



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ligia Nogueira Manso

**REAÇÕES CUTÂNEAS PROVOCADAS POR IMUNOMODULADORES
INJETÁVEIS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador(a): Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha

**Botucatu
2016**

Ligia Nogueira Manso

REAÇÕES CUTÂNEAS PROVOCADAS POR IMUNOMODULADORES
INJETÁVEIS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha

Botucatu
2016

Dedicatória

Minha gratidão, em primeiro lugar, a Deus, por estar comigo em todos os momentos iluminando-me, sendo meu refúgio e fortaleza nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais que ensinaram os valores da vida, orientando sempre que o esforço e a dedicação são indispensáveis para alcance dos objetivos que se almeja. Minha eterna gratidão por não medirem esforços, para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

Ao meu marido por entender a minha ausência nos muitos momentos desde que ingressei no Mestrado até a conclusão desta dissertação e por suportar meus momentos de ansiedade e estresse durante todos esses meses. Obrigado pelo apoio, incentivo, paciência e carinho dispensado a mim neste período.

Agradecimentos

À Professora Doutora Luciana Patrícia Fernandes Abbade, orientadora deste trabalho, pelo apoio, paciência, por ter me conduzido com a calma e serenidade necessária para superar os momentos difíceis, pela motivação nos momentos de desânimo, por acreditar em mim e por estar sempre muito presente ajudando e colaborando de forma tão competente, profissional e materna. Obrigado por aceitar o desafio proposto e por tê-lo cumprido de forma tão leve e carinhosa.

À todas as professoras do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial as que ministraram as disciplinas que cursei, pois contribuíram muito para o meu crescimento profissional e pessoal.

À Diretora de enfermagem Karen Batista pelo incentivo e colaboração, para que este trabalho fosse realizado.

À Ana Silvia Barraviera e Denize Zornoff do NEAD-TIS pelas sugestões e aprimoramento editorial do produto.

À Eliete Correa Soares pelo registro fotográfico do produto.

Às amigas da Pós graduação pelo apoio, ajuda e pelas ricas trocas de informações que tivemos durante esta trajetória, em especial Karina Freitas e Kássia Pinho.

À todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo, pela sua preciosa colaboração, sem a qual não seria possível a sua concretização.

Epígrafe

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

Manso, L.N. **Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis associadas ao tratamento de esclerose múltipla.** Dissertação (Mestrado Profissional) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

RESUMO

Introdução: Esclerose Múltipla é uma doença crônica, que provoca inflamação e degeneração do sistema nervoso central. É uma considerável causa de incapacidade em adultos jovens. Os tratamentos de escolha são com imunomoduladores injetáveis, objetivando retardar a progressão da doença e minimizar os surtos de atividade inflamatória. Entretanto estes imunomoduladores provocam uma série de eventos adversos, sendo um dos mais frequentes a reação cutânea no local da aplicação. **Objetivo:** Identificar e analisar a ocorrência de reações cutâneas aos imunomoduladores injetáveis nos pacientes portadores de esclerose múltipla e propor um guia técnico sobre os cuidados necessários para auto-aplicação de imunomoduladores injetáveis utilizadas no seu tratamento. **Método:** Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, transversal de abordagem quantitativa. A coleta foi realizada no período de janeiro a setembro de 2015, por meio de um instrumento estruturado aplicado aos participantes da pesquisa, que são os pacientes portadores de esclerose múltipla em tratamento no ambulatório de neuroimunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, a coleta de dados foi realizada após parecer favorável do comitê de ética e pesquisa. **Resultados:** Foram avaliados 116 portadores de esclerose múltipla, a maioria do sexo feminino (72%), cor branca (98%), com idade média de 39,8 anos, forma clínica predominante do tipo remitente recorrente (70,6%). A reação cutânea local prévia aos imunomoduladores injetáveis ocorreu em 87%, sendo que 23% apresentaram reação recente. As principais reações locais foram hiperemia (74%), endurecimento da pele (59%), equimose (51%), edema (46%) e calor (43%). A maior parte das reações foram consideradas moderadas a graves. O acetato de glatirâmer foi o imunomodulador mais envolvido com as reações cutâneas. **Produto:** Elaborado um guia técnico em formato virtual (e-Book), com orientações básicas para pacientes, familiares e profissionais de saúde sobre os cuidados necessários para auto-aplicação de terapias injetáveis utilizadas no

tratamento de esclerose múltipla. **Conclusões:** A maioria dos pacientes apresentaram reações cutâneas no local de aplicação. Os efeitos adversos cutâneos podem comprometer a adesão ao tratamento e afetar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, é importante a avaliação diagnóstica precoce e cuidado para evitar tais eventos. A maioria dos artigos analisados neste estudo descrevem reações cutâneas mais graves e poucos discutem sobre ocorrência de reação cutânea com curta duração. Pesquisas futuras devem ter como principal objetivo avaliar os determinantes das reações adversas nos tratamentos em longo prazo, sendo necessário investigar a relação entre o número de aplicações, doses, localização anatômica e obesidade.

Palavras Chaves: esclerose múltipla, reação cutânea, imunomoduladores.

Manso, L.N. **Skin reactions to injectable immunomodulators associated with the treatment of multiple sclerosis. Dissertation (Professional Masters)** Clinical Hospital of Botucatu Medical School, Botucatu 2016.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic disease that causes inflammation and degeneration of the central nervous system. It is a significant cause of disability in young adults. The treatments of choice consist of injectable immunomodulators in order to slow down the progression of the disease and minimize the surges of inflammatory activity. However, these immunomodulators cause a number of adverse events, one of the most common is cutaneous reaction at the injection site.

Objective: To identify and analyze the occurrence of cutaneous reactions to injectable immunomodulators in patients with multiple sclerosis and propose a technical guide for the necessary care in the self-administration of injectable immunomodulators used in the treatment. **Method:** This is a prospective, observational, cross-sectional quantitative study. Data collection was conducted from January 2015 to September 2015, through a structured instrument applied to the research participants who are multiple sclerosis patients undergoing treatment at the Neuro-immunology Clinic of the Botucatu Medical School. **Results:** We evaluated 116 patients with multiple sclerosis, the majority was female (72%), white (98%), mean age 39.8 years and the predominant clinical form was recurring remitting type (70.6%). Previous skin reaction to injectable immunomodulators occurred in 87%, of which 23 % were recent reactions. The main local reactions were hyperemia (74%), skin hardening (59%), bruising (51%), edema (46%) and heat (43%). Most of the reactions were considered mild to severe. Glatirâmer acetate was the most involved immunomodulatory in the skin reactions. **Product:** A technical guide was prepared in virtual format (e-Book) with basic guidelines for patients, their families and health professionals on the needed care in self-administration of injectable therapies used in the multiple sclerosis treatment. **Conclusions:** Most patients had skin reactions at the application site. Cutaneous adverse effects may compromise treatment adherence and affect the quality of life of the patients. Therefore, an early diagnostic evaluation and care are fundamental to avoid such events.

