente das similaridades observadas entre esta e a encefalomielite autoimune nos animais. Por conseguinte, pensa-se que o início desta patologia ocorre quando as células T autorreativas migram através da BHE, conquanto não se saiba ainda o que despoleta a ativação destas células na periferia e a sua migração para o SNC ¹⁷.

Sabe-se que a migração é mediada por moléculas de adesão como o antigénio muito tardio (VLA-4), expressa na superfície dos linfócitos ativados, que interage com as

moléculas de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), expressas nas células endoteliais pelas quemoquinas e metaloproteinases ¹⁷.

A mudança de estado dos linfócitos, de vigilância fisiológica para um estado patológico, advém do efeito anormal da regulação das células autorreativas, o que leva a uma resposta imunitária no cérebro. Nos doentes com EM, os linfócitos reguladores falham no seu papel de supressão das células efetoras. A falha destes mecanismos reguladores no cérebro é uma provável explicação para os locais de inflamação, denominados por infiltrados perivasculares celulares CD8+, que formam e agrupam as placas à volta dos ventrículos laterais e do corpo caloso, no córtex e na substância branca subcortical, nos nervos óticos e tronco cerebral e ao longo da medula espinhal ¹³.

5.1.1. Papel das células CD4

Após a exposição a um antígeno, estas células diferenciam-se em vários subtipos de células Th (linfócitos T auxiliares, do inglês *T helper*), cada uma com a sua função, ajudando também na diferenciação das células B. Os linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1) produzem o interferão γ (IFN γ) que estimulam os macrófagos, enquanto os linfócitos T auxiliares tipo 2 (Th2) produzem citoquinas anti-inflamatórias. O desequilíbrio entre estes dois subtipos tem sido considerado uma das causas da EM, com um excesso de Th1 a potenciar o processo inflamatório. A diferenciação no subtipo de linfócitos T auxiliares tipo (Th17) é estimulada pela produção de IL-23, pelos macrófagos e células dendríticas, e este subtipo por sua vez produz as citoquinas pró-inflamatórias IL-17a e IL-17F. Similarmente, o rácio entre as Th17 e Th1 é considerado um fator importante na patogénese da EM, com rácios elevados a estarem ligados a uma maior infiltração de células T e inflamação no parênquima cerebral. Isto pode ser explicado pelos clones das Th17 ativadas possuírem mais fatores de ativação para apresentação do antígeno e uma maior habilidade para atravessar a barreira hematoencefálica do que as Th1. Por fim, também as Treg, um subgrupo das células T, possuem um papel importante na EM, devido à incapacidade destas células suprimirem as células ativadas pela mielina em pessoas afetadas por esta condição ¹⁷.

5.1.2. Papel das células CD8

As células T CD8+ têm também um papel importante na imunopatogénese da EM. São proeminentes nos infiltrados inflamatórios nas lesões do SNC. Podem expandir-se e persistir no líquido cefalorraquidiano (LCR) durante muitos anos. Podem promover o aumento de permeabilidade vascular no SNC. Existe a indicação que as células T CD8+ podem atacar diretamente os neurónios e podem ter um papel de células efetoras na EM. A degeneração axonal pode estar correlacionada com o número de linfócitos T CD8+ infiltrados nas lesões ¹⁷.

5.1.3. Papel das células B

As células B também estão envolvidas na patogénese da EM. A descoberta imunológica mais consistente nos doentes com EM, é a presença de bandas oligoclonais no LCR. Estas bandas surgem de uma produção intratecal persistente de imunoglobulinas G (IgG) e estão presentes em mais de 95% dos doentes com EM. Adicionalmente, células B clonadas, também presentes no parênquima cerebral são responsáveis pela produção de bandas oligoclonais. Contudo o processo que leva a que anticorpos intratecais reajam contra os antígenos da mielina permanece ainda desconhecido. É, no entanto, claro que a presença de bandas oligoclonais é um indicador de uma ativação anormal das células B no SNC dos doentes com EM, e que estas desempenham um papel importante no desenvolvimento da patologia ¹⁶.

5.1.4. Mecanismo mediado pelo stress oxidativo

Tem sido atribuída cada vez mais importância ao papel do stress oxidativo no desenvolvimento da EM. Está documentado que a disfunção das mitocôndrias tem um papel crucial no desenvolvimento da EM. O stress oxidativo é um dos fatores que causa o mau funcionamento das mitocôndrias e é provocado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) e os mecanismos celulares que a controlam. Os macrófagos e a microglia ativados podem,

também, produzir ROS e estes podem ativar fatores reguladores que levam a uma pró-inflamação, gerando um *loop* contínuo ¹⁸.

A *Figura 4* representa o esquema sumário da cascata inflamatória da EM.

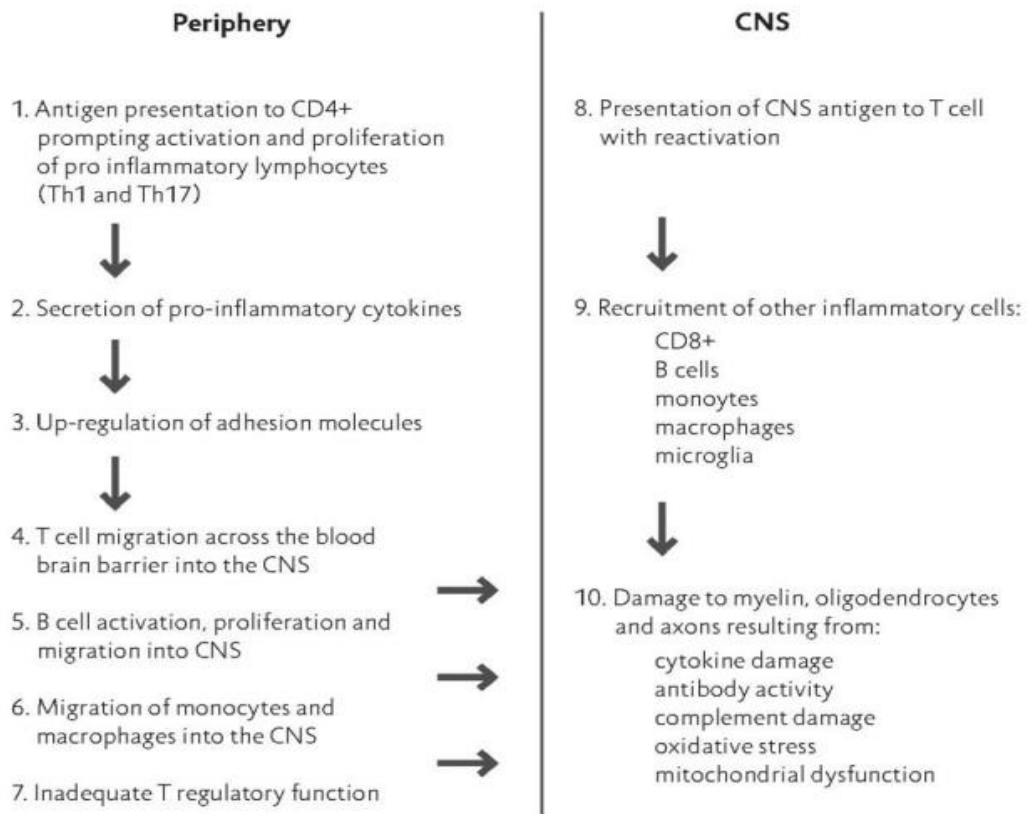


Figura 4-Cascata inflamatória da EM ¹⁹.

6. Formas clínicas da Esclerose Múltipla

A EM, estava inicialmente categorizada em três subtipos principais: surto-remissão (SR), primária-progressiva (PP) e secundária-progressiva (SP) Atualmente, e de acordo com a última revisão, foi aceita uma nova forma clínica, ou seja, a síndrome clínica isolado (CIS) (*Figura 5*)^{20,21}.

Síndrome clínica isolado (CIS)

Descreve o primeiro episódio clínico em que o doente apresenta sinais e sintomas que sugerem uma inflamação desmielinizante no SNC. Aplica-se, geralmente, à população jovem-adulta que manifesta um episódio agudo ou subagudo, que chega ao seu pico máximo rapidamente, dentro de 2 a 3 semanas. Para que seja considerado CIS, o episódio deverá ter a duração mínima de 24 h, ocorrer na ausência de febre ou infecção e sem manifestações clínicas de encefalopatia. Os doentes que manifestem CIS têm uma alta probabilidade de se desenvolver na forma EM-SR^{22,23}.

Esclerose Múltipla Surto-Remissão

Abrange a grande maioria dos doentes com EM. São observados episódios bem definidos, com recuperação variável, podendo ser completa ou incompleta. Doentes, com episódios frequentes no início da doença, experienciam um curso de doença denominado de maligno, sendo considerado EM-SR de desenvolvimento rápido ou de rápida evolução. Com o tempo, a frequência dos episódios decresce até pararem^{22,24}.

Esclerose Múltipla primária-progressiva

Pode ser descrita como o aumento da progressão insidiosa e lenta da incapacidade neurológica ao longo do tempo e, usualmente, sem manifestação de

episódios. Geralmente, abrange cerca de 10 a 15% dos doentes com EM e é mais comum em adultos perto dos 40 anos de idade ²⁵.

Esclerose Múltipla secundária-progressiva

Surge da EM-SR, com a deterioração gradual, numa grande proporção dos doentes, e na ausência clara de episódios. Aproximadamente 50% dos doentes, depois de 10 anos após o início da doença, já não têm capacidade para trabalhar, 30% ficam limitados à cadeira de rodas e, aproximadamente, 5% experienciam um curso da doença benigno, com episódios de pouca frequência e com incapacidade muito limitada ²⁴.

A escala *Expanded Disability Status Score* (EDSS) é o método mais usado para medir o comprometimento neurológico na esclerose múltipla. A maioria dos doentes, com o valor abaixo de 3.5 na escala de EDSS, possui a forma de EM-RR, que geralmente não estão incapacitados. Por outro lado, doentes, com o valor acima de 5.5, são portadores de EM-SP ou EM-PP, sendo que estes já possuem um comprometimento da marcha e incapacidade ocupacional ⁶.

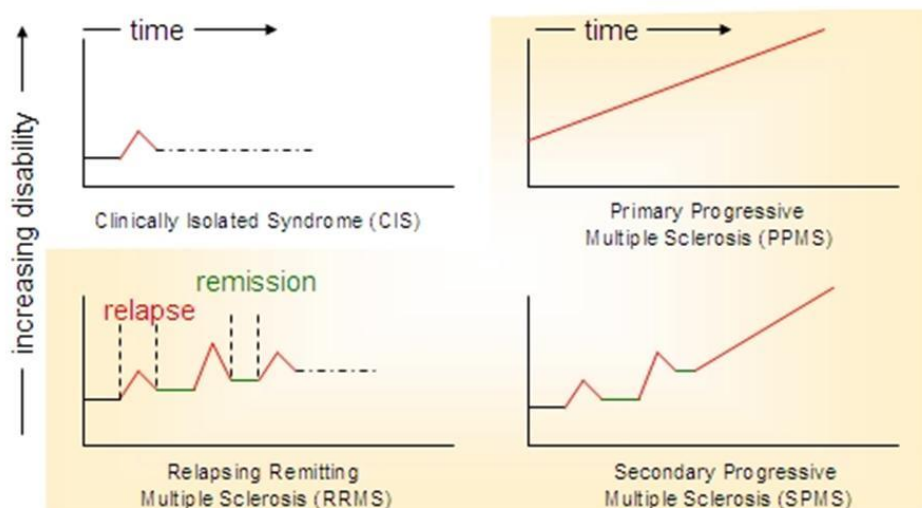


Figura 5-Formas clínicas da EM ²⁶

7. Diagnóstico

Os primeiros critérios de diagnóstico surgiram, como já previamente referido, em 1868, com a tríade de Charcot's. Ao longo do tempo, novos critérios para o diagnóstico da EM foram criados e alterados. Atualmente, o diagnóstico da EM tem como base a revisão dos critérios de McDonald, que estão apresentados em anexo, que sofreram já duas revisões, sendo a mais recente de 2010 ²⁰.

O diagnóstico requer a demonstração da disseminação no tempo e no espaço das lesões e a exclusão de outras condições que mimetizam a EM, como o lúpus eritematoso ou a síndrome antifosfolípídica, neuromielite ótica, encefalomielite e neurosarcoïdose, através de análises clínicas e laboratoriais. A imagiologia, por ressonância magnética (IRM), pode suportar e substituir as análises clínicas para o diagnóstico da EM, permitindo um diagnóstico mais eficaz e, por conseguinte, proporcionando o início rápido do tratamento ^{24,27}.