Key word: Multiple Sclerosis, Skin reaction, Immunomodulators.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1- Distribuição dos 116 participantes com EM segundo os dados sociodemográficos.....	39
Tabela 2 - Distribuição dos 116 participantes segundo IMC, formas clínicas da EM, tempo de doença, ocorrência do primeiro e último surto e início do tratamento com o primeiro imunomodulador.....	41
Tabela 3- Distribuição dos 101 portadores de EM segundo o tipo de imunomodulador associado a reação cutânea prévia.....	43
Tabela 4- Distribuição dos 23 portadores de EM segundo o tipo de imunomodulador associado a reação cutânea recente.....	44
Tabela 5- Distribuição dos 76 portadores de EM segundo o tipo de imunomodulador e suspensão do medicamento por reação cutânea.....	44
Tabela 6- Distribuição dos 116 participantes segundo o tipo de imunomodulador associado a gravidade da lesão.....	45
Tabela 7- Distribuição dos dados demográficos em relação a ocorrência de reação cutânea.....	49
Tabela 8- Distribuição dos 116 pacientes em relação à ocorrência de reação cutânea associada ao índice de massa corpórea.....	50
Tabela 9- Distribuição dos 116 pacientes segundo a forma clínica da doença associado a ocorrência de reação cutânea.....	50

Tabela 10- Distribuição dos 101 pacientes que apresentaram reação cutânea segundo a forma de armazenamento, tempo estabelecido para a administração do medicamento e uso de compressa fria após aplicação.....51

Tabela 11- Distribuição dos 116 participantes segundo o tipo de imunomodulador, tempo de uso e motivo da suspensão.....52

Tabela 12- Distribuição dos 116 pacientes avaliados segundo a técnica de aplicação, uso do auto aplicador, treinamento prévio para auto aplicação e adesão ao tratamento proposto.....54

Tabela 13- Valores dos domínios avaliados pelo SF36 em uma população de 71 portadores de esclerose múltipla com reação cutânea prévia.....55

Gráfico 1- Distribuição dos 116 participantes segundo a ocorrência de reação cutânea.....42

Gráfico 2- Distribuição percentual dos portadores de EM, segundo tipo de reação cutânea após aplicação do imunomodulador.....46

Gráfico 3- Distribuição percentual dos portadores de EM, segundo o local de reação após aplicação do imunomodulador.....48

Gráfico 4- Distribuição segundo o indivíduo que realiza a técnica de aplicação.....53

SIGLAS E ABREVIATURAS

AS- Apoio Social

DRS- Diretoria Regional de Saúde

EM- Esclerose Múltipla

EMRR- Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMPP- Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EMPS- Esclerose Múltipla Progressiva com Surto

FDA- Food and Drug Administration

IMC- Índice de massa corpórea

IV- Intravenoso

IM- Intramuscular

LCR- Líquido Cefalorraquidiano

LME- Laudo de Solicitação para Medicamentos Excepcionais

MS- Ministério da Saúde

NED- Núcleo de Educação a Distância e Tecnologia da Informação em Saúde

OMS- Organização Mundial de Saúde

PES- Potencial Evocado Sensitivo

QV- Qualidade de vida

RM- Ressonância Magnética

SC- Subcutâneo

SNC- Sistema Nervoso Central

SUS- Sistema Único de Saúde

TCLE- Termo de consentimento Livre e Esclarecido

VO- Via Oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Definição e epidemiologia da esclerose múltipla	18
1.2 Classificação das formas clínicas da esclerose múltipla	19
1.3 Tipos de Imunomoduladores injetáveis	21
1.4 Tratamento da esclerose múltipla.....	23
1.5 Reações cutâneas aos imunomoduladores injetáveis	26
1.6 Adesão ao tratamento aos imunomoduladores injetáveis	27
1.7 Qualidade de vida dos portadores de esclerose múltipla	28
1.8 Atuação do enfermeiro no tratamento da esclerose múltipla.....	29
1.9 Justificativa do estudo	31
1.10 Questão do estudo	31
1.11 Hipótese do estudo	31
2. OBJETIVOS	32
2.1 Objetivo geral	32
2.2 Objetivos específicos	32
3. MÉTODO	33
3.1 Tipo de estudo	33
3.2 Local do estudo	33
3.3 População	33
3.4 Variáveis do estudo	33
3.5 Procedimento para coleta de dados	35
3.6 Dimensionamento amostral	36
3.7 Análise estatística	36
3.8 Considerações éticas	36
4. PRODUTO DO ESTUDO	37
4.1 Objetivos do produto	37

5. RESULTADOS	38
5.1 Apresentação dos dados sociodemográficos	38
5.2 Apresentação dos dados clínicos	39
5.3 Reação cutânea	42
5.4 Apresentação dos dados associados ao tratamento	51
5.5 Qualidade de vida	54
6. RESULTADO DO PRODUTO.....	55
7. DISCUSSÃO	93
8. CONCLUSÃO	108
9. SÍNTESE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO.....	109
REFERÊNCIAS.....	111
ANEXO 1- ESCALA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM (SF 36).....	120
ANEXO 2- ESCALA DE AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI).....	125
ANEXO 3- DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITE DE ETICA EM PESQUISA.....	127
APÊNDICE 1- INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO CUTÂNEA.....	130
APÊNDICE 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	135

APRESENTAÇÃO

No final de 2009 após a formatura, prestei dois concursos, um para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e outro para o Hospital Estadual de Bauru, passei em ambos, mas optei em ficar em Botucatu. Então, o primeiro desafio, enfermeira recém-formada fui convocada para preencher uma vaga como enfermeira assistencial no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas de Botucatu, unidade de referência para o atendimento de urgência e emergência. Esta oportunidade proporcionou momentos ricos em vivências, não só profissionais, mas também pelo convívio diário com os pacientes, que não se negam a partilhar da sabedoria que os momentos de dor trazem.

Após esta experiência fui convidada para ser supervisora deste setor, permaneci nesta função até o final de 2013, quando surgiu a oportunidade de participar de um processo seletivo para o Ambulatório geral de especialidades. No início de 2014 recebi a notícia, fui aprovada e neste momento a oportunidade de desfrutar de mais uma experiência. Uma trajetória marcada por muitos momentos importantes, e por vezes árduos, mas que se solidificaram na busca constante pela prática profissional que conduziu continuamente a melhoria da assistência prestada aos pacientes. Atualmente sou responsável por uma unidade ambulatorial clínico cirúrgico e foi neste serviço que encontrei o prazer de conviver com os Portadores de Esclerose Múltipla (EM), que demonstram a cada nova consulta um exemplo de força e superação, e através desta convivência sempre é possível obter um novo aprendizado, uma nova lição de vida. Após o início das consultas de enfermagem no Ambulatório de Neuroimunologia, percebi a necessidade de analisar as reações cutâneas decorrentes das aplicações de imunomoduladores injetáveis, e conseqüentemente avaliar o impacto destas reações na qualidade de vida destes pacientes. Desde então, venho desenvolvendo atividades com os pacientes portadores de EM, implementando ações específicas para o cuidar voltado ao atendimento de suas necessidades básicas de saúde que inclui a orientação para o autocuidado, promovendo na medida do possível sua independência, principalmente na aplicação do imunomodulador, que requer uso contínuo.

Com a oportunidade de ingressar no Programa de Pós Graduação de

Enfermagem da Universidade Estadual Paulista- UNESP (nível mestrado profissional), escolhi através do tema da minha dissertação, a busca de respostas a inquietações sobre os motivos que provocam o aparecimento destas reações.

INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica, de caráter inflamatório e degenerativo que acomete preferencialmente adultos jovens.¹ É também considerada uma doença crônica do Sistema Nervoso Central (SNC), com pressuposta origem autoimune. A inflamação e a degeneração do SNC são consideradas as principais características da doença. Ambos os processos estão intimamente ligados e podem ser observados através das manifestações clínicas do portador desta doença.²

A neurodegeneração provoca sequelas neurológicas, o que torna a EM a segunda maior causa de incapacidade neurológica em adultos jovens, sendo superada apenas pelo trauma. A forma mais comum e frequente da doença é a remitente recorrente (EMRR), evidenciada por sinais e sintomas neurológicos que duram algumas semanas a alguns meses, com longos períodos de remissão clínica.³

Estima-se que atualmente a EM acomete cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo mundo.² A doença é mais frequente na América do Norte e Norte Europeu, acomete mais adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos, mas casos fora destes limites tem ocorrido, e causa incapacidade em mais de 50% dos portadores.⁴

A América do Sul é considerada região de baixa prevalência (menos que cinco casos por 100.000 habitantes).⁵ No Brasil, sua taxa de prevalência geral é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes.^{6,7}

Não existem dados estatísticos no Brasil, apenas dados epidemiológicos regionais, onde essa prevalência varia conforme a região geográfica. Na região Nordeste (área mais próxima da linha do Equador) a prevalência é de 10 casos por 100.000 habitantes.⁸ Na região Sudeste (São Paulo, Santos, Belo Horizonte, Uberaba, Botucatu e Sorocaba) essa prevalência aumenta para 12 a 18 por 100.000 habitantes.^{6,9} Na região centro-oeste varia desde 4,41 para 100.000 habitantes até 19 para 100.000 habitantes e na região Sul a prevalência é a maior do país, variando entre 14 a 27, para 100.000 habitantes.^{10,11}

A etiologia da EM ainda é desconhecida e os sintomas variam, dependendo da localização da lesão. O paciente pode desenvolver as várias formas da doença, dentre elas a forma remitente-recorrente (EMRR), primária progressiva (EMPP) e secundária progressiva (EMSP) com e sem surtos.⁵ No momento, não há cura definitiva e o seu tratamento é direcionado principalmente para reduzir os sintomas e evitar a progressão da doença.

Recomenda-se que pacientes com diagnóstico de EM devam iniciar o tratamento com imunomoduladores o mais breve possível, objetivando retardar a progressão da doença e minimizar os surtos de atividade inflamatória.

1.2 CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

1.2.1 REMITENTE-RECURRENTE (EMRR)

Caracteriza-se por exacerbações seguidas por um grau variável de melhora do déficit neurológico, podendo ser completa ou evoluir com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos.¹² Nesta forma os pacientes apresentam surtos claramente definidos com remissão completa ou incompleta, mantendo períodos sem progressão entre os surtos (**Figura 1**).^{13,14}

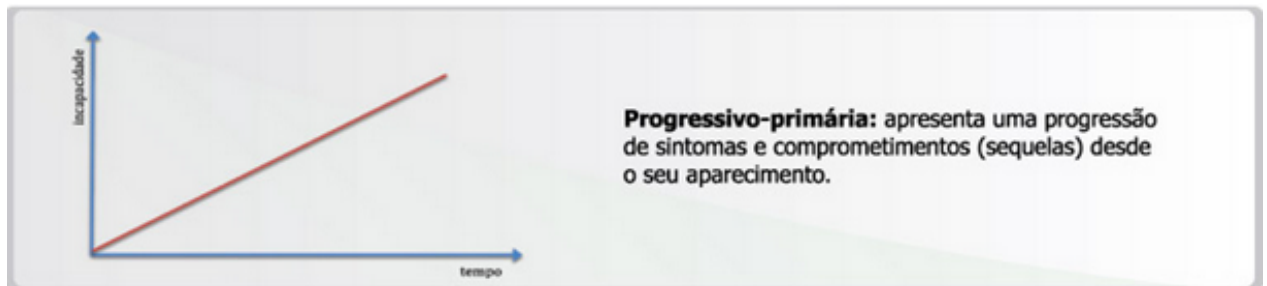


Figura 1: Ilustração da evolução clínica da EMRR.¹⁴

1.2.2 PRIMÁRIA PROGRESSIVA (EMPP)

O diagnóstico desta forma é mais difícil, pois não há os critérios clássicos de disseminação temporal, sendo necessária uma progressão de 12 meses para seu estabelecimento. Nesta forma, há progressão desde o início da doença, com velocidade variável ocorrendo períodos de estabilização e discretas melhoras, embora nunca ocorram surtos bem definidos.¹⁵ É definida com curso progressivo desde o início com ocasionais platôs e/ou discretas flutuações (**Figura 2**).^{14,16}

Figura 2: Ilustração da evolução clínica da EMPP.¹⁴



1.2.3 SECUNDÁRIA PROGRESSIVA (EMSP)

Inicialmente, o curso apresenta-se como a forma EMRR com posterior progressão, com ou sem surtos, discretas remissões e estabilizações. Há uma progressão contínua dos déficits independentemente da presença de surtos (**Figura 3**).^{14,17}

Figura 3: Ilustração da evolução clínica da EMPS.¹⁴



1.2.4 PROGRESSIVA COM SURTOS (EMPS)

É a mais rara dentre as formas clínicas, acometendo cerca de 5% ou menos dos pacientes. Apresenta início progressivo com presença posterior de surtos bem definidos e evolução progressiva. O período entre os surtos também cursa com contínua progressão. As formas clínicas são importantes para definição de conduta e prognóstico. É importante ressaltar que uma forma pode evoluir para outra.¹⁷

1.3 DEFINIÇÃO DO SURTO

O surto (exacerbação, agudização) seria a ocorrência de sintomas de disfunção neurológica com mais de 24h de duração incluindo história clínica de caráter subjetivo ou antecedentes da doença. Devem afetar diferentes partes do SNC e estar separados por um período mínimo de um mês.¹⁶

São episódios de novos sintomas neurológicos focais ou agravamento de déficits anteriores sugestivos de um evento inflamatório desmielinizante agudo do SNC. Os surtos podem ser leves ou graves, sendo que os graves apresentam alterações neurológicas importantes com comprometimento funcional, e devem ser tratados com altas doses de corticóide por um curto período para reduzir o processo inflamatório. Episódios de aparente agravamento da doença são conhecidos como pseudo surtos e tem resolução espontânea.¹⁸ Tanto nos surtos como na primeira manifestação da doença, o tratamento visa diminuir a intensidade e a duração dos sintomas, reduzindo as chances de sequelas persistentes.¹⁹

1.4 TIPOS DE IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

Ainda que, após décadas pesquisadores tenham desenvolvido uma gama de intensas pesquisas sobre as causas e a cura da EM, é possível observar que existem grandes lacunas de conhecimento com relação à cura e tratamento.

Os imunomoduladores são os medicamentos mais prescritos para pacientes com EM, pois reduzem a frequência dos surtos e a atividade da doença. O governo brasileiro disponibiliza diversos medicamentos para tratamento da EM, entre eles os imunomoduladores injetáveis de primeira linha: Acetato de glatirâmer e Betainterferonas.