7.1.1. Sinais e Sintomas

Os sintomas da EM podem ser identificados como primários, secundários ou terciários e estes, por sua vez, podem ser categorizados como agudos, subagudos ou crônicos. Os primários, como a fadiga, perda ou alteração de visão, são aqueles que estão relacionados com a degeneração axonal. Os secundários, como, por exemplo, infecções do trato urinário, causadas pela retenção urinária, são resultantes dos sintomas primários. Por fim, os sintomas terciários, como a depressão e o isolamento social, são o resultado das consequências sociais e psicológicas da EM.

No Quadro 1 estão representados os sinais e sintomas da EM por área afetada.

Quadro 1- Sinais e sintomas da EM por área afetada ²⁸.

Área afetada	Sintomas	Sinais
Cérebro	<ul style="list-style-type: none"> • Comprometimento cognitivo • Hemisensorial e motor • Depressão 	Défice de atenção, raciocínio; controle cognitivo (Inicial/cedo); Demência (mais tarde); Sinais da parte motora superior.
Nervo ótico	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de visão dolorosa unilateral; 	Escotoma, redução da acuidade visual, alteração da visão de cores e defeito pupilar aferente.
Cerebelo e vias cerebelares	<ul style="list-style-type: none"> • Tremor; • Descoordenação e falta de equilíbrio. 	Tremor postural e cinético; disartria.
Tronco encefálico	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopia; • Vertigem; • Comprometimento da deglutição; • Comprometimento da fala e da parte emocional; • Sintomas paroxísticos. 	Nistagmos; Disartria; Paralisia pseudobulbar.
Medula espinhal	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidade. 	Sinais da parte motora superior.

8. Tratamento

O tratamento da EM foca-se em dois princípios: a terapêutica modificadora da doença e o tratamento dos sintomas. O objetivo do tratamento da EM é minimizar o risco de ocorrência de episódios e a progressão da incapacidade, não obstante a importância do tratamento dos sintomas que possibilitam ao doente uma melhor qualidade de vida ²⁸.

Antes de 1993, o tratamento da EM possuía opções limitadas na redução de episódios e hospitalizações. A principal terapia consistia no tratamento de manifestações agudas com corticoides e não existia nenhuma terapia que alterasse o curso da doença. Neste mesmo ano, surgiu o primeiro fármaco modificador da doença (DMD, do inglês *Disease Modifying Drug*), o interferão- β (IFN- β), com a aprovação da FDA e da EMA, para o tratamento da EM-SR. Subsequentemente, outros DMDs, como novas formulações IFN- β , acetato de glatirâmero (GA), mitoxantrona, natalizumab (NAT), fingolimod, teriflunomida e fumarato de dimetilo (DMF), foram aprovados ^{29,30}.

Desta forma, o tratamento consiste na administração de agentes imunomoduladores de forma a reduzir o risco de episódios. Em casos agudos, são utilizados os corticosteroides, importantes na redução da duração dos episódios, enquanto os DMDs são utilizados no tratamento crónico e são essenciais na supressão da resposta inflamatória que causam a formação de lesões impedindo, deste modo, a progressão da doença. Assim, o uso de DMDs de primeira linha é geralmente empregado na EM-SR e em doentes que manifestem um grau de doença ligeiro a moderado, ao passo que os doentes que manifestam formas mais agressivas da doença iniciam a terapêutica de segunda linha. É de salientar, ainda, que nos casos em que os doentes não conseguem tolerar os efeitos adversos, ou nos doentes previamente tratados com a terapêutica de primeira linha que não obtiveram uma resposta eficaz, passa-se à terapêutica de segunda linha ^{28,31,32}.

Em Portugal, as recomendações para a terapêutica da EM são semelhantes às usadas a nível internacional, à exceção do OCREVUS (ocrelizumab), que foi aprovada pela FDA e pela EMA, em 2017, mas não é ainda comercializado em Portugal. Este fármaco está indicado para o tratamento das formas clínicas EM-SR e EM-PP, e encontra-se sujeito a uma monitorização adicional de segurança ^{33,34}.

A cladribina, agente citóxico, usada no tratamento da forma clínica EM-SR de rápida evolução e também não se encontra contemplada na norma portuguesa. A cladribina existe sob as seguintes apresentações o LESTATIN, aprovado pelo INFARMED em 2018 e o LITAK aprovado pela EMA em 2004, ambas formulações injetáveis. Recentemente, foi aprovado o MAVENCLAD de toma oral, pela EMA e INFARMED em 2017 e 2018 respetivamente. Todas as apresentações encontram-se comercializadas em Portugal, com exceção do LITAK ³⁵⁻³⁸.

Norma Portuguesa para a terapêutica modificadora da doença para a esclerose múltipla

Assim, de acordo com a última atualização da Direção-Geral da Saúde, é boa prática a prescrição dos seguintes DMDs, o IFN- β , o GA, a teriflunomida, o DMF, o NAT, o fingolimod, o alemtuzumab, a mitoxantrona e a ciclofosfamida ³².

Na idade adulta, a terapêutica modificadora da EM de primeira linha, ou em doentes não tratados previamente, deve ser iniciada com base na situação clínica, na avaliação benefício-risco do contexto individual de cada doente e de acordo com o subtipo de EM (Quadro 2).

Apesar da Norma Portuguesa usar o termo clínico de EM progressiva-recidivante, este encontra-se desatualizado. De acordo com *National Multiple Sclerosis Society*, o termo é considerado vago, sendo recomendado substituir por um termo mais específico como EM primária-progressiva. É de referir, também, que, de acordo com várias literaturas científicas, o alemtuzumab pode ser considerado um DMD de primeira linha ou de segunda linha ³⁹.

Quadro 2-Recomendação terapêutica de primeira linha na idade adulta para as várias formas clínicas da EM ³².

Síndrome clínica isolada	Surto-remissão	Surto-remissão grave de rápida evolução*	Progressiva- recidivante	Secundária progressiva (acompanhada de surtos)
Formulações de IFN-β	Formulações de IFN-β	Natalizumab	Mitoxantrona	Formulações de interferão-β
Acetato de glatirâmero	Acetato de glatirâmero	Fingolimod		Mitoxantrona
Teriflunamida	Teriflunamida	Alemtuzumab		
	Fumarato de dimetilo			
	Alemtuzumab			

*(≥2 episódios no ano anterior e pelo menos uma lesão na IRM ou aumento da lesão na T2)

Na idade adulta, a terapêutica modificadora da EM de segunda linha, ou para escalonamento terapêutico, deve ser iniciada com base na situação clínica, na avaliação benefício-risco do contexto individual de cada doente e de acordo com o subtipo de EM (Quadro 3).

Quadro 3-Recomendação terapêutica de segunda linha ou para escalonamento terapêutico na idade adulta para a forma clínica surto-remissão e secundária-progressiva ³².

Surto-remissão com forma grave e rápida evolução, e, resposta insuficiente a pelo menos a um fármaco de primeira linha	Secundária-progressiva com ocorrência de episódios
Natalizumab	
Fingolimod	Mitoxantrona
Alemtuzumab	

Na idade pediátrica, a terapêutica modificadora da EM deve ser iniciada com base na situação clínica, na avaliação benefício-risco. Terapêutica de primeira linha semelhante a utilizada nos adultos (Quadro 4) ³².

Deve ser utilizada a terapêutica de segunda linha caso ocorra uma resposta ineficaz dos fármacos de primeira linha ou surto-remissão de forma severa e rápida evolução.

Quadro 4-Recomendação terapêutica de primeira linha na idade pediátrica e em caso de surto remissão grave e rápida evolução ³².

Terapêutica de primeira linha	Terapêutica de segunda linha
Síndrome clínica isolada e surto-remissão	Surto-remissão com forma grave e rápida evolução, e, resposta insuficiente à terapêutica de primeira linha
Formulações de interferão- β	Ciclofosfamida
Acetato de glatirâmero	Natalizumab

Para melhor abordar o perfil de segurança destes fármacos importa conhecer as suas características e mecanismos de ação, uma vez que tal pode explicar alguns dos efeitos adversos que apresentam e que mais tarde serão abordados.

9. Terapêutica de primeira linha

Interferão- β

Como já foi referido anteriormente, o primeiro fármaco imunomodulador aprovado para o tratamento da EM-SR foi o IFN- β por via de administração subcutânea (SC). O interferão é uma cadeia única de polipéptidos pertencentes à família das citocinas ⁴⁰.

Estudos revelaram que o IFN- β reduzia a atividade da EM o que levou à aprovação de quatro formulações: duas IFN- β -1b (Betaferon[®] 250 μ g/mL) em 1993 e (Extavia[®] 250 μ g/mL) em 2009, ambas SC, e duas formulações IFN- β -1a, (Avonex[®] 30 μ g/mL) intramuscular (IM) em 1996 e (Rebif[®] 22 μ g/mL) SC em 2002. Todas estas quatro formulações não estão sujeitas a monitorização adicional de segurança ^{40,41}.

Uma das grandes diferenças entre o IFN- β -1a e o IFN- β -1b reside na maior atividade específica da IFN- β -1a, sendo a explicação mais provável o facto de grande parte da IFN- β -1b ser agregada, o que reduz a eficácia na ligação com o recetor. As doses de administração são também diferentes devido às diferenças subtis na estrutura do IFN- β ⁴⁰.

Em 2014, foi aprovada pela FDA uma nova formulação de IFN- β , IFN- β -1a peguilada subcutânea (Plegridy[®] 63 μ g/mL e 94 μ g/mL) a qual está sujeita a monitorização adicional de segurança. Esta possui uma farmacodinâmica semelhante às das antigas formulações IFN- β . Porém, as propriedades farmacocinéticas são diferentes, induzindo um aumento do tempo de meia-vida e reduzindo a degradação do fármaco. Consegue-se, por isso, uma melhor concentração plasmática e uma diminuição na frequência de administração do fármaco ⁴².

9.1.1. Mecanismo de ação

O seu mecanismo ainda não é completamente conhecido, mas sabe-se que se liga aos recetores da superfície das células alvo, geralmente das células T, promovendo a diminuição ou inibição da produção de IFN- γ . Sabe-se, também, que leva à inibição da expressão do complexo de histocompatibilidade maior de classe dois (MHC II), com

expressão de antigénio reduzida no SNC, à inibição da produção das metaloproteinases e da expressão de moléculas de adesão celular à indução de fatores anti-inflamatórios e inibição de citocinas pró inflamatórios, bem como à Indução de células reguladoras CD8 e inibição da ativação de monócitos ⁴³.

Acetato de glatirâmero

O GA é uma sequência sintética de quatro aminoácidos, que possui ação imunomoduladora, mas sem atividade imunossupressora e foi descoberto, acidentalmente, durante uma pesquisa sobre propriedades imunológicas, por Teitelbaum e pelos seus colegas, no final de 1960 e início de 1970. Estes autores colocaram a hipótese destes copolímeros atuarem como auto-antigénios, devido à composição proteica análoga à da mielina, induzindo assim a encefalomielite autoimune experimental em animais com EM. No entanto, contrariando esta hipótese, descobriram que estes copolímeros possuíam, na realidade, uma capacidade protetora contra a doença ⁴⁴⁴⁵⁴⁶.

Após esta descoberta, o GA (Copaxone® 20 mg/dia) foi aprovado pela FDA em 1996, depois de demonstrar que reduz o número de episódios e a progressão da incapacidade em doentes com EM-SR. Inicialmente, a dose administrada era de 20 mg/dia, contudo, em 2014, a FDA aprovou uma nova apresentação, com uma dosagem superior de 40 mg/dia. Atualmente, este DMD não se encontra sob o estatuto de monitorização adicional de segurança ^{45,47}.

9.1.2. Mecanismo de ação

A ação do GA baseia-se em três mecanismos importantes, ou seja, imunomodulação periférica, imunomodulação no SNC e proteção neuropática ⁴⁵.

9.1.2.1. Na imunomodulação periférica

Ocorre a competição pelo MHC, entre o GA e os antigénios da mielina. O GA liga-se aos MHC II, conseguindo até deslocar outros péptidos já ligados, prevenindo assim a ativação das células T. Altera a resposta do sistema imunitário inato, inibindo a reatividade dos monócitos, diminuindo a produção de fatores pró-inflamatórios como o Factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-12 e estimula a produção de fatores anti-inflamatórios como o IL-10. Atua na indução de células T específicas Th2 e Th3 que segregam altas quantidades de fatores anti-inflamatórios, aumenta o número e função das células Treg, ao mesmo tempo que reduz as células Th17 e os seus fatores de transcrição ⁴⁵.

9.1.2.2. Na imunomodulação do SNC

Ocorre a secreção de citocinas anti-inflamatórias pelas células específicas GA-Th2 e Th3 na BHE, a expressão de fatores anti-inflamatórios pelos astrócitos e a micróglia e a redução geral da expressão do IFN- γ ⁴⁵.

9.1.2.3. Na proteção neuropática

Ocorre o aumento de fatores neurotróficos, diminuição da lesão do SNC, através da prevenção da desmielinização, inibição da perda de neurónios motores e da redução dos buracos negros. Promove a remielinização e a neurogénese através de um aumento da proliferação, migração e diferenciação das células neuronais progenitoras e o seu recrutamento para os locais da lesão ⁴⁵.

Teriflunamida

Em 2012 e 2013, a FDA e a EMA, respetivamente, aprovaram a teriflunamida (Aubagio® comprimidos de 14 mg) para o tratamento da EM-SR que está sujeita a

monitorização adicional de segurança. Este foi o segundo DMD de toma oral no mercado para a EM, sendo o fingolimod o primeiro (será abordado mais abaixo) ^{48,49}.

A teriflunamida é um imunomodulador, de toma diária, que constitui o metabolito ativo da leflunomida. Este fármaco foi, inicialmente, usado para o tratamento de outras doenças autoimunes como a artrite reumatóide ^{48,49}.

9.1.3. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da teriflunamida permanece ainda desconhecido, todavia, pensa-se que o seu efeito esteja relacionado com a divisão rápida dos linfócitos. Inibe, reversivelmente, a enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase (DHODH), enzima chave na síntese, de novo de nucleotídeos de pirimidina. Esta é importante para a rápida divisão das células, como os linfócitos ativados, e para além de serem utilizadas na síntese de ADN e RNA, são também utilizadas na glicosilação de proteínas ou biossíntese de membranas lipídicas. Esta via de inibição leva a uma diminuição significativa da inflamação, desmielinização e degeneração axonal no SNC, através da redução das células T autorreativas e células B em circulação ⁵⁰.

A teriflunamida interfere também no mecanismo de apresentação de antígeno e migração transmembranar. A ativação de células T necessita da apresentação do antígeno, pelas células apresentadoras de antígeno, que ocorre nas sinapses imunológicas, onde a teriflunamida altera a função das integrinas, impedindo a sua ativação e inibindo a migração das células T ⁵⁰.

Para além da ação antiproliferativa, a teriflunamida funciona, também, como agente anti-inflamatório, através da estimulação da diferenciação para células Th2 em vez de Th1, do aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e da diminuição da produção de fatores pró-inflamatórios ⁵⁰.

Fumarato de Dimetilo

O DMF (Tecfidera® cápsulas de 120 e 140 mg) é o mais recente fármaco de toma oral aprovado pela FDA, em 2013, para o tratamento da EM-SR e está sujeito a monitorização adicional de segurança. O DMF é metabolizado no estômago, através das

esterases e entra na circulação sanguínea sob a forma do metabolito ativo monometil-fumarato (MMF), antigamente usado no controlo da psoríase ^{54,52}.

Embora o mecanismo de ação deste DMD não esteja totalmente claro, a sua atividade é explicada pela ação antioxidante e anti-inflamatória, sendo muito usado no tratamento de doenças autoimunes ^{50,51}.

9.1.4. Mecanismo de ação

Sabe-se que o DMF e os seus metabolitos ativam a via intracelular do fator Nuclear (eritroide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2), o que leva ao aumento da expressão de enzimas antioxidantes. O Nrf2 controla a transcrição de vários genes responsáveis pela ação antioxidante, que estão envolvidas no controlo *redox* das vias de destoxificação e anti-inflamatória dos diferentes tecidos e órgãos, incluindo do SNC ⁵¹.

O DMF exerce uma ação anti-inflamatória por alteração do processo de maturação dos linfócitos T e mudança na diferenciação dos subtipos de células Th1 e Th17 para o subtipo Th2. As células Th2 exercem ação anti-inflamatória, o que leva a um aumento na produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-10 e uma diminuição no IFN- γ ⁵¹.

A variação na produção de citocinas e na maturação dos linfócitos T pode ser devida à capacidade do DMF inibir o fator nuclear kappa b (NF-KB) das células B ativadas. Este fator regula a transcrição de vários genes essenciais ao sistema imunitário, como as citocinas pró-inflamatórias, quemoquinas e moléculas de adesão, desempenhando um papel importante na ativação, diferenciação e proliferação das células imunitárias ⁵¹.

Alemtuzumab

O Alemtuzumab (Lemtrada® 12 mg para perfusão), aprovado pela EMA e FDA em 2014, é um anticorpo monoclonal humanizado, IgG1K e está sujeito a monitorização adicional. O seu alvo é a glicoproteína CD52, presente na superfície celular dos linfócitos T e B, monócitos e eosinófilos. Conquanto esta glicoproteína esteja amplamente expressa nas células do sistema imunitário, a sua função ainda não é clara. No entanto, estudos recentes indicam que esta glicoproteína pode ter uma função reguladora,

através da ativação das células T CD4. Inicialmente, este fármaco era usado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica, porém, hoje em dia, está indicado para o tratamento da EM-SR, reduzindo de forma significativa o risco de episódios ^{53,54}.

9.1.5. Mecanismo de ação

O seu mecanismo de ação passa pela ligação seletiva ao CD52, que está maioritariamente presente na superfície dos linfócitos T, CD3+ e CD4+ ou CD8+, nos linfócitos B, CD19+ e monócitos, contrastando com as células do sistema imunitário inato que têm fraca expressão do CD52, sendo, por isso, pouco ou nada afetadas ⁵⁵.

Logo após a administração do alemtuzumab por via endovenosa, é observado um rápido decréscimo dos níveis de linfócitos T e B em circulação. Os níveis vão-se restabelecendo ao longo do tempo, com as células B a recuperar após 6 meses e as células T após 12 meses ⁵⁶.

10. Terapêutica de segunda linha

Natalizumab

O Natalizumab (Tysabri® 300 mg para perfusão) é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4, inibidor seletivo de moléculas de adesão e foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado pela FDA, em 2004, para o tratamento de formas mais severas da EM-SR e está sujeito a monitorização adicional. Apresenta uma redução na taxa anual de surtos, em aproximadamente 68%, e uma redução do risco de incapacidade de aproximadamente 42%⁵⁷⁻⁵⁹.

10.1.1. Mecanismo de ação

É administrado através de perfusões intravenosas mensais de 300 mg e o seu alvo terapêutico primário são as subunidades α -4 das integrinas α 4 β 1 (VLA-4) e α 4 β 7 (LPAM-1), que se encontram na superfície dos leucócitos. A adesão destas às VCAM-1 é bloqueada, impedindo assim a transmigração dos leucócitos para o SNC pela BHE, diminuindo o processo imunitário e inflamatório no SNC^{57,60,61}.

O NAT bloqueia, igualmente, a interação da α 4 expressa nos leucócitos com as isoformas, da fibronectina e osteopontina, limitando o recrutamento, a migração e a atividade dos leucócitos no SNC. Pensa-se que o NAT possa, ainda, exercer outros efeitos nos sistemas imunitário e hematopoético⁶¹.

A administração do NAT foi, contudo, temporariamente suspensa em 2005 devido a vários casos reportados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A suspensão foi levantada em 2006, após novos dados de segurança que relacionaram o aumento de risco de desenvolver LMP, com a presença do *John Cunningham vírus* (JCV)⁶²⁻⁶⁴.

Fingolimod

O fingolimod (Gilenya® cápsulas 0,5 mg) foi aprovado, em 2010, pela FDA e, posteriormente, pela EMA, em 2011. Este foi o primeiro DMT de toma oral, de dose diária de 0,5 mg, para o tratamento da EM-SR e está sujeito a monitorização adicional de segurança. O fingolimod é um análogo estrutural da esfingosina, derivado da miriocina, um metabolito com ação imunossupressora, obtido do fungo *Isariasinclairii* usado na medicina tradicional chinesa^{65,66}.

O fingolimod define uma nova classe de fármacos, os moduladores dos recetores esfingosina-1-fosfato (S1P), que podem ser úteis no tratamento de doenças inflamatórias do SNC. O S1P pertence à família dos lisofosfolipídeos que são expressos em muito tecidos, incluindo em células do sistema imunitário, cardiovascular e sistema nervoso central⁶⁵⁻⁶⁷.

10.1.2. Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação imunomoduladora do fingolimod baseia-se no seu efeito na recirculação dos linfócitos, especialmente, nos que entram em tecidos ou órgãos linfáticos. Redistribui, reversivelmente, as células T e B de circular para os órgãos linfoides secundários, como os nódulos linfáticos periféricos e mesentéricos, causando, deste modo, um estado de linfopenia periférica⁶⁸.

A sua semelhança à estrutura química da molécula de esfingosina, permite que o fingolimod sirva de substrato para as esfingosinacinasas, sendo fosforilado, e dando a origem ao metabolito ativo, o fingolimod-P. Este pró-fármaco mimetiza, estruturalmente, o S1P, permitindo a sua ligação a este recetor, atuando como um antagonista funcional e ativando a degradação e endocitose destes recetores^{67,68}.

Até à presente data, foram identificados 5 subtipos de recetores S1P, denotados por S1P₁₋₅, devido a esta diversidade, com função distinta e ubíqua, expressa no organismo, podem ser esperados efeitos tanto terapêuticos ou causar efeitos adversos^{67,68}.

Mitoxantrona

Em 1970, a mitoxantrona foi desenvolvida como um agente citotóxico, usado para o tratamento de tumores avançados da próstata, do cancro da mama, de linfomas e de leucemias. É um derivado sintético da antraquinona, semelhante às antraciclinas ⁶⁹.

Em 2000, a mitoxantrona (Novantrone® 2mg/mL para perfusão) foi aprovada para o tratamento da EM-SP e para formas de EM-SR mais severas, sendo que não está sujeito a monitorização adicional de segurança. Em testes clínicos, os doentes tratados com 12 mg/m² de mitoxantrona via intravenosa, em intervalos de três meses, experienciaram uma redução na progressão da doença e, segundo observação por IRM, estabilizaram a sua função neurológica. Este intervalo pode ser reduzido para períodos de um mês, tendo o cuidado de não exceder as 72 mg/m² ao longo da vida ^{55,70,71}.

10.1.3. Mecanismo de ação

A mitoxantrona baseia-se na sua interação com a topoisomerase-2, levando à rotura do DNA por intercalação com o mesmo. Para além do seu efeito citotóxico, foram também observados efeitos imunossupressores, antivirais e antibacterianos ⁶⁹.

Devido à sua potente atividade imunossupressora a mitoxantrona, impede a proliferação das células imunitárias, como os macrófagos e os linfócitos B e T. Promove, igualmente, a morte celular, através da indução à apoptose dos linfócitos B e outros tipos de células apresentadoras de antigénios. Ocorre, também, uma diminuição dos monócitos que expressam a citocina anti-inflamatória IL-10 e dos linfócitos T que expressam IL-2R-β1, após 6 meses de tratamento ⁶⁹.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante, possui fortes propriedades citotóxicas, imunossupressoras, sendo predominantemente o alvo principal das células de divisão rápida. Foi aprovada pela FDA, em 1959, para o tratamento de linfomas, leucemias, mieloma múltiplo, cancro da mama, cancro do ovário, retinoblastoma, neuroblastoma

disseminado e síndrome nefrítico em crianças. Em Portugal, o Endoxan® via oral (50 mg) e para perfusão (500 mg e 1 g) foi aprovado pelo INFARMED em 2013 e 2017 respetivamente ⁷²⁻⁷⁷.

Contudo, devido às suas propriedades, a ciclofosfamida passou também a ser usada *off-label* no tratamento de doenças autoimunes como o lúpus, nefrite e EM, na forma EM-SR e EM-SP, mas, principalmente, quando outras terapias de segunda linha falham nas formas mais severas. Reduz a taxa anual de episódios e é ainda usada na população pediátrica ⁷⁴⁻⁷⁷.

10.1.4. Mecanismo de ação

A ciclofosfamida diminui o número de células B e T, em que existe preferência para as células T CD4+, presentes na circulação periférica e LCR, e diminui a produção de imunoglobulinas. A ciclofosfamida pode desviar a resposta imunitária das células Th1 para outro tipo de células mais favoráveis, as células Th2. Foi observado em doentes com níveis normalizados de IL-12, associados a respostas imunitárias mediadas pelas células Th1 que, após o tratamento com a ciclofosfamida, existiu uma menor atividade da EM, existiu também um efeito indutor das células Th2 e diminuição da produção de IFN- γ pelas células T CD8+ em doentes com EM-SP ⁷⁸.

11. Farmacovigilância

A conhecida tragédia da Talidomida (1961), que levou ao nascimento de milhares de crianças com problemas congénitos, esteve na base da criação do primeiro sistema relacionado com problemas de segurança de medicamentos. Em 1963 surgiu a monitorização mundial de reações adversas a medicamentos (RAM), com o objetivo de criar e implementar a deteção, registo e avaliação de RAM e minimizar o risco associado ao uso de medicamentos ^{79,80}.

Deste modo, em 1968, a OMS criou um Sistema Internacional de Farmacovigilância, com o objetivo de desenvolver um sistema a nível internacional para a deteção prévia de efeitos adversos desconhecidos ou pouco estudados nos medicamentos, dando origem à base de dados VigiBase ^{79,80}.