A partir da década de 90, os betainterferonas juntamente com o acetato de glatirâmer, passaram a ser utilizados no tratamento da EM, para reduzir os surtos e estabilizar a doença ao longo dos tempos. No Brasil estes medicamentos são distribuídos gratuitamente pelo governo por meio de farmácias de alto custo ou em centros públicos de referência para tratamento da EM mediante relatório médico, que confirme a existência da doença.¹⁴

A dosagem e a frequência de administração diferem entre as quatro terapias imunomoduladoras. O acetato de glatirâmer deve ser administrado diariamente e o betainterferona 1b em dias alternados, ambos por via subcutânea (SC). O betainterferona 1a deve ser administrado por via intramuscular (IM) uma vez

por semana, ou em outra formulação via SC três vezes por semana. Ambas as terapias são geralmente seguras e bem toleradas, mas apresentam efeitos colaterais significativos.^{20,21}

1.4.1 BETAINTERFERONA 1 a (REBIF® e AVONEX®)

O Betainterferona 1 a pertence a um grupo de medicamentos chamados interferons. Trata-se de uma substância natural, que transmite mensagem entre as células. Os interferons são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunológico. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferons sintéticos ajudam a limitar os danos no SNC, associados à EM. É uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao betainterferona natural produzido no corpo humano. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. A dose habitual é 44 microgramas que deve ser administrada três vezes por semana, com pelo menos 48 horas de intervalo, respeitando sempre a mesma hora do dia e, deve ser administrado por via SC.²² Nesta mesma classe, também temos o betainterferona 1 a (Avonex®), que possui 30 microgramas e deve ser administrado uma vez por semana por via IM.²³

1.4.2 BETAINTERFERONA 1 b (BETAFERON®)

O betainterferona 1 b possui 250 microgramas, é composto por pó e solvente para solução injetável, deve ser administrado em dias alternados por via SC e também tem como um dos principais efeitos secundários a reação no local de aplicação.²⁴

1.4.3 ACETATO DE GLATIRÂMÉR (COPAXONE®)

O acetato de glatirâmer é um imunomodulador bem tolerado para EMRR.^{25,26} É composto por um material sintético copolímero, com quatro aminoácidos que evitam a inflamação e desmielinização do SNC.²⁶ A composição disponível no mercado apresenta-se com um pó estéril liofilizado branco contendo 20 mg de acetato de glatirâmer e 40 mg de manitol²⁷. Como procedimento padrão, as seringas devem ser refrigeradas de 2º a 8º graus e no momento da aplicação devem permanecer em temperatura ambiente por 20 minutos antes da

administração.²⁸ Foi desenvolvido em 1960 em Israel e, desde então, demonstra eficácia na redução das recaídas e melhora de incapacidades dos pacientes com EMRR²⁹.

É indicado para reduzir a frequência de recidivas nos pacientes com EMRR, no entanto ainda não existem estudos que comprovem o benefício deste medicamento em outras formas da doença. É considerado um agente imunomodulador que altera as respostas autoimunes específicas da EM. É composto por sal acetato de polipeptídios simétricos, com quatro aminoácidos de ocorrência natural (ácido L- glutâmico, L- alanina, L- tirosina e L- lisina) e deve ser administrado diariamente e exclusivamente por via SC³⁰.

É recomendável, quando necessário, alterar a dose ou o imunomodulador durante o tratamento, cabendo ao médico monitorar sua eficácia, ocorrência de efeitos colaterais, assegurar a aderência do paciente e solicitar exames laboratoriais necessários durante o tratamento³¹.

1.5 TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O tratamento da EM com imunomoduladores modificaram o curso natural da doença nos últimos anos^{32,33}, baseado em ensaios clínicos da década de 1990, em que quatro fármacos foram testados contra placebo, todos com resultados favoráveis. Atualmente, há novos estudos e também meta-análise de diferentes tratamentos³⁴.

Os imunomoduladores injetáveis SC ou IM podem ser empreendidos por meio de qualquer betainterferona em três diferentes formas ou acetato de glatirâmer. Esses medicamentos são administrados por meio de injeções e proporcionam a possibilidade de auto-aplicação. É importante ressaltar que os medicamentos são utilizados a longo prazo e o efeito esperado é reduzir a frequência dos surtos e melhorar a QV dos pacientes.

Na Holanda, os imunomoduladores surgiram em 1996, o betainterferona 1b (Betaferon[®]) foi o primeiro imunomodulador disponível para o tratamento da doença, seguido do betainterferona 1a (Avonex[®] e Rebif[®]) e acetato de glatirâmer (Copaxone[®]). Em 1999, o betainterferona 1b foi aprovado para o tratamento da EMPS, mas estudiosos relatam que o imunomodulador é mais eficiente na fase inicial da doença³⁵.

O betainterferona foi o primeiro imunomodulador a demonstrar bons

resultados, seguido do acetato de glatirâmer^{36,37}. No período de 1993 a 2002, quatro terapias imunomoduladoras injetáveis foram aprovadas pelo *Food and Drug Administration (FDA) nos EUA*, dentre elas o betainterferona 1b via SC (Betaferon[®]), betainterferona 1a via IM (Avonex[®]), betainterferona 1 a via SC (Rebif[®]) e Acetato de glatiramer via SC (Copaxone[®])³⁸.

Estas terapias foram aprovadas no Brasil em 1997 pelo Ministério da Saúde (MS), para dispensação gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³⁹.

O MS elaborou um protocolo clínico de diretrizes terapêuticas, baseado na portaria nº 97 da secretária de assistência à saúde de 20 de março de 2001, para dispensação de imunomoduladores no tratamento de EM, incluindo na lista o betainterferona 1 a (AVONEX[®]) e o acetato de glatirâmer (COPAXONE[®])⁴⁰. O governo brasileiro disponibiliza os medicamentos a todos os pacientes portadores de EM que tenham a necessidade de realizar o tratamento com imunomodulador. Os pacientes que têm o diagnóstico de EM são encaminhados para o centro de referência mais próximo da sua cidade, para investigação e tratamento da doença. Após a confirmação do diagnóstico e a indicação precisa do medicamento pelo centro de referência, o paciente recebe o medicamento mensalmente, livre de qualquer despesa⁴¹. Em suma, glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes, são os fármacos de primeira escolha. A opção pelo medicamento muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. Recomenda-se que o natalizumab 300mg (IV) administrado uma vez no mês em unidades de infusão terapêutica sob supervisão de um médico, seja iniciado em casos refratários tanto a betainterferonas quanto a acetato de glatirâmer. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por três a cinco dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos³⁴.

Em casos de EMRR refratários a betainterferona, preconiza-se trocá-la por glatirâmer, pois há elevada taxa de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia das betainterferonas^{41,42}. Se após a troca persistirem os surtos e a progressão da doença, recomenda-se o natalizumab (Tysabri[®]) 300mg, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade. É o medicamento indicado para casos de refratariedade ou falha terapêutica aos imunomoduladores injetáveis (betainterferonas ou glatirâmer)^{43,44}.

Portanto, a recomendação do natalizumab deve ocorrer somente após ter

sido tentado o uso de betainterferona e acetato de glatirâmer. Se o paciente iniciou o tratamento para EM com acetato de glatirâmer e houve falha terapêutica, este deve ser substituído por betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumab. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por acetato de glatirâmer. Se houver nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumab. O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de efeitos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação.³³

Outra alternativa terapêutica é o fingolimod (Gilenya®). Encontra-se disponível na forma de cápsulas (0,5 mg), a dose recomendada é de uma cápsula por via oral (VO), uma vez ao dia. É indicado para EMRR, quando a doença não tenha respondido a pelo menos outro tratamento conhecido como terapia modificadora da doença, ou quando a doença é grave e se encontra em rápida evolução. Apesar de também provocar efeitos secundários, é um medicamento de primeira linha e possui o benefício considerável por ser administrado por VO.