Assim, a farmacovigilância define-se como um “conjunto de atividades relacionadas com a deteção, registo e avaliação das reações adversas a medicamentos (RAM), com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos” ^{80,81}.

Em 1995, foi fundada a EMA, que atua de forma a proteger a saúde pública e animal, sendo responsável pela avaliação científica, pela supervisão e pela segurança na monitorização dos medicamentos na União Europeia (UE). Mais tarde, em 2001, foi criada a *Eudravigilance Data Base Management System* para gerir e processar a informação recebida ^{81,82}.

A RAM é definida pela nova Diretiva, também denominada por “nova Legislação de Farmacovigilância” 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro, definindo-se como uma “reação nociva e não intencional a um medicamento” ^{80,83}.

Na Europa, estima-se que as RAM sejam responsáveis pela morte de 197 000 pessoas por ano, em que, aproximadamente 5% de todos os internamentos hospitalares são causadas por RAM e que, 5% dos doentes hospitalizados irão sofrer RAM durante o internamento. Considera-se, portanto, um problema para a saúde pública ^{81,84}.

A nova diretiva permitiu, ainda, a criação do novo comité científico, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), sendo responsável pela

avaliação e gestão do risco de medicamentos de uso humano. Comporta as funções como a deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionadas com o risco de ocorrência de RAM. A criação deste comité científico reforçou a EMA no seu papel centralizador e coordenador das atividades de farmacovigilância, bem como, no suporte técnico, regulamentar e científico na União Europeia e na indústria farmacêutica

Desta forma, as atividades introduzidas pela nova legislação farmacêutica podem ser agrupadas em quatro áreas principais ⁸¹:

- A recolha de informação importante sobre os medicamentos;
- A análise e compreensão dos dados e informações;
- A realização de ações regulamentares para salvaguardar a saúde pública;
- A comunicação com os intervenientes.

De destacar, na área da “recolha de informação importante sobre os medicamentos” e de “análise e compreensão dos dados e informações”, o conceito de “Plano de Gestão de Risco (PGR)” e de “medicamento sujeito a monitorização adicional de segurança” respetivamente ⁸¹.

11.1.1. Plano de gestão de risco

O PGR passou a ser obrigatório a partir de 2012 para todas as novas autorizações de introdução de mercado (AIM), deste modo, as AIMs que surgiram antes desta data, podem não possuir PGR. Contudo, podem ocorrer situações que possam exigir a elaboração do PGR, como por exemplo, novas questões de segurança e mudanças significativas no AIM ⁸⁵.

O objetivo do PGR é documentar o sistema de gestão do risco, que é considerado necessário para identificar, caracterizar e minimizar os riscos importantes dos medicamentos (Quadro 5). Deste modo, o PGR inclui ⁸⁶:

- A identificação ou caracterização do perfil de segurança do medicamento, com ênfase no risco importante identificado e no risco potencial identificado, na falta

de informação e em como as questões de segurança necessitam de ser geridas proactivamente ou, estudadas no futuro (A especificação de segurança);

- O planeamento das atividades de farmacovigilância para a caracterização e a quantificação de riscos clinicamente relevantes, bem como para a identificação de novas RAM (O plano de farmacovigilância);
- O planeamento e a implementação de medidas de minimização do risco, incluindo a evolução da efetividade destas atividades (Plano de minimização do risco).

Quadro 5- Terminologia e definição dos riscos relevantes para o PGR ⁸⁶.

Terminologia	Definição
Risco identificado	O PGR deverá apenas incluir os riscos de desfecho clínico desfavorável e para os quais existe evidência científica suficiente de que possam ser causados pelo medicamento.
Risco potencial	O PGR deverá apenas incluir os riscos de desfecho clínico desfavorável e para os quais existe evidência científica de suspeita da possibilidade de uma relação causal com o medicamento, mas que, atualmente, não existe evidência suficiente para concluir se é causal.

Quadro 5- Terminologia e definição dos riscos relevantes para o PGR (Continuação).

O PGR deverá focar-se no:

Risco importante identificado	Que provavelmente possui um impacto no equilíbrio benefício-risco do medicamento.	Para que seja incluído no PGR, deverá salvaguardar a avaliação adicional como parte do plano de farmacovigilância, Para que seja incluído no PGR, deverá salvaguardar as atividades de minimização dos riscos,
Risco potencialmente importante	Ao serem incluídos no PGR, são aqueles que, quando caracterizados adicionalmente e confirmados, teriam um impacto no equilíbrio benefício-risco do medicamento.	
Dados desconhecidos	Relevantes para o planeamento e gestão dos riscos e referem-se às lacunas existentes no perfil de segurança de um medicamento, para utilização antecipada ou para populações específicas (por exemplo, grávidas e crianças), para as quais ainda não existem estudos suficientes até ao momento para o definir.	

11.1.2. Estatuto de medicamento sujeito a monitorização adicional

Foi introduzido pela União Europeia, no sentido de identificar os medicamentos que estão sob monitorização especial adicional pelas autoridades regulamentares. Este estatuto é sempre aplicado a um medicamento quando ^{87,88}:

- Existe uma nova substância ativa autorizada, após 1 de janeiro de 2011;
- Se trata de um medicamento biológico, como uma vacina ou medicamento derivado do plasma, para o qual existe pouca experiência na fase pós-comercialização;
- Lhe foi concedida uma autorização condicionada ou foi autorizado em circunstâncias excecionais;

- A empresa detentora do medicamento é obrigada a realizar estudos adicionais, de forma a fornecer mais informação relativamente à utilização a longo prazo do medicamento ou a um efeito secundário raro observado em ensaios clínicos;

Os medicamentos, sob monitorização adicional, estão identificados através de um triângulo preto invertido no folheto informativo e no resumo característico dos medicamentos ^{87,88}.

Sistema Português de Farmacovigilância

Em Portugal, até ao final dos anos 80, ainda não tinha sido implementado a farmacovigilância. Assim, só após a publicação do Estatuto do Medicamento (Decreto lei nº 72/91), em 1991, passou a ser possível a comunicação das RAM. O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) foram, posteriormente, criados pelo Despacho Normativo nº 107/92, sendo que, no ano seguinte, através do Decreto-lei 10/93, é criado o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, mais tarde conhecido como Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), sendo-lhe atribuídas todas as funções relacionadas com medicamentos e integrando o CNF, o qual visa a continuar a implementação do SNF ^{80,81}.

No entanto, ocorreram alterações estruturais, através da Portaria nº605/99, que visou a descentralização. O CNF passou a ser designado por Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, foram criadas Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e aos profissionais de saúde foi-lhes incumbida a divulgação do sistema de farmacovigilância junto às suas estruturas prestadoras de cuidados de saúde e a promoção da notificação de RAM ⁸¹.

Em 2003, ocorre uma reestruturação do sistema, através da publicação do novo regulamento interno do INFARMED (Portaria nº271/03), sendo este agora constituído pelo Departamento de Farmacovigilância do INFARMED, com a função de coordenar toda a atividade de farmacovigilância através da Direção de Gestão do Risco de

Medicamentos e integrando as URF, os delegados de Farmacovigilância, os profissionais de saúde, os serviços de saúde e os titulares de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos ⁸¹.

O Estatuto do Medicamento define, desta forma, a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para uso Humano e os seus objetivos, e as atividades de coordenação do INFARMED ⁸¹.

O sistema de Farmacovigilância é capaz de monitorizar a segurança dos medicamentos através de diversos métodos, tais como ⁸⁰:

- Métodos geradores de hipóteses ou sinais, que incluem a notificação espontânea e publicação de casos (*case-reports*);
- Métodos geradores e verificadores de hipóteses (monitorização prescrição evento);
- Métodos verificadores de hipóteses, que abrangem estudos de corte, estudos de caso-controlo e ensaios clínicos controlados e aleatorizados.

O Sistema de Farmacovigilância Português baseia-se, essencialmente, na notificação espontânea de suspeitas de RAM, efetuada pelos diversos profissionais de saúde ao INFARMED, através de formulários online ou suporte em papel e, ainda, através do telefone, sendo este método considerado um recurso efetivo para a deteção de RAM raras ou inesperadas gerando sinais de alerta que, posteriormente, serão estudados epidemiologicamente. É importante referir a existência do Portal RAM do INFARMED, que permite o utente ou o profissional de saúde comunicar de uma forma rápida a suspeita de RAM ^{80,89}.

As reações adversas são classificadas de acordo com a terminologia médica, *The medical dictionary for regulatory activities* (MedDra), desenvolvida pela *The International Council for Harmonisation* (ICH), que tem o objetivo de padronizar e unificar, a nível internacional, a terminologia médica. Deste modo, as RAM podem ser agrupadas de acordo com a frequência, como mostra o Quadro 6.

Quadro 6- Caracterização das RAMs de acordo com frequência ⁹⁰.

RAM	Frequência
Muito frequente	≥1/10
Frequente	≥1/100 a <1/10
Pouco frequente	≥1/1000 a <1/100
Rara	≥1/10,000 a <1/1,000
Muito rara	<1/10,000
Frequência desconhecida	Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

A classificação MedDra apresenta de forma hierárquica os seguintes níveis:

- *System Organ Class (SOC)*
- *High Level Group Term (HLGT)*
- *High Level Term (HLT)*
- *PreferredTerm (PT)*
- *Lowest Level Term (LLT)*

Afeções cardíacas, infecções e infestações, afeções do sistema nervoso e afeções gastrointestinais são alguns exemplos dos vinte e seis que integram no SOC. Por fim, o sistema *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)* é o mais usado internacionalmente para classificar os medicamentos de acordo com a ação terapêutica e também a Classificação Farmacoterapêutica Nacional ^{91,92}.

12. Segurança da terapêutica da esclerose Múltipla

Formulações IFN- β

12.1.1. Efeitos adversos

Seguidamente, são listadas as reações adversas comuns a todas as formulações de IFN- β , sendo as mais frequentes as reações no local de administração (eritema, prurido e dor no local de administração), sintomas tipo-gripe (pelo menos dois dos seguintes sintomas, ou seja, febre, arrepios, mialgia, dor de cabeça, fadiga), que geralmente tendem a passar com a continuação do tratamento, leucopenia, depressão e insónia. Existe uma elevada incidência dos sintomas como a leucocitopenia e a reação no local de administração na formulação IFN- β -1b, devido ao facto de esta ser administrada pela via subcutânea ^{43,93-98}.

Uma diferença nos perfis de segurança das diferentes formulações IFN- β é a incidência da descida no número de glóbulos brancos. No tratamento com IFN- β -1b, os doentes possuem um maior risco de produzir anticorpos neutralizadores que contribuem para uma diminuição da eficácia do tratamento. Foram também notificados casos de disfunção da função da tiroide como hipertiroidismo e hipotiroidismo, durante o tratamento com IFN- β . Estão notificados casos raros de microangiopatia trombótica, reações anafiláticas e necrose no local de administração ^{43,93-98}.

12.1.2. Notificações de suspeita de reações adversas

É de seguida listado o número de notificações registadas por SOC e pelas formulações IFN- β a nível mundial (Quadro 7). Uma vez que as formulações IFN- β possuem uma ação imunomoduladora, é natural que tenham um impacto no sistema imunitário, deixando-o mais suscetível a infeções, justificando o número elevado de notificações da SOC “Infeções e infestações” demonstrados no Quadro 7. É igualmente importante salientar que pelo facto destes DMDs serem fármacos biológicos, podem provocar reações de hipersensibilidade que contribuem para muitos dos efeitos adversos que são frequentes e os mais observados nestes DMDs, aumentando, deste

modo, o número de notificações das seguintes SOC: “Perturbações do foro psiquiátrico”, “Doenças do sistema nervoso”, “Doenças gastrointestinais e das perturbações gerais” e “Alterações no local de administração” (Quadro 7). As vias de administração SC contribuem, também, para a causa destas perturbações.

O número de notificações registadas em Portugal para Formulações IFN- β , podem ser consultadas no Quadro 20.

Quadro 7- Número de notificações registadas por SOC e DMDs a nível mundial ⁹⁹.

SOC	BETAFERON Extavia (IFN-β-1b)	e AVONEX e REBIF (IFN-β-1a)	PLEGRIDY (Peginterferão β-1a)
Infeções e Infestações	3689	19992	756
Doenças do sangue e do sistema linfático	692	2669	187
Doenças do sistema imunitário	481	2551	147
Doenças endócrinas	263	1312	24
Perturbações do foro psiquiátrico	3182	19619	692
Doenças do sistema nervoso	10274	53737	2385
Doenças Cardíacas	1160	6586	171
Doenças gastrointestinais	2780	14563	543
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2789	9225	841
Perturbações gerais e alterações no local de administração	17221	65203	5053

12.1.3. Plano de gestão do risco

No Quadro 8 estão identificadas as questões de segurança para os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes às formulações IFN- β .