Em 27 de junho de 2014 a Secretária de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, tornou pública a decisão de incorporar o fingolimod no SUS em alguns casos, entre eles:

- Pacientes com EMRR, com surtos incapacitantes após falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer.⁴⁵

O novo protocolo clínico de diretrizes terapêuticas da EM foi aprovado pela portaria nº 1.505, de 29 de Dezembro de 2014. Nele está descrito que para indicação do tratamento com natalizumab o paciente deve ter apresentado falha terapêutica com betainterferona e acetato de glatirâmer e, o fingolimod para uso alternativo ao natalizumab, nos casos em que o paciente apresentou falha terapêutica a betainterferona e acetato de glatirâmer e não há possibilidade de utilizar natalizumab.⁴⁶

Haja vista os benefícios e a eficácia da terapia por VO, nos casos que atendem sua utilização, os pacientes poderiam ser beneficiados com o este tratamento sem a necessidade de utilizar como primeira opção betainterferonas e acetato de glatirâmer, como preconiza o MS. Desta forma, os pacientes não vivenciariam a experiência negativa de conviver com os eventos adversos cutâneos decorrentes das aplicações por via SC e IM, mesmo sendo alguns deles

temporários, mas em alguns casos até irreversíveis, comprometendo adesão ao tratamento e a QV.

1.6 REAÇÕES CUTÂNEAS AOS IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

Os princípios científicos comumente observados na aplicação por via SC e IM baseiam-se nos conhecimentos de várias ciências. A pele é denominada de revestimento cutâneo, possui inervação variada o que proporciona sensações de calor, frio, dor e pressão.⁴⁷

Na administração por via SC, o medicamento é introduzido na hipoderme, que situa-se abaixo da derme e é constituída de tecido conectivo areolar frouxo, com um volume variável de células adiposas. Como a absorção do medicamento por essa via ocorre através dos capilares, ela é mais lenta do que a via IM e por isso ela é utilizada principalmente para medicamentos que não necessitam ser absorvidos tão rapidamente. A grande expansibilidade da hipoderme permite a administração de doses variadas, entretanto, é recomendado administrar até 1,5 ml. Não é uma via que tolera bem substâncias irritantes, suspensões ou medicamentos de difícil absorção.⁴⁸

Entre os problemas mais frequentes associados aos imunomoduladores injetáveis, as reações cutâneas assumem posição de destaque. Estas se caracterizam pela lesão ou morte aparente das células teciduais, envolvendo grandes ou pequenas extensões, diferenciando-se quanto à origem, aspecto, profundidade, gravidade e tempo de cicatrização.^{49,50}

Os eventos adversos cutâneos provocados por imunomoduladores foram definidos como qualquer anormalidade localizada ou generalizada envolvendo a pele durante o tratamento.⁵¹ Constitui-se evento adverso específico da via SC a dor por compressão ou lesão dos filetes nervosos, reações inflamatórias locais, fibrose e lipodistrofia.^{48,52} As reações cutâneas mais comuns são dor, eritema, edema, prurido, inflamação e endurecimento no local da injeção. Embora essas experiências não sejam caracterizadas como grave, elas podem ser desconfortáveis e enfraquecem o compromisso do paciente com o tratamento contínuo. Outro efeito adverso é a paniculite seguida por lipoatrofia no local da aplicação, que tem sido relatada em metade dos pacientes que recebem injeções de acetato de glatirâmer e betainterferona 1 b.⁴⁹

Lipoatrofia é uma perda localizada de tecido adiposo subcutâneo sem inflamação significativa. Apresenta-se em 45% dos pacientes que utilizam acetato de glatirâmer, podendo ocorrer desde quadros leves até mais graves. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação.²⁷

As manifestações cutâneas secundárias ao betainterferona 1b também são representadas, na maioria das vezes, por reações no local de sua aplicação no tecido subcutâneo.⁵¹ Dentre estas reações podemos citar vermelhidão, edema, descoloração, inflamação, dor e outras lesões na pele. A destruição dos tecidos (necrose), abscesso e aumento de volume no local da injeção são pouco frequentes, podem afetar uma em cada 100 pessoas.²¹ Ainda não foram elaborados protocolos para o tratamento de reações cutâneas e o assunto tem gerado discussões entre neurologistas e dermatologistas.

1.7 ADESÃO AO TRATAMENTO AOS IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

As reações cutâneas podem interferir no tratamento proposto pelo médico, pois são as principais responsáveis para baixa adesão ao tratamento com imunomoduladores injetáveis. Os portadores de EM relatam frequentemente reações no local da injeção como um motivo para o descumprimento ou mudança da terapia imunomoduladora.⁵³

Uma variedade de fatores podem influenciar a adesão ao tratamento dos pacientes, entre eles, os longos períodos de remissão em que o paciente pensa que está curado, a ocorrência de efeitos colaterais relacionados à experiência anterior ou relatos de experiência de outros pacientes. Outros fatores também podem ser considerados, como o medo das injeções associado ao desconforto das agulhas, desesperança e resignação em que tem ideia de uma doença sem cura, à falta de motivação ou de conhecimento devido à deficiência de orientação adequada sobre o tratamento, expectativas não atendidas pelo fato de não apresentar melhora das sequelas e recaídas, procura de outras formas de tratamento, por influência da família e amigos, e consultas em busca de outros diagnósticos, com negação da doença.^{38,54,55}

A adesão ao tratamento com esses imunomoduladores é dificultada em virtude das injeções e também pelo fato dos medicamentos não serem curativos. Esta adesão ainda é um desafio para todos os profissionais de saúde, em virtude da

doença ser crônica e incapacitante sem causa e cura conhecida. Apesar dos resultados encorajadores dos tratamentos com imunomoduladores, o principal objetivo da terapia medicamentosa é atrasar as incapacidades dos pacientes. O conhecimento de que o tratamento não é curativo e consiste de injeções com vários efeitos colaterais pode desencorajar os pacientes a dar continuidade ao tratamento.⁵⁶

O desconhecimento, desmotivação, medo da falha pessoal, dor da aplicação e as reações cutâneas podem ser consideradas as principais barreiras para a não adesão ao tratamento com betainterferonas e acetato de glatirâmer. Dessa maneira, o papel do enfermeiro é indispensável para identificar os modos de enfrentamento dos pacientes diante da doença e elaborar estratégias de educação em saúde, que considerem suas limitações e contribuam para o melhor aprendizado em relação ao preparo e auto-aplicação do imunomodulador. Além disso, saliente-se a importância de engajar a família de modo a prepará-la para um cuidar mais efetivo. Este estudo também pode servir de base para redirecionar as ações com os pacientes e, assim promove-las com maior empoderamento.

Para adesão ao tratamento com imunomoduladores injetáveis nos portadores de EM, o envolvimento do paciente e a orientação profissional são essenciais, que vinculado a um programa de orientações, torna o enfermeiro o elemento essencial neste processo educativo.⁵⁷

1.8- QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES DE EM

A qualidade de vida (QV) é um indicador da percepção que o paciente tem do impacto da doença na sua vida diária, tendo em consideração os aspectos físicos, sociais e psicológicos. Este conceito, considera as crenças individuais referentes à saúde, enfatiza a importância da integridade da pessoa e da sua capacidade para lidar com os problemas de saúde.⁵⁸ Assim, define-se saúde em termos funcionais, e em termos da sua capacidade para desempenhar alguns papéis e responsabilidades diárias.¹⁸ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a QV é definida como “a percepção do indivíduo relacionada a sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores em que ele vive e, em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos.”^{58,59}

A EM, quer pelo curso imprevisível da doença, quer pela progressão da incapacidade e o impacto dos sintomas na pessoa e na família, tem um impacto negativo na QV, que tem sido documentada em estudos já realizados.⁶⁰

A QV dos portadores de EM envolve, em especial, o que o paciente entende por sua doença e como ela se processa, de modo que realize ajustes na sua vida, voltados não somente para os aspectos fisiológicos da doença e suas limitações, mas também na forma de encarar sua situação de forma mais positiva. É importante que os profissionais da área de saúde atuem no sentido da prevenção dos agravos, reabilitação, promoção da saúde e vivência com QV, com interesses no aprimoramento das atividades de promoção de ações em saúde junto ao portador da EM, ressaltando sua importância na reabilitação, bem como na sua adaptação social⁶¹.