Quadro 8- Resumo das questões de segurança das formulações IFN- β ¹⁰⁰⁻¹⁰².

Resumo das questões de segurança			
	BETAFERON e EXTAVIA (IFN-β-1b)	AVONEX e REBIF (IFN-β-1a)	PLEGRIDY (Peginterferão-β-1a)
Riscos importantes identificados	Hipersensibilidade; Hepatotoxicidade; Microangiopatia trombótica; Necrose no local de administração.	Hipersensibilidade; Hepatotoxicidade; Microangiopatia trombótica; Necrose no local de administração; Disfunção da função da tiróide.	Hipersensibilidade; Hepatotoxicidade; Reações graves no local de administração; Sintomas tipo-gripe; Depressão/comportamento suicida.
Riscos potencialmente importantes	Depressão/ Comportamento suicida; Disfunção da função da tiróide; Complicações do foro cardíaco.	Depressão/ Comportamento suicida; Infeções graves; Complicações do foro cardíaco.	Complicações do foro cardíaco; Malignidades; Microangiopatia trombótica.
Dados desconhecidos	Uso em doentes com comprometimento renal.	Uso em grávidas; Uso em crianças.	Uso em grávidas; Uso em crianças; Interações com outros fármacos.

Quadro 9- Quadro resumo do número de notificações registadas por SOC e por DMD a nível mundial ⁹⁹.

SOC	Copaxone Acetato de glatirâmero	AUBAGIO Teriflunamida	TECFIDERA Fumarato de dimetilo	LEMTRADA Alemtuzumab	TYSABRI Natalizumab	GILENYA Fingolimod	NOVANTRONE Mitoxantrona	ENDOXAN Ciclofosfamida
Infeções e infestações	2567	2712	7010	3173	26034	8298	920	10926
Doenças do sangue e do sistema linfático	513	365	1418	1465	1628	2683	1378	25043
Doenças do sistema imunitário	2260	326	1471	634	4566	814	57	1669
Doenças endócrinas	89	103	176	543	410	151	8	318
Perturbações do foro psiquiátrico	2512	2071	63345	741	14579	5299	127	1750
Doenças do sistema nervoso	12041	7473	22918	2790	54021	18839	509	8382
Doenças cardíacas	1841	512	1351	906	1955	4549	722	3728
Doenças gastrointestinais	3737	5211	21317	1557	11615	6433	520	16836
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	6008	4893	10637	2477	8476	3813	339	9583
Perturbações gerais e alterações no local de administração	24311	6546	21764	3853	52349	16655	1055	16235

Acetato de glatirâmero

12.1.4. Efeitos adversos

O GA é um fármaco geralmente bem tolerado, sendo, provavelmente, o melhor entre os DMDs aprovados, com efeitos adversos semelhantes aos do IFN- β , embora a depressão, os sintomas tipo-gripe e a febre, sejam menos frequentes no GA ¹⁰³⁻¹⁰⁵.

As reações mais frequentes, que estão associadas ao GA, são as reações imediatas após administração da injeção que compreendem, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: rubor, dor no peito, palpitações, ansiedade, dispneia, constrição da garganta e urticária, assim como reações no local de administração (eritema, prurido e dor no local de administração). Estes sintomas comumente são transientes, acabando por se resolver por si nos dias seguintes ¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Estão reportados outros efeitos adversos frequentes como, linfadenopatia, hipersensibilidade, enxaqueca, afeções oculares, prurido e alterações cutâneas. Está também descrito, como reação adversa frequente, a paniculite localizada, dando origem a lipoatrofia nos locais de administração, sendo estas permanentes e tornando-se possivelmente a reação adversa mais severa ¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Estão, ainda, notificados casos raros como necrose no local de administração do injetável e de anafilaxia ¹⁰³⁻¹⁰⁶.

12.1.5. Notificações de suspeita de reações adversas

O GA é, identicamente, um DMD imunomodulador, uma vez que se trata de uma cadeia de polímeros sintética, pode desencadear reações adversas de hipersensibilidade sendo estas frequentes e as mais observadas. Tal facto pode contribuir para um maior número de notificações nas SOC “Doenças do sistema nervoso” e “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (Quadro 9). A via de administração SC pode contribuir também para o aumento destas perturbações.

O número de notificações registadas em Portugal para COPAXONE (Acetato de glatirâmero), podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.6. Plano de gestão do risco

No Quadro 10 estão identificadas as questões de segurança para os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes ao COPAXONE.

Quadro 10- Resumo das questões de segurança do COPAXONE ¹⁰⁷.

COPAXONE (Acetato de glatirâmero)	
Riscos importantes identificados	Reações imediatas após administração da injeção; Reações no local de administração (com exceção de necrose e atrofia); Necrose no local de injeção e atrofia; Hipersensibilidade; Neoplasmas/neoplasias benignos da pele e tecidos moles.
Riscos potencialmente importantes	Lesão hepática; Glomeronefropatias.
Dados desconhecidos	Uso em doentes pediátricos; Uso em doentes idosos; Uso em grávidas e lactantes.

Teriflunamida

12.1.7. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes associados à teriflunamida são: gripe; infeções das vias respiratórias superiores, do trato urinário e dentárias; bronquite; gastroenterite viral; herpes oral; neutropenia; aumento das transaminases hepáticas como a alanina aminotransferases, a gama-glutamyltransferase e da aspartataminotransferase, alopecia, ansiedade, cefaleias, palpitações, hipertensão, diarreia, náuseas, dor abdominal superior, vômitos, erupção cutânea, acne, dor musculoesquelética, mialgias, artralgias, poliúria, menorragia e dor ^{48,49,108}.

Estão, ainda, notificados casos de infeções graves como: sépsis, reações cutâneas graves, casos de doença pulmonar intersticial e hepatite aguda ¹⁰⁸.

12.1.8. Notificações de suspeita de reações adversas

A teriflunamida é DMD de toma oral, imunomodulador, que funciona como um agente antiproliferativo e anti-inflamatório, podendo contribuir deste modo, para o aumento das notificações da SOC “Infeções e infestações” (Quadro 9), através da redução rápida da divisão dos linfócitos.

O número de notificações registadas em Portugal para o AUBAGIO (teriflunamida), podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.9. Plano de gestão do risco

No Quadro 11 estão descritas sumariamente as medidas de minimização dos riscos relativamente às questões de segurança. Estão também, representados, os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes ao AUBAGIO.

Quadro 11- Plano sumário das medidas de minimização do risco do AUBAGIO (teriflunamida) ¹⁰⁹.

Questões de segurança	Medidas de minimização dos riscos
Riscos importantes identificados	
Efeitos hepáticos	Controlo das transaminases hepáticas antes de iniciar e durante o tratamento. Em caso de sinais ou sintomas que sugiram uma disfunção hepática ou lesão hepática, o tratamento deve ser descontinuado.
Infeções	Doentes com formas severas de infeções devem adiar o tratamento com AUBAGIO até a sua resolução, o benefício-risco de se reiniciar o tratamento deve ser avaliado e os doentes devem ser instruídos a comunicar ao médico caso sintam sintomas de infeções.
Reações de hipersensibilidade, incluindo reações cutâneas severas	Hipersensibilidade à substância ativa ou ao excipiente; Em caso de estomatite ulcerativa o tratamento deve ser descontinuado. Se forem observadas reações cutâneas ou das mucosas severas e de forma generalizada, o tratamento deve ser descontinuado. Em casos como o anterior, os doentes não deverão ser expostos à teriflunamida.
Riscos potencialmente importantes	
Teratogenicidade	O tratamento com teriflunamida não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a usar nenhuma contraceção. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre os potenciais riscos graves para o feto e a necessidade de uma contraceção eficaz antes de iniciar o tratamento.
LMP	Não iniciar o tratamento durante uma infeção ativa; Em caso de infeções sérias, deve ser considerado a suspensão do tratamento e passar por um procedimento acelerado de eliminação e reavaliação do benefício-risco antes de reiniciar o tratamento. A coadministração com outros imunossupressores não está ainda estabelecida.
Dados desconhecidos	
Uso na população pediátrica	A segurança e a eficácia do uso da teriflunamida ainda não foi estabelecida.

Fumarato de dimetilo

12.1.10. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes associados ao DMF são o rubor e irritações gastrointestinais como, por exemplo, diarreia, náuseas, dor abdominal e vômitos. Estes são muito recorrentes no início do tratamento, mas na maioria dos casos vão diminuindo ao longo do tratamento. Outros sintomas frequentes são a linfopenia, leucopenia, alopecia, reações anafiláticas ligeiras, aumento da aspartato aminotransferase e da alanina aminotransferase, proteinúria reversível e o prurido ¹¹⁰⁻¹¹².

É indispensável salientar que a continuação da terapêutica com o DMF na presença de linfopenia prolongada, moderada e grave, aumenta o risco de infeções oportunistas, incluindo a LMP, que é uma infeção causada pelo JCV e pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Até a data, foram notificados quatro casos de PML em doentes com EM pela EMA ^{111,112}.

12.1.11. Notificações de suspeita de reações adversas

O fumarato de dimetilo é um DMD de toma oral, imunomodulador e com ação antioxidante e alguma ação anti-inflamatória que altera o processo de maturação dos linfócitos, podendo contribuir desta forma para um aumento do número de notificações da SOC “Infeções e infestações” (Quadro 9).

O elevado número de notificações da SOC, “Perturbações gerais e alterações no local de administração” podem ser causadas em parte pelas reações de hipersensibilidade (Quadro 9).

O número elevado de notificações da SOC “Doenças gastrointestinais” corresponde ao grupo dos efeitos adversos mais frequentes no perfil de segurança deste DMD, o que poderá ser devido ao facto do fumarato de dimetilo ser metabolizado no estômago por ação das esterases (Quadro 9).

O número de notificações registadas em Portugal para o TECFIDERA (Fumarato de dimetilo), podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.12. Plano de gestão do risco

No Quadro 12 estão descritas sumariamente as medidas de minimização dos riscos relativamente às questões de segurança. Estão também, representados, os riscos identificados importantes, potenciais, e, os dados desconhecidos referentes ao TECFIDERA.

Quadro 12- Plano sumário das medidas de minimização do risco do TECFIDERA (Fumarato de dimetilo) ¹¹³.

Questões de segurança	Medidas de minimização dos riscos
Riscos identificados	
Diminuição dos leucócitos e linfócitos	A realização de um hemograma completo, que inclui a contagem dos linfócitos, antes e durante o tratamento, sendo necessários o controlo a cada 6 a 12 meses.
Rubor e irritações gastrointestinais	A redução temporária da dose de 120 mg deve reduzir o rubor e os efeitos adversos gastrointestinais. Dentro de um mês deve ser continuado o tratamento com a dose 240 mg; Deve ser tomado com os alimentos.
Riscos Potenciais	
Função renal	A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento e durante, depois de 3 e 6 meses de tratamento, e, após esta, em intervalos de 6 a 12 meses.
Função hepática	A avaliação da função hepática é também recomendada, através da avaliação dos níveis das transaminases hepáticas, antes do início do tratamento e durante, depois de 3 e 6 meses de tratamento, e, após esta, em intervalos de 6 a 12 meses.
Dados desconhecidos	
Uso na população idosa	Estudos clínicos do TECFIDERA foram limitados até doentes acima dos 55 anos de idade e não incluíram números suficientes de indivíduos acima dos 65 anos de idade.
Uso na população pediátrica e adolescente (entre os 10 e 18 anos de idade)	A segurança e eficácia do TECFIDERA não foram, ainda, estabelecidas. Não existem dados estabelecidos.

Alemtuzumab

12.1.13. Efeitos Adversos

Os efeitos adversos incluem reações associadas à perfusão, infeções graves, e casos de autoimunidade ¹¹⁴.

Nos efeitos adversos frequentes associados à perfusão, podem ser observados, insónias, cefaleias, tonturas, disgeusia, náuseas, erupções cutâneas, prurido, pirexia, fadiga, arrepios e dor. Estão, também, notificados casos graves de alterações cardíacas como taquicardias, bradicardias e palpitações ^{56,114,115}.

Como é esperado do mecanismo de ação do alemtuzumab, estão notificados casos de infeções, por vezes fatais, sendo as mais frequentes as infeções das vias respiratórias superiores, do trato urinário, herpes *zoster*, gastroenterite, herpes oral, candidíase oral e vulvovaginal, gripe, bronquite e sinusite. Foram também notificados dois casos de tuberculose e um caso de meningite causada por listeria ^{56,114,115}.

Foi demonstrado um aumento do risco de condições autoimunes que incluem casos frequentes de disfunção da tiróide, nomeadamente o hipotireoidismo, hipertireoidismo, bócio e tiroidite, casos frequentes de púrpura trombocitopenia idiopática (PTI) e, raramente, nefropatias e doença de Graves ^{56,114,115}.

Malignidades foram, igualmente, observadas, sendo os casos notificados mais comuns o cancro da tiróide, cancro da mama, cancro celular basal e melanoma ^{56,114,115}.

12.1.14. Notificações de suspeita de reações adversas

O alemtuzumab, sendo um anticorpo monoclonal humanizado, pode contribuir para as reações de hipersensibilidade, justificando o número elevado de notificações da SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, sendo estas também as mais frequentes no seu perfil de segurança (Quadro 9). A via de administração, por perfusão intravenosa, pode contribuir também para o aumento do número de notificações destas perturbações e da SOC “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (Quadro 9).

Devido à sua capacidade de reduzir rapidamente os níveis de linfócitos T e B em circulação, pode aumentar o risco de infeções oportunistas, o que poderá justificar o número elevado de notificações registadas da SOC “Infeções e infestações” (Quadro 9).

O número de notificações registadas em Portugal para o LEMTRADA (Alemtuzumab), podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.15. Plano de gestão do risco

No Quadro 13 estão sumariamente descritas as medidas de minimização dos riscos relativamente às questões de segurança do LEMTRADA.

Quadro 13- Plano sumário das medidas de minimização do risco do LEMTRADA (Alemtuzumab) ¹¹⁶.

Questões de segurança	de	Medidas de minimização dos riscos
Reações associadas à perfusão	à	<p>É recomendado que os doentes sejam tratados em profilaxia dos efeitos das reações à perfusão com corticosteroides antes de iniciarem com o LEMTRADA, nos primeiros 3 dias do tratamento.</p> <p>Podem ser também considerados o uso de anti-histamínicos e/ou antipiréticos como tratamentos profiláticos.</p> <p>A perfusão deve ser observada durante e por duas horas após a administração. Caso a perfusão não seja bem tolerada, o tempo de administração deve ser estendido. Na eventualidade de reações severas à perfusão como reações anafiláticas, deve ser considerado a descontinuação do tratamento.</p>
Disfunção da tiróide	da	A avaliação da função da tiróide deve ser sujeita a realização de testes dos níveis da hormona estimuladora da tiróide, antes do início e durante o tratamento, de 3 em 3 meses, durante 48 meses e após a última perfusão.
Trombocitopenia idiopática púrpura		<p>É recomendado a realização de hemogramas completos antes de iniciar o tratamento e, mensalmente, durante 48 meses, após a última perfusão.</p> <p>Se suspeitar de PTI, deverá realizar-se imediatamente uma contagem de células sanguíneas com diferencial. Caso se confirme, o doente deverá ser encaminhado para um especialista.</p>
Questões de segurança	de	Medidas de minimização dos riscos.

Tabela 13- Plano sumário das medidas de minimização do risco do LEMTRADA (Continuação)

Nefropatias	É recomendada a avaliação da função renal, dos níveis de creatinina sérica, antes do início do tratamento e, mensalmente, durante 48 meses após a última perfusão. Deverão ser realizados testes caso existam sinais clínicos indicadores de nefropatias, após os 48 meses.
Infeções	O tratamento com alemtuzumab deve ser adiado em doentes, com formas ativas de infeção, até estas estarem totalmente controladas. O tratamento profilático com agentes anti-herpéticos deve ser iniciado desde do primeiro dia de tratamento e continuado durante, pelo menos, um mês após cada ciclo de tratamento; O alemtuzumab não tem sido administrado em conjunto com antitumorais ou imunossuppressores de podendo aumentar o risco de imunossupressão. Não existem dados disponíveis acerca da associação do alemtuzumab na reativação em doentes com a forma ativa ou crónica dos vírus da hepatite B ou C.

No Quadro 14 estão identificadas as questões de segurança para os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes ao LEMTRADA.

Quadro 14- Resumo das questões de segurança do LEMTRADA ¹¹⁶.

LEMTRADA (Alemtuzumab)	
Riscos importantes identificados	Reações associadas à perfusão; Condições autoimunes: <ul style="list-style-type: none"> • Disfunções da tiróide • Púrpura trombocitopenia Infeções graves.
Riscos potencialmente importantes	Outras disfunções autoimunes; Malignidades.

Natalizumab

12.1.16. Efeitos adversos

Os efeitos adversos frequentes são os seguintes: infeções do trato urinário; nasofaringite; urticária; cefaleia; tonturas; vômitos; náuseas; pirexia; artralgia; arrepios e fadiga ^{57,62,117}.

Foram notificados a presença de anticorpos antinatalizumab persistentes que estão associados a uma diminuição da eficácia da terapêutica e a um aumento de reações de hipersensibilidade ^{57,62,117}.

O uso do TYSABRI está associado a um risco de infeções oportunistas que inclui o LMP sendo estas pouco frequentes. Estão notificados outros casos de infeções, algumas das quais fatais, de encefalite e meningite causadas por herpes simplex ou varicela-zooster, bem como casos raros de necrose aguda da retina. Foram, ainda, notificados casos de neuropatia de células granulares, que possuem sintomas semelhantes aos da LMP e são causados pelo vírus JC ^{57,62,117}.

Estão notificadas outras reações adversas raras como casos graves de anemia e anemia hemolítica, casos espontâneos de lesões hepáticas graves e reações anafiláticas ¹¹⁷.

12.1.17. Notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas

O Natalizumab, sendo também um anticorpo monoclonal humanizado, pode contribuir para as reações de hipersensibilidade, justificando o número elevado de notificações da SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração”. A via de administração, por perfusão intravenosa, pode também ser a causa do aumento destas perturbações e do número de notificações da SOC “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (Quadro 9).

Sendo as moléculas de adesão celular vascular o alvo terapêutico do NAT que contribui para a limitação da atividade dos leucócitos, pode justificar o facto de ocorrer maior número de reações adversas incluídas na SOC “Infeções e infestações”, como a LMP (Quadro 9).

O número de notificações registadas em Portugal para o TYSABRI (Natalizumab), podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.18. Plano de gestão do risco

No Quadro 15 estão sumariamente descritas as medidas de minimização dos riscos relativamente às questões de segurança do TYSABRI.

Quadro 15- Plano sumário das medidas de minimização dos riscos do TYSABRI (Natalizumab) ¹¹⁸.

Questões de segurança	Medidas de minimização dos riscos	Medidas adicionais de minimização do risco
Infeções oportunistas, incluindo LMP	Risco aumentado de LMP para doentes positivos antiJVC e em particular para os doentes que tem os três fatores de risco (AntiJVC positivo, uso anterior de imunossupressores e duração do tratamento com natalizumab com um período superior de 2 anos. Realização de análises serológicas, a todos os doentes, ao vírus JC antes do início e durante a terapêutica, com uma frequência de 6 em 6 meses, até chegar aos 2 anos de tratamento.	Frequência das análises. Vigilância contínua de sinais e sintomas de LMP, aproximadamente de 6 meses após descontinuação. Publicação dos últimos dados relativos a LMP nos websites das empresas responsáveis.
Formação de anticorpos antinatalizumab	Recomendação de que a terapia deverá ser, cuidadosamente, reconsiderada em doentes em que não se observe evidência benéfica da terapêutica, após os 6 meses de tratamento. Verificação dos anticorpos caso ocorra efeitos adversos relacionados com a perfusão e antes do ajuste da dose.	

No Quadro 16 estão identificadas as questões de segurança para os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes ao TYSABRI.

Quadro 16- Resumo das questões de segurança do TYSABRI (Natalizumab) ¹¹⁸.

TYSABRI (Natalizumab)	
Riscos importantes identificados	Infeções; LMP; Infeções herpéticas; Hipersensibilidade; Formação de anticorpos Antinatalizumab.
Riscos potencialmente importantes	Malignidades.
Dados desconhecidos	Impacto na fertilidade; Uso durante a gravidez; Uso na população pediátrica; Risco de LMP na transição entre DMDs com efeito imunossupressor.

Fingolimod

12.1.19. Efeitos adversos

As reações adversas do Fingolimod estão associadas à presença dos recetores S1P em vários órgãos e tecidos como o coração, retina, pulmões e fígado. Alguns doentes, podem desenvolver bradicardia ou bloqueio da condução atrioventricular, sendo estes frequentes, tornando este fármaco contraindicado para doentes com comorbilidades do foro cardíaco. Existe ainda a necessidade de monitorizar os doentes durante pelo menos seis horas após a primeira administração ¹¹⁹.

Estão, também, associados outros efeitos adversos frequentes como: gripe, sinusite, infeções virais herpéticas, bronquite, carcinoma basocelular, linfopenia, leucopenia, depressão, cefaleias, tonturas, hipertensão, enxaquecas, tosse, diarreia, eczema,

alopécia, prurido, lombalgia, astenia e função hepática elevada. O edema macular é, igualmente, um efeito adverso embora pouco frequente, mas a sua incidência aumenta em doentes com história clínica de uveíte ^{119,120}.

Foram notificados casos de linfomas e casos de infeções oportunistas: virais (por exemplo, *Varicela zoster*, JVC causando LMP e *Herpes simplex*), fúngicas, (por exemplo, criptococos incluindo meningite criptocócica), bacterianas (por exemplo, micobactérias atípicas) ^{119,120}.

Estão descritos casos muito raros de síndrome hemofagocítica que são fatais em doentes com infeções e tratados com fingolimod ¹²⁰.

12.1.20. Notificações de suspeita de reações adversas

O facto do fingolimod interagir com os recetores S1P, que estão localizados em vários tecidos celulares, pode justificar o aumento do número de notificações em várias SOC, como das “Doenças do sistema nervoso” e das “Infeções e infestações”. Uma vez que o fingolimod exerce o seu efeito na recirculação dos linfócitos, pode contribuir para o aumento de infeções oportunistas, levando também a um maior número de notificações da SOC “Infeções e infestações” (Quadro 9).

O número de notificações registadas em Portugal para o GILENYA (Fingolimod), podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.21. Plano de gestão do risco

No Quadro 17 estão sumariamente descritas as medidas de minimização dos riscos relativamente às questões de segurança. Estão também representados os riscos, identificados e potenciais, e, os dados desconhecidos referentes ao GILENYA.

Quadro 17- Plano sumário das medidas de minimização dos riscos do GILENYA (Fingolimod) ¹²¹.

Questões de segurança	Medidas de minimização do risco de rotina e adicionais
Riscos identificados	
Bradicardia (incluindo defeitos de condução) que ocorrem após a primeira dose	<p>O GILENYA não deve ser utilizado em doentes que utilizem medicamentos antiarrítmicos de classe Ia e III e em doentes que possuam outro tipo de condições cardíaco e cerebrovasculares.</p> <p>A bradicardia e o bloqueio atrioventricular estão identificados como efeitos adversos frequentes.</p>
Hipertensão	<p>O controlo da pressão arterial deve ser regular em doentes que necessitem tratamento com anti-hipertensivos ou deve ser descontinuado.</p> <p>O GILENYA não deve ser utilizado em doentes com a hipertensão descontrolada.</p>
Transaminases hepáticas elevadas	<p>Na ausência de sinais clínicos, deverão ser realizados testes para avaliar e monitorizar os níveis de transaminases hepática, nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 durante o tratamento e, periodicamente, após este deste.</p> <p>Se as transaminases estiverem 5 vezes acima do seu normal, deverá ser instituída ao doente uma monitorização mais frequente.</p> <p>O tratamento deve ser descontinuado caso se confirme lesão hepática significativa.</p>
Edema macular	Avaliação oftalmológica 3 a 4 meses após o início do tratamento. Doentes com histórico de uveíte e diabéticos possuem um risco aumentado de edema macular.
Infeções	Devem ser realizadas hemogramas completos (Dentro de 6 meses) antes, durante o tratamento e em caso de sinais de infeções.
Riscos potenciais	
Cancro da pele	Nenhuma
LMP	Nenhuma
Dados desconhecidos	
Uso na população idosa	O fingolimod deve ser usado com precaução em doentes acima dos 65 anos de idade, ainda que existam dados de segurança e eficácia insuficientes.
Uso na população pediátrica	A segurança e eficácia não estão ainda estabelecidas.

No Quadro 18 estão identificadas as questões de segurança para os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes ao GILENYA (Fingolimod).

Quadro 18- Resumo das questões de segurança do GILENYA (Fingolimod) ¹²².

GILENYA (Fingolimod)	
Riscos importantes identificados	Bradicardia (incluindo defeitos de condução) que ocorrem após a primeira dose; Hipertensão; Transaminases hepáticas elevadas; Edema macular; Infeções.
Riscos potencialmente importantes	Cancro da pele; Linfoma; Prolongamento do intervalo QT; LMP.
Dados desconhecidos	Uso em doentes idosos; Uso na população pediátrica; Uso durante a gravidez e lactação; Uso em doentes com a diabetes; Uso em doentes com condições cardiovasculares.