Uma pesquisa teve como objetivo entender o que o portador de EM entende sobre QV e demonstrou um certo desapontamento por parte dos participantes devido ao que esperavam dos cuidados, que poderiam envolver auxílio psicológico e reuniões com os familiares, visando uma maior colaboração por parte dos mesmos, em especial no que se refere aos preconceitos que envolvem a doença⁶².

Observou-se que a participação dos familiares em apoiar os pacientes deixa a desejar e que este fator envolve também o pouco apoio que estes pacientes recebem por parte dos profissionais de enfermagem. Acredita-se que faria diferença se houvesse um grupo de apoio destinado a auxiliar os pacientes a entender melhor a doença e seus aspectos, a aceitar as limitações e também a abrir novas possibilidades de atitudes perante o diagnóstico e tratamento. A QV dos pacientes mostra-se bastante comprometida pela doença, sendo que todos se referem às limitações como ponto de desagregação na vida.

Destaca-se a atuação dos profissionais de saúde e em especial ao enfermeiro, que deve oferecer assistência integral, envolvendo aspectos emocionais, familiares, transformando positivamente essa situação enfrentada com a EM, de forma a melhorar a QV. Obviamente, QV não representa liberdade total da doença, mas sim melhora da auto-estima, possibilidades de desenvolver potenciais desconhecidos dos pacientes e até de melhorar interação com familiares, promover o envolvimento e a interação com outras pessoas que enfrentam a mesma doença e dialogar, no sentido melhorar aceitação, com atitudes positivas.⁶³

Estudos comprovam que há uma diminuição na QV do portador de EM, em comparação com a população geral, ajustado para aspectos relevantes, como idade, gênero, entre outros.^{64,65} Os efeitos colaterais dos medicamentos podem provocar interferência significativa na QV, tornando-se importante analisar o impacto das reações cutâneas na QV dos portadores de EM⁶¹.

1.9 ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O papel do enfermeiro é importante desde o momento que o paciente recebe o diagnóstico, deve identificar fatores que afetam a capacidade do paciente ser ativo. Muitos pacientes não aceitam o diagnóstico, com receio da doença, por medo e rejeição, outros aceitam de maneira mais conformada, buscam esperanças relacionadas a suas crenças pessoais e apoio que espera ter de seus familiares, o que demonstra que a forma como a pessoa enfrenta a doença, faz diferença. Observam que ocorre uma série de mudanças na vida dos portadores de EM, as quais geram conflitos familiares importantes, sendo papel da família auxiliar e proporcionar ao paciente conforto e condições adequadas de vida o mais próximo possível da normalidade⁶⁶.

O enfermeiro é uma referência no qual o paciente e seus familiares podem confiar, depositam suas ansiedades e angústias, por ser portador de uma doença crônica.

A relação de ajuda visa auxiliar o paciente encontrar um funcionamento pessoal mais satisfatório, aumentando sua auto-estima e seu sentimento de segurança, com isso, diminuindo sua ansiedade. O enfermeiro é um aliado entre aqueles que se esforçam para controlar a doença. O objetivo primordial da enfermagem em EM é ensinar as pessoas a se auto-cuidarem⁶⁷.

A enfermeira como membro da equipe multidisciplinar atua como elo de integração entre a equipe, o paciente e sua família, visando atendê-lo em suas necessidades básicas, planejando suas ações no sentido de promover a assistência, capacitando-o para o auto-cuidado, o que contribuirá para a integridade de sua estrutura humana, seu desenvolvimento bio-psicosocial e espiritual, até atingir o equilíbrio no bem estar dentro das limitações impostas pela EM. A enfermeira deve compreender a fisiopatologia da doença e as ações interdependentes para propiciar segurança, compreensão e cuidado individual, garantindo a eficácia da sua assistência.⁶⁷

A maior responsabilidade da enfermeira é a educação e orientação do paciente e seus familiares, com estratégias de educação. Deve tornar a comunicação mais efetiva, usando orientações escritas, complementadas sempre pelas verbais, que não devem ser substituídas, investindo na padronização de informações específicas da EM, deve também fornecer informações em formatos variados, dependendo da capacidade cognitiva e perceptiva de cada paciente⁶⁷.

1.9 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Poucos estudos foram realizados para avaliar a ocorrência de reações cutâneas associadas ao tratamento com imunomoduladores injetáveis. O primeiro semestre de tratamento é decisivo para aderência adequada ao medicamento proposto e os efeitos adversos durante esse período pode ser a principal razão para suspensão do tratamento.^{36,38,54,55}

Portanto é necessário o desenvolvimento de novas pesquisas, como a que se propõe analisar os fatores associados à ocorrência das reações cutâneas associadas ao tratamento com imunomoduladores injetáveis. Desta forma, será possível propor estratégias para diagnosticar precocemente esses eventos, posteriormente intervir e obter melhor adesão aos tratamentos propostos.

1.10 QUESTÃO DO ESTUDO

Os pacientes com EM em tratamento com imunomoduladores injetáveis apresentam frequentes reações cutâneas?

1.11 HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese deste estudo é que os pacientes portadores de EM em tratamento com imunomoduladores injetáveis apresentam alta frequência de reações cutâneas decorrentes da própria medicação ou por falha da técnica de aplicação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a ocorrência e características clínicas das reações cutâneas às betainterferonas e ao acetato de glatirâmer no tratamento de pacientes com EM.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar as características e gravidade de eventos adversos cutâneos nos pacientes portadores de EM em tratamento com imunomoduladores injetáveis via SC ou IM;

2. Relacionar os eventos adversos cutâneos com as características sociodemográficos;

3. Comparar a ocorrência e características de reações cutâneas entre os diferentes tipos de imunomoduladores (fármacos);

4. Identificar as reações cutâneas com a interrupção do tratamento e migração de imunomodulador;

5. Correlacionar os eventos adversos cutâneos com a QV e adesão ao tratamento;

6. Propor medidas estratégicas aos pacientes, por meio de um guia técnico em formato virtual, incentivando a auto-avaliação e controle de reações adversas cutâneas, para minimizar os impactos e a ocorrência de lesões, a fim de melhorar a adesão ao tratamento com os imunomoduladores injetáveis.

3. MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, transversal de abordagem quantitativa, buscando atender o objetivo proposto de identificar e analisar reações cutâneas provocadas por betainterferonas e acetato de glatirâmer em portadores de EM.

3.2 Local do estudo

Pesquisa realizada no ambulatório de neuroimunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

3.3 População

Do total de 145 pacientes da participantes da pesquisa com diagnóstico definido de EM, estes em acompanhamento no ambulatório de neuroimunologia e utilizam ou já utilizaram anteriormente alguma classe de betainterferonas e acetato de glatirâmer.

3.4 Variáveis do Estudo

3.4.1 Variáveis sociodemográficas

- **Idade:** em anos
- **Sexo:** masculino e feminino
- **Cor:** branca, negra e outras
- **Estado civil:** solteiro, casado, divorciado e viúvo

▪ **Ocupação:** classificada de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2015.⁶⁸

✓ Trabalhadores intelectuais (administrativos, cientistas e técnicos)

✓ Trabalhadores da área de serviço (serviço de eletricidade, comércio, transporte, comunicações, prestações de serviços, escritório, segurança pública e defesa nacional)

✓ Aposentado ou Afastado

✓ Outros (desempregado, do lar, estudante)

▪ **Escolaridade:**

✓ Ensino fundamental;

✓ Ensino médio;

✓ Ensino superior;

▪ **Procedência:**

✓ Diretoria Regional de Saúde (DRS) VI;

✓ Outras.

3.4.2 Variáveis clínicas

▪ **Antecedentes pessoais:** diabetes e depressão.

▪ **Índice de massa corpórea IMC, classificado em:**⁶⁹

Estado nutricional	IMC
Baixo peso	Menor que 18,5
Eutrófico	18,5 à 24,9
Sobrepeso	25 à 29,9
Obesidade	Maior que 30

▪ **Diagnóstico: Esclerose múltipla;**

✓ Tempo do diagnóstico em meses;

✓ Tempo do primeiro surto em meses;

✓ Tempo do último surto em meses;

3.4.3 Variáveis relacionadas ao tratamento

✓ Imunomodulador utilizados: betainterferonas e acetato de glatirâmer;

✓ Tempo de utilização dos imunomoduladores;

- ✓ Técnica de aplicação do imunomodulador: a análise dos dados e os critérios acerca da avaliação da técnica de auto-aplicação foram definidos através do estudo de Fernandes et al⁶⁵, classificando-as como:
 - Adequada (A): conduta correta, sem necessidade de qualquer acréscimo;
 - Parcialmente adequada (PA): conduta que necessita de alguma correção e/ou reformulação;
 - Inadequada (I): conduta que necessita ser refeita e/ou orientada.
- ✓ Características do armazenamento do imunomodulador, considerando:
 - Armazenamento do medicamento: adequado quando o medicamento foi guardado na parte do meio da geladeira e inadequado em qualquer outra região da geladeira
 - Tempo de retirada da geladeira para aplicação: foi classificado como adequado quando aguardou no mínimo 20 minutos para aplicação e inadequado quando aplicado em tempo inferior a este ou gelado.

3.4.4 Variáveis relacionadas as reações cutâneas

- ✓ Classificação quanto à ocorrência: prévia ou recente
 - Foram consideradas reações recentes aquelas que foram observadas no momento da avaliação clínica e prévia quando apenas relatadas pelo paciente
- ✓ Classificação quanto a gravidade: elaborada pelos autores deste trabalho, devido ausência de dados semelhantes na literatura.
 - **Leve:** hiperemia, ressecamento, descamação, equimose e hiperpigmentação.
 - **Moderada:** hiperemia acrescido de calor, hematoma, eczema, edema e endurecimento.
 - **Grave:** paniculite, lipoatrofia, úlcera e necrose.

3.4.5 Procedimentos para Coleta de Dados

Os pacientes são agendados trimestral e semestral para reavaliação da equipe multidisciplinar. Durante a avaliação a pesquisadora aplicou e preencheu o instrumento de avaliação cutânea. Após a definição das variáveis, foi elaborado o instrumento de coleta de dados com questões fechadas e estruturadas (Apêndice 1).

Alguns itens foram fundamentados nas recomendações da *American Diabetes Association*, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e em um estudo, que validou as orientações de enfermagem para aplicação de imunomoduladores por meio da técnica de Delphi.^{65,70,71}

Este instrumento contém dados referentes às condições sociodemográficas e clínicas, cuidados gerais para administração e armazenamento de medicamento, para nortear condutas e estratégias que possam intervir positivamente no tratamento do paciente com EM. Os pacientes foram contatados antes ou após consulta de rotina da especialidade de neurologia, neste momento a pesquisadora explicou os objetivos da pesquisa e os convidou para participar da mesma. Os pacientes que concordaram a participar do estudo, assinaram o TCLE (Apêndice 2).

Para garantir a privacidade dos pacientes, as entrevistas foram realizadas em uma sala reservada. Os dados obtidos por meio das entrevistas foram caracterizados e codificados manualmente, e então um banco de dados a partir da formatação das planilhas no Programa Excel, em seguida foi realizada checagem de dados após digitação, para garantir a veracidade das informações.

3.4.6 Dimensionamento Amostral

Estudo realizado com uma amostra de conveniência de portadores de EM, todos adultos e usuários de betainterferonas e/ou acetato de glatirâmer, atendidos no Ambulatório de Especialidades do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de janeiro a setembro de 2015.

Considerando que segundo a literatura a incidência de reações cutâneas em pacientes com EM, que utilizaram imunomodulador injetável por via SC ou IM foi de 20 a 60%, e que no Ambulatório de Neuroimunologia do Hospital das Clínicas de Botucatu há 145 pacientes portadores da doença em tratamento com imunomoduladores injetáveis, foi realizada avaliação de 116 pacientes correspondendo a 80% da amostra.^{14,27}

3.4.7 Análise estatística

Os dados foram tabulados em planilhas do Excel 2010 e analisados pelos softwares IBM SPSS 21. Variáveis categóricas foram representadas por sua fração percentual e comparadas entre os subgrupos pelo teste G de Williams, teste exato

de Fischer e análise de resíduos da tabela de contingência. Variáveis quantitativas foram representadas pela média e desvio padrão ou mediana e quartis (p25-p75). Os dados paramétricos foram avaliados pelos testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis. A normalidade dos dados foi estimada pelo teste de Shapiro-Wilk e o nível de significância foi de 0,05.

3.4.8 Considerações éticas

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, com anuência do superintendente, e foi aprovado sob parecer de número 839.914 de 19 de outubro de 2014 (Anexo 5). Este trabalho foi realizado conforme orienta a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.⁷²

4. PRODUTO DO ESTUDO

Desenvolvido um guia técnico em formato digital (E-book) com orientações básicas para pacientes e familiares sobre os cuidados necessários para auto-aplicação de terapias injetáveis utilizadas no tratamento de EM.

4.1 Objetivos do produto:

1. Oferecer informações gerais sobre os imunomoduladores injetáveis e vias de administração para tratamento da EM;
2. Orientar sobre as reações cutâneas aos imunomoduladores injetáveis: cuidados necessários antes, durante e após aplicação, enfatizando a importância dos esquemas de rodízios nos locais de aplicação;
3. Orientar o descarte de seringas e agulhas utilizadas;
4. Orientar o armazenamento e transporte adequado do medicamento;
5. Informar os principais centros de referência e associações de apoio ao paciente portador de EM.

5. RESULTADOS

Os dados coletados permitiram apresentar os seguintes resultados, descritos na seguinte ordem: caracterização sociodemográfica, caracterização clínica, reações cutâneas, dados associados ao tratamento e QV.

5.1 Apresentação dos dados sociodemográficos

Foram avaliados 116 pacientes com EM. Os dados sociodemográficos estão dispostos na **Tabela 1**. A idade média foi de 39,8 anos (DP±11,1); 72,4% foram do sexo feminino, 98,3% da cor branca, 54,3% casados; 44% tinham ensino superior, 25% eram trabalhadores da área de serviço, 39,7% estavam aposentados ou na condição de afastados do trabalho com benefício em decorrência da doença e 81% eram procedentes da DRS VI de Bauru- SP.

Tabela 1- Distribuição dos 116 participantes com EM segundo os dados sociodemográficos, idade, sexo, cor, estado civil, escolaridade, ocupação e origem

Idade	n	%
Média±DP	39, 8 ±	
	11,1	
Sexo		
Feminino	84	72,4
Masculino	32	27,6
Cor		
Branca	114	98,3
Negra	02	1,7
Estado Civil		
Casado	63	54,3
Solteiro	41	35,3
Divorciado	08	6,9
Viúvo	04	3,4
Escolaridade		
Fundamental	22	19,0
Médio	43	37,0
Superior	51	44,0
Ocupação		
Intelectual	22	19,0
Área de serviços	29	25,0

Aposentado/ Afastado pela doença	46	39,7
Outros	19	16,4
Origem		
DRS VI	94	81,0
Outras DRS	22	19,0

5.2 Apresentação dos dados clínicos

Os dados clínicos dos participantes estão na **tabela 2**. Dos 116 pacientes, 5,2% apresentaram baixo peso, 44% eutróficos e 50,8% foram considerados obesos. Em relação à forma clínica da doença, 70% apresentaram a forma remitente recorrente e 23% as formas mais agressivas, sendo elas primária progressiva, secundária progressiva e 7% apresentaram EM sem classificação.

Ao analisarmos o tempo de doença, verificamos que a mediana foi de 72 meses, com p25 de 38 meses e p75 de 126 meses. O primeiro surto ocorreu com mediana de 96, com p25 de 52 meses, e p75 de 168 meses. Último surto ocorreu com mediana de 24 meses e o início do tratamento com o primeiro imunomodulador apresentou mediana de 63 meses.

Tabela 2 - Distribuição dos 116 participantes segundo IMC, formas clínicas da EM, tempo de doença, ocorrência do primeiro e último surto e início do tratamento com o primeiro imunomodulador

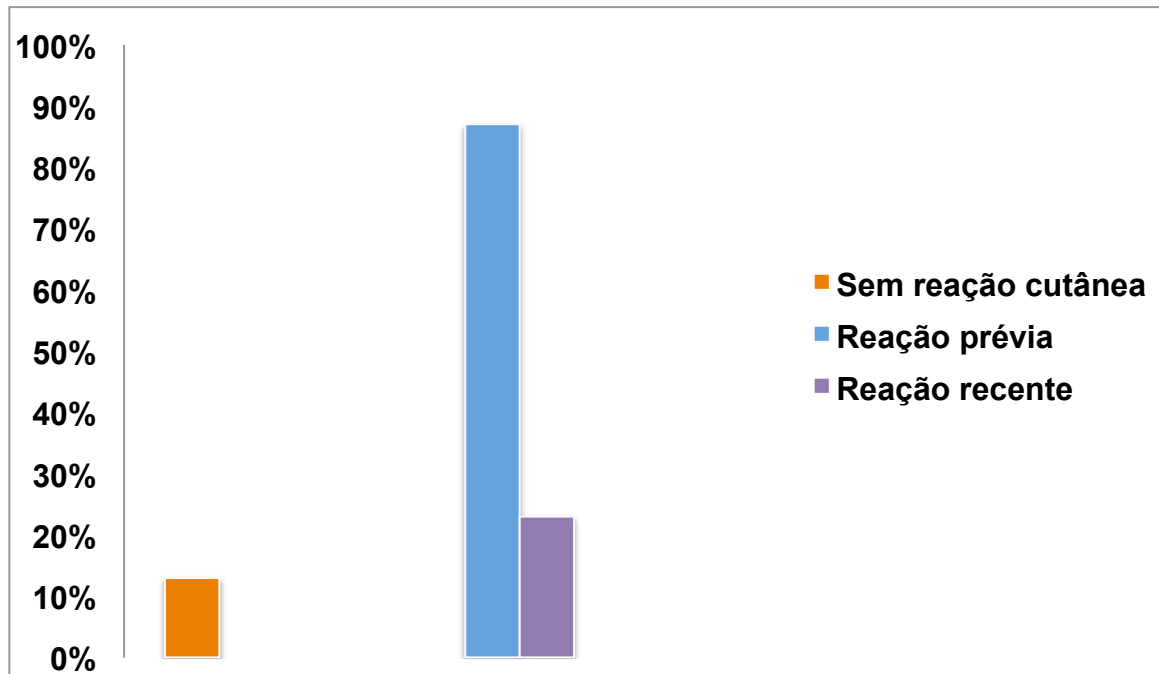
Classificação do IMC	n (%)
Baixo peso	06 (5,2)
Eutrófico	51(44,0)
Obesidade	59 (50,8)
Total	116 (100)
Formas clínicas da EM	n (%)
EMRR	81(70,0)
Formas mais agressivas	27(23,0)
Sem classificação	08 (7,0)
Total	116 (100)
Tempo de doença	meses
Mediana	72
p 25	38
p 75	126
Ocorrência do 1º surto	meses
Mediana	96
p 25	52
p 75	168
Ocorrência do último surto	meses
Mediana	24
p 25	12
p 75	48
Início do tratamento com o primeiro imunomodulador	(meses)
Mediana	63
p 25	36
p 75	132

IMC: Índice de massa corpórea. **EMRR:** Esclerose múltipla remitente recorrente

5.3 Reação cutânea

Da amostra total dos 116 pacientes avaliados, 87% apresentaram reação cutânea, sendo que destes, 23% apresentaram reação recente. Os pacientes que apresentaram reação cutânea recente, também já haviam apresentado reação cutânea prévia (**Gráfico 1**).

Gráfico 1: Distribuição dos 116 participantes segundo a ocorrência de reação cutânea



Na **tabela 3** está a distribuição dos participantes segundo o tipo de imunomodulador associado à reação cutânea prévia. Entre as reações avaliadas, houve mais reação com o uso isolado do acetato de glatirâmer, 37% apresentaram reação cutânea após aplicação deste imunomodulador quando em monoterapia. O acetato de glatirâmer também esteve associado com maior ocorrência de reação cutânea recente (**tabela 4**).

Tabela 3- Distribuição dos 101 portadores de EM segundo o tipo de imunomodulador associado a reação cutânea prévia

Tipos de imunomoduladores	n (%)
Acetato de glatirâmer (SC)	43(37)
Betainterferona 1a (IM)	13 (13)
Betainterferona 1a (SC) e acetato de glatirâmer (SC)	10 (10)
Betainterferona 1b (SC) e acetato de glatirâmer (SC)	11 (11)
Betainterferona 1a (SC)	06 (6)
Betainterferona 1b (SC)	04 (4)
Betainterferona 1a (IM) e acetato de glatirâmer (SC)	06 (6)
Betainterferona 1a(SC) e betainterferona 1b (SC)	02 (2)
Betainterferona 1a(IM), betainterferona 1a(SC) e betainterferona 1b (SC)	01 (1)
Betainterferona 1a (SC), betainterferona 1a (IM) e acetato de glatirâmer (SC)	01 (1)
Betainterferona 1a (SC), betainterferona 1a (IM)	01 (1)
Betainterferona 1a (IM), betainterferona 1b (SC) e acetato de glatirâmer (SC)	01 (1)
Betainterferona 1a(IM), betainterferona 1a (SC), betainterferona 1b (SC) e acetato de glatirâmer (SC)	01(1)
Betainterferona 1a (SC), betainterferona 1b (SC) e acetato de glatirâmer (SC)	01(1)
Total	101 (100)

Betainterferona 1a SC (REBIF[®]) três vezes por semana com intervalo de 48 horas; betainterferona 1a IM (AVONEX[®]) uma vez por semana; betainterferona 1b SC (BETA FERON[®]) dias alternados (dia sim e dia não); acetato de glatirâmer