Mitoxantrona

12.1.22. Efeitos adversos

A eficácia clínica da mitoxantrona está associada ao aumento do risco de alguns efeitos adversos que incluem, principalmente, a cardiotoxicidade, alguns tipos de tumores do sangue e mielosupressão ^{55,71}.

As reações adversas mais frequentes associadas à mitoxantrona são: náuseas, fadiga, alopecia, anemia, cefaleia, infeções do trato respiratório superior e do trato

urinário, desregulação do período menstrual, estomatite, amenorreia, leucopenia, diarreia, obstipação, rinite, sinusite, faringite e eletrocardiograma anormal ^{55,71,123}.

É importante salientar que o tratamento com mitoxantrona possui efeitos cumulativos no organismo e deve ser descontinuado após doze perfusões. A razão para esta restrição é o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva, com fração de ejeção ventricular esquerda, que pode ocorrer mesmo após a conclusão do tratamento. Foram, também, notificados casos fatais de leucemia mieloide aguda. A FDA recomenda uma monitorização contínua da contagem dos glóbulos vermelhos, mesmo após a descontinuação da terapia ^{55,69,71}.

12.1.23. Notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas

A mitoxantrona, por ser um agente imunossupressor e citotóxico, contribui para um aumento de tumores e mielosupressão, o que pode justificar o número mais elevado das SOC, “Infeções e infestações” e “Doenças do sangue e do sistema linfático” (Quadro 9).

O número de notificações registadas em Portugal para o Mitoxantrona, podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.24. Plano de gestão do risco

Em relação ao NOVANTRONE (Mitoxantrona), as questões de segurança como, a cardiotoxicidade a hematotoxicidade, a mielosupressão e a teratogenicidade, estão identificadas como riscos identificados importantes ¹²⁴.

Ciclofosfamida

12.1.25. Reações adversas

Os principais problemas de segurança terapêutica associados à ciclofosfamida incluem o cancro da bexiga e toxicidade gonadal e os efeitos adversos frequentes são, alopecia, náuseas, vomito, mielosupressão e azoospermia transiente, cistite hemorrágica, leucopenia, miocardite, infertilidade, amenorreia, osteoporose, cancro da bexiga e fibrose intersticial pulmonar ^{76,125}.

Os doentes devem ser monitorizados para o caso de reações mais severas que incluem infeções, esterilidade, cancro da bexiga e outras malignidades secundárias, sendo, por isso, necessário avaliar com mais cuidado o risco-benefício do uso da ciclofosfamida na população pediátrica ^{76,125}.

12.1.26. Notificações de suspeita de reações adversas

A ciclofosfamida é também um agente imunossupressor e citotóxico e, pela mesma razão que a mitoxantrona, contribui para um aumento de tumores e mielosupressão, o que pode justificar o número mais elevado das SOC “Infeções e infestações” e “Doenças do sangue e do sistema linfático” (Quadro 9).

O número de notificações registadas em Portugal para a ciclofosfamida, podem ser consultadas no Quadro 20.

12.1.27. Plano de gestão do risco

No Quadro 19 estão identificados as questões de segurança para os riscos, importantes identificados e potencialmente importantes, e, os dados desconhecidos referentes à Ciclofosfamida.

Quadro 19- Resumo das questões de segurança da Ciclofosfamida ¹²⁶.

Ciclofosfamida	
Riscos importantes identificados	Mielosupressão (leucopenia, neutropenia e trombocitopenia) Imunossupressão; Infertilidade; Malignidades secundárias; Náuseas e Vômitos.
Riscos potencialmente importantes	Genotoxicidade.
Dados desconhecidos	Nenhum

Notificações em Portugal

O número de notificações registadas em Portugal até Abril de 2018 pode ser consultado no Quadro 20. A pesquisa foi realizada por nome comercial e por substância ativa. Constatou-se, que em alguns casos, o número de notificações registadas tem o mesmo valor para o nome comercial e para o genérico, subentendendo-se que o mesmo número de notificações possa ter sido utilizado para ambas. Noutros casos, como as formulações IFN- β -1b, IFN- β -1a, alemtuzumab e fingolimod o número de notificações registadas são diferentes, subentendendo-se que possam ter havido notificações individuais para o nome comercial e para o genérico. Por fim, houve DMDs que apenas possuíam notificações registadas por substância ativa.

Outro facto constatado foi o número elevado de doentes de EM que se prevê estarem sob o tratamento com estes DMDs, o número de notificações de suspeita de RAM parece ser reduzido este facto pode traduzir a subnotificação existente nesta terapêutica.

Quadro 20- Quadro resumo do número de notificações registadas por DMD em Portugal ¹²⁷.

Portugal	Número de notificações registadas	
	Nome comercial	Substância ativa
BETAFERON (IFN- β -1b)	28	42
EXTAVIA (IFN- β -1b)	6	42
AVONEX (IFN- β -1a)	47	92
REBIF (IFN- β -1a)	44	92
PLEGRIDY (peginterferão β -1a)	15	15
COPAXONE (Acetato de glatirâmero)	-	62
AUBAGIO (Teriflunamida)	31	31
TECFIDERA (Fumarato de dimetilo)	61	61
LEMTRADA (Alemtuzumab)	7	25
TYSABRI (Natalizumab)	71	71
GILENYA (Fingolimod)	80	99
NOVANTRONE (Mitoxantrona)	-	10
ENDOXAN (Ciclofosfamida)	-	178

No Quadro 21 e 22, estão representadas de forma resumida os efeitos adversos característicos dos perfis de segurança dos DMDs de primeira e segunda linha com as respetivas medidas de minimização do risco.

Quadro 21- Quadro resumo dos efeitos adversos característicos do perfil de segurança e as respetivas medidas de minimização dos riscos dos DMDs de primeira linha.

DMDs	Via de admin.	Efeitos adversos característicos do perfil de segurança	Medidas de minimização do risco
Terapêutica de primeira linha			
BETAFERON e EXTAVIA (Formulações Interferão-β-1a)	SC	Sintomas tipo-gripe; Reações no local de administração.	Tendem ser transientes passando com a continuação do tratamento. Técnicas de injeção asséptica e rotação dos locais de administração*.
AVONEX e REBIF (Formulações Interferão-β-1b)	IM, SC	Sintomas tipo-gripe; Reações no local de administração;	Tendem ser transientes passando com a continuação do tratamento. Técnicas de injeção asséptica e rotação dos locais de administração*.
PLEGRIDYP (Peginterferão β-1a)	IM	Sintomas tipo-gripe; Reações no local de administração;	Tendem ser transientes passando com a continuação do tratamento. Técnicas de injeção asséptica e rotação dos locais de administração*.
COPAXONE (Acetato de glatirâmero)	SC	Reações imediatas após administração do injetável; Reações no local de administração; Lipoatrofia;	Tendem ser transientes passando com a continuação do tratamento. Técnicas de injeção asséptica e rotação dos locais de administração*.
AUBAGIO (Teriflunamida)	VO	Alopecia; Erupções cutâneas; Náuseas; Aumento das transaminases;	Tendem ser transientes passando com a continuação do tratamento. Monitorização da função hepática.
TECFIDERA (Fumarato de dimetilo)	VO	Irritações gastrointestinais e rubor;	Redução temporária da dose para 120 mg e tomar juntamente com os alimentos.
LEMTRADA (Alemtuzumab)	IV	Linfopenia Reações associadas à perfusão; Aumento do risco de infeções; Alterações da tiroide.	Monitorização da função hepática; Profilaxia com corticosteroides, anti-histamínicos e/ou antipiréticos. Profilaxia com anti-herpéticos, Não administrar em conjunto com anti-tumorais ou imunossupressores. Monitorização da função da tiroide.

*Estas técnicas não constam nos planos de mediadas de minimização do risco, mas sim, nas precauções dos resumos das características do medicamento e são transversais a todos fármacos modificadores da doença que sejam por administração de injetáveis.

Quadro 22- Quadro resumo dos efeitos adversos característicos do perfil de segurança e as respectivas medidas de minimização do risco dos DMDs de segunda linha.

DMDs	Via de admin.	Efeitos adversos característicos do perfil de segurança	Medidas de minimização do risco
Terapêutica de segunda linha			
TYSABRI (Natalizumab)	IV	LMP	Risco aumentado de LMP para doentes positivos anti-JVC e em particular para os doentes que tem os três fatores de risco (Anti-JVC positivo, uso anterior de imunossuppressores e duração do tratamento com natalizumab com um período superior de 2 anos); Realização de análises serológicas, a todos os doentes, ao vírus JC antes do início e durante a terapêutica, com uma frequência de 6 em 6 meses, até chegar aos 2 anos de tratamento. Verificação dos anticorpos anti-natalizumab.
AUBAGIO (Fingolimod)	VO	Reações de perfusão. Bradicardia	A iniciação do tratamento com fingolimod pode resultar numa diminuição transiente do ritmo cardíaco e pode estar, também, associado ao atraso da condução atrioventricular. A monitorização de sinais e sintomas de bradicardia durante 6h após o início do tratamento. Caso ocorram sintomas do tipo bradicardia, deverá iniciar-se um protocolo apropriado e uma contínua observação até que os sintomas terminem. Fingolimod em doentes cardíacos: o benefício-risco deve ser avaliado com cuidado e, antes do início do tratamento, os doentes devem ser aconselhados pelo cardiologista. Avaliação oftalmológica 3 a 4 meses após o início do tratamento.
		Edema macular	Doentes com histórico de uveíte e diabéticos possuem um risco aumentado de edema macular.

Quadro 22- Quadro resumo dos efeitos adversos característicos do perfil de segurança e as respetivas medidas de minimização do risco dos DMDs de segunda linha. (Continuação)

DMDs	Via de admin.	Efeitos adversos característicos do perfil de segurança	Medidas de minimização do risco
NOVANTRONE (Mitoxantrona)	IV	Cardiotoxicidade; Mielosupressão; Tumores no sangue.	Nenhuma
ENDOXAN (Ciclofosfamida)	VO e IV	Mielosupressão; Toxicidade gonadal; Cancro da bexiga; Infertilidade.	Nenhuma Nenhuma Nenhuma

13. Considerações finais

Com o surgimento dos fármacos modificadores da doença, passou a ser possível reduzir a gravidade dos episódios, bem como diminuir a progressão da doença, contribuindo assim para uma melhor qualidade de vida do doente.

Porém, os fármacos modificadores da doença aprovados apresentam diferentes níveis de eficácia e tolerabilidade. Destacam-se as formulações- β e o acetato de glatirâmero, que são considerados as escolhas mais comuns na terapia de primeira linha da esclerose múltipla, por possuírem um perfil de segurança a longo termo mais favorável e requisitos mínimos de monitorização. Os sintomas tipo-gripe e reações no local de administração e as reações imediatas, após administração do injetável e alipoatrofia respetivamente, são os efeitos adversos mais comuns. Seguidos da teriflunamida e fumarato de dimetilo, com os seguintes efeitos adversos: alopecia e aumento das enzimas hepáticas; irritações gastrointestinais e rubor, respetivamente.

Por fim, os fármacos modificadores da doença de segunda linha com eficácia superior, por possuírem um perfil de segurança desfavorável, com exigências de monitorização específicas e com efeitos adversos que podem comprometer, ainda mais, a qualidade de vida dos doentes, são utilizados, apenas, quando a terapêutica de primeira linha falha, por intolerância dos efeitos adversos ou, nas formas mais agressivas da esclerose múltipla. Entre estes encontram-se o alemtuzumab, natalizumab e a ciclofosfamida, sendo alguns dos seus riscos identificados importantes, como condições autoimunes, a leucoencefalomielite multifocal progressiva e mielosupressão, respetivamente, e, o fingolimod, a mitoxantrona a cardiotoxicidade.

É indispensável realçar que, para além dos riscos identificados e dos riscos potencialmente importantes já descritos, esta terapêutica possui um perfil de segurança de longa duração desconhecido e informação desconhecida em relação ao uso da mesma em populações especiais.

Neste sentido, a bem da qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla, são necessários mais estudos de monitorização que melhorem o conhecimento do perfil de segurança (sobretudo a longo prazo) e das medidas de minimização de risco da terapêutica modificadora desta doença.

14. Referências bibliográficas

1. Complete T, Reference D. Martindale. 36th ed. Pharmaceutical Press; 2009. 893 p.
2. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-martin charcot: The father of neurology;9(1):46–9.
3. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794-1848). Vol. 31, Neurological Sciences. Springer Milan; 2010. p. 29–33.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Em: Lancet. Churchill Livingstone Elsevier; 2002. p. 1221–31. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=TrdFB8JxtaAC&lpg=PR1&hl=pt-PT&pg=PR1#v=onepage&q&f=false>
5. Msif. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Mult Scler Int Fed. 2013;1–28.
6. Fallis A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Vol. II, Journal of Chemical Information and Modeling. 2015. 3576 p.
7. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Vol. 13, European Journal of Neurology. Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 700–22.
8. Rensel M, Orla G. Fast Facts: Multiple Sclerosis. 2014;1–138.
9. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol. 2004;3(12):709–18.
10. Annibali V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. Cytokine Growth Factor Rev. Abril de 2015;26(2):221–8.
11. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosisAn update. Vol. 14, Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2017. p. 35–45.
12. Grau-López L, Granada ML, Raïch-Regué D, Naranjo-Gómez M, Borràs-Serres FE, Martínez-Cáceres E, et al. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. BMC Neurol. 2012;12(1):103.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis [Internet]. Vol. 372, The Lancet. 2008. p. 1502–17.
14. Yaldizli Ö, Sethi V, Pardini M, Tur C, Mok KY, Muhlert N, et al. HLA-DRB*1501 associations with magnetic resonance imaging measures of grey matter pathology in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. Maio de 2016;7:47–52.
15. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Bradley WG (Walter G. Bradley's neurology in clinical practice.
16. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan S V. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. Neurology. 13 de Março de 2012;78(11):823–32.
17. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol. Janeiro de 2012.

18. Suneetha A, Raja Rajeswari K. Role of dimethyl fumarate in oxidative stress of multiple sclerosis: A review. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 15 de Abril de 2016;1019:15–20.
19. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R. The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis, Principles and Current Evidence: A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. 2014;72.
20. Przybek J, Gniatkowska I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. Vol. 49, *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2015. p. 313–21.
21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Vol. 83, *Neurology. American Academy of Neurology;* 2014. p. 278–86.
22. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157–69.
23. Huang DR. Challenges in randomized controlled trials and emerging multiple sclerosis therapeutics. Vol. 31, *Neuroscience Bulletin.* 2015. p. 745–54.
24. Raffel J, Wakerley B, Nicholas R. Multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Setembro de 2016;44(9):537–41.
25. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Vol. 389, *The Lancet.* 2017. p. 1336–46.
26. Diagnostic Signature Challenge - MS Stage Sub-Challenge | sbv IMPROVER.
27. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Vol. 112, *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2010. p. 609–15.
28. Ben-Zacharia AB. Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. *Mt Sinai J Med.* 1 de Março de 2011;78(2):176–91.
29. English C, Aloji JJ. New FDA-approved disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Vol. 37, *Clinical Therapeutics.* 2015. p. 691–715.
30. Hartung H-P, Montalban X, Sorensen PS, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 9 de Março de 2011;11(3):351–62.
31. Pistono C, Osera C, Boiocchi C, Mallucci G, Cuccia M, Bergamaschi R, et al. What's new about oral treatments in Multiple Sclerosis? Immunogenetics still under question. Vol. 120, *Pharmacological Research. Academic Press;* 2017. p. 279–93.
32. Direção-Geral da Saúde. Norma DGS: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. *Direção-Geral da Saúde.* 2015;1–31.
33. Food and Drug Administration. Ocrevus (ocrelizumab) Injection [Internet]. FDA. 2017.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Ocrevus EMEA/H/C/004043/0000. 2017.
35. Infomed. Resultados da Pesquisa de Medicamentos [Internet].
36. INFARMED. Leustantin-Resumo das Características do Medicamento.

37. INFARMED. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR * Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde;
38. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Find medicine - Mavenclad.
39. Dörr J, Paul F. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(6).
40. Rudick RA, Goelz SE. Beta-interferon for multiple sclerosis. Vol. 317, *Experimental Cell Research*. 2011. p. 1301–11.
41. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Vol. 89, *Mayo Clinic Proceedings*. Biogen Idec, Cambridge, MA; 2014. p. 225–40.
42. English C, Aloji JJ. New FDA-approved disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Vol. 37, *Clinical Therapeutics*. 2015. p. 691–715.
43. Paolicelli D, Direnzo V, Trojano M. review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biol Targets Ther*. 2009;3:369–76.
44. Weinstock-Guttman B, Nair K V., Glajch JL, Ganguly TC, Kantor D. Two decades of glatiramer acetate: From initial discovery to the current development of generics. *J Neurol Sci*. Maio de 2017;376:255–9.
45. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2013. p. 543–53.
46. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol*. 1 de Janeiro de 1971;1(4):242–8.
47. English C, Aloji JJ. New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. Abril de 2015;37(4):691–715.
48. Chan A, de Seze J, Comabella M. Teriflunomide in Patients with Relapsing-Remitting Forms of Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. Janeiro de 2016;30(1):41–51.
49. Miller AE. Teriflunomide: A Once-daily Oral Medication for the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. Outubro de 2015;37(10):2366–80.
50. Kasarekto K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Członkowski A, Mirowska-Guzel D. Mechanism of action of three newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. Vol. 69, *Pharmacological Reports*. 2017. p. 702–8.
51. Pistono C, Osera C, Boiocchi C, Mallucci G, Cuccia M, Bergamaschi R, et al. What's new about oral treatments in Multiple Sclerosis? Immunogenetics still under question. *Pharmacol Res*. Junho de 2017;120:279–93.
52. Suneetha A, Raja Rajeswari K. Role of dimethyl fumarate in oxidative stress of multiple sclerosis: A review. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. Abril de 2016;1019:15–20.
53. Kasarekto K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Członkowski A, Mirowska-Guzel D. Mechanism of action of three newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. *Pharmacol Reports*. Agosto de 2017;69(4):702–8.
54. Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. Vol. 262,

- Experimental Neurology. 2014. p. 37–43.
55. Kieseier BC, Jeffery DR. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. Setembro de 2010;3(5):277–91.
 56. Hartung H-P, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. Janeiro de 2015;21(1):22–34.
 57. Correia I, Batista S, Galego O, Marques I, Jesus-Ribeiro J, Martins A, et al. Long-term effectiveness and safety of natalizumab in a Portuguese population. *Int Immunopharmacol*. Maio de 2017;46:105–11.
 58. Eckstein C, Bhatti MT. Currently approved and emerging oral therapies in multiple sclerosis: An update for the ophthalmologist. Vol. 61, *Survey of Ophthalmology*. 2016. p. 318–32.
 59. Al-Khamis FA. The use of immune modulating drugs for the treatment of multiple sclerosis. Vol. 21, *Neurosciences*. Medical Services Division, Ministry of Defence; 2016. p. 4–9.
 60. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2 de Março de 2006;354(9):899–910.
 61. McCormack PL. Natalizumab: A review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2013;73(13):1463–81.
 62. Chataway J, Miller DH. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. Janeiro de 2013;10(1):19–28.
 63. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Public Health Advisory - Suspended Marketing of Tysabri (natalizumab).
 64. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Information For Healthcare Professionals - Natalizumab Injection for Intravenous Use (marketed as Tysabri) - (2/2006).
 65. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. Fevereiro de 2016;30(2):135–47.
 66. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung H-P. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol*. Janeiro de 2012;142(1):15–24.
 67. Meissner A, Limmroth V. Update on the cardiovascular profile of fingolimod in the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS). Vol. 8, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier; 2016. p. 19–26.
 68. Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: recent findings and new perspectives. *Pharmacol Ther*. Novembro de 2017.
 69. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. Janeiro de 2006;109(1–2):198–209.
 70. Wundes A, Kraft GH, Bowen JD, Gooley TA, Nash RA. Mitoxantrone for worsening multiple sclerosis: Tolerability, toxicity, adherence and efficacy in the clinical setting.

Clin Neurol Neurosurg. Dezembro de 2010;112(10):876–82.

71. European Medicines Agency. Novantrone Anexo III Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.
72. INFARMED. Endoxan-Resumo das Características do Medicamento. Infomed. 2017.
73. INFARMED. Endoxan-Resumo das Características do Medicamento. Infomed. 2013;
74. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 1 de Outubro de 2007;4(4):654–60.
75. Narula S, Banwell B. Treatment of multiple sclerosis in children and its challenges. Vol. 44, *Presse médicale* (Paris, France : 1983). Elsevier Masson; 2015. p. e153–8.
76. Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord*. Novembro de 2009;2(6):50–61.
77. García Merino & A, Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A, et al. NEUROLOGÍA Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016 PALABRAS CLAVE. *Neurología*. 1 de Março de 2017;32(2):113–9.
78. Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. Janeiro de 2013;10(1):77–88.
79. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. 2002;1–38.
80. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema Português de farmacovigilância. *Acta Med Port*. 2012;25(4):241–9.
81. Romão NJMHA. Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. 15 DE SETEMBRO DE 2016.
82. European Medicines Agency. European Medicines Agency - About Us - History of EMA. European Medicines Agency official website. 2016.
83. European Parliament. Directiva 2010/84/UE Do Parlamento Europeu E Do Conselho. *Off J Eur Union*. 2010;74–99.
84. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. Maio de 2015;38(5):437–53.
85. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Post-authorisation procedural Q&A - Renewals: questions and answers.
86. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) Date for coming into effect of first version 2 July 2012 Date for coming into effect of Revision 1 Date for coming into effect of Revision 2*. 2017.
87. European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Medicines under additional monitoring.
88. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional - INFARMED, I.P. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional>

89. Notificar Reação - INFARMED, I.P. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
90. European Medicines Agency. Section 4.8: Undesirable effects. 2013. p. 1–42.
91. Silva JC Da, Soares M, Martins S. Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). Infarmed. 2012.
92. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Introductory Guide MedDRA Version 15.1. 2012. p. 1–78.
93. Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. Maio de 2014;3(3):294–302.
94. European Medicines Agency. REBIF-ANEXO I Resumo das Características do Medicamento.
95. European Medicines Agency. AVONEX-ANEXO I Resumo das Características do Medicamento.
96. European Medicines Agency. EXTAVIA-ANEXO I Resumo das Características do Medicamento.
97. European Medicines Agency. Betaferon-ANEXO I Resumo das Características do Medicamento.
98. European Medicines Agency. Plegridy-ANEXO I Resumo das Características do Medicamento.
99. VigiAccess. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>
100. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: EXTAVIA EMEA/H/C/933.
101. Goods Administration T. Australian Public Assessment Report for interferon beta-1a. 2013.
102. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Plegridy EMEA/H/C/002827/0000. 2014.
103. Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone®) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. Maio de 2003;98(2):245–55.
104. Rizvi SA, Kim E, Moodie J. Glatiramer in the treatment of multiple sclerosis [Internet]. Vol. 1, *International Journal of Nanomedicine*. Dove Press; 2006. p. 283–9.
105. Lebrun C, Mondot L, Bertagna M, Calleja A, Cohen M. Endermology: A treatment for injection-induced lipoatrophy in multiple sclerosis patients treated with sub cutaneous glatiramer acetate. *Clin Neurol Neurosurg*. Novembro de 2011;113(9):721–4.
106. Food and Drug Administration. COPAXONE-FULL PRESCRIBING INFORMATION.
107. Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Public Assessment Report Decentralised Procedure: Copaxone 40 mg/ml Solution for Injection, Pre-filled Syringe (Glatiramer acetate). 2017. p. 28.
108. European Medicines Agency. Aubagio-Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. 2017.

109. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: AUBAGIO EMEA/H/C/002514/0000. 2013.
110. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 20 de Setembro de 2012;367(12):1098–107.
111. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. Julho de 2016;7(4):198–207.
112. European Medicines Agency. Tecfidera-Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. 2017.
113. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Tecfidera EMEA/H/C/002601/0000. 2012;44(June):1–91.
114. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci*. 20 de Julho de 2015;16(7):16414–39.
115. European Medicines Agency. Lemtrada-ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
116. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Lemtrada EMEA/H/C/003718/0000. Vol. 44. 2013.
117. European Medicines Agency. Tysabri- Anexo I Resumo Das Características Do Medicamento. 2017.
118. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Tysabri EMEA/H/C/000603/II/0077. 2016.
119. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Vol. 389, *The Lancet*. 2017. p. 1347–56.
120. European Medicines Agency. Gilenya Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Fingolimod. 2010;1–29.
121. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Gilenya (EMA/H/C/2202). Assessment. 2011;44(February):1–117.
122. European Medicines Agency. Gilenya: Assessment Report. 2011.
123. Hans-Peter Hartung, Richard Gonsette, Nikolaus König, Hubert Kwiecinski, Andreas Guseo, Sean P Morrissey HK, Thomas Zwingers and the M in MSSG (MIMS)*. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebocontrolled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;vol 360.
124. Committee for Medicinal Products for Human Use. Novantrone EMEA-H-A-30-1399. 2016.
125. Chitnis T. Disease-Modifying Therapy of Pediatric Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. Janeiro de 2013;10(1):89–96.
126. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Public assessment report. 2013;1–42.
127. European Medicines Agency. Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas. Disponível em: <http://www.adrreports.eu/pt/index.html>

128. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. Fevereiro de 2011;69(2):292–302.

Anexo I

Cr terios de McDonald para o diagnostico da Esclerose múltipla. Adaptado de C. Polman et al, 2011 ¹²⁸

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥ 2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥ 2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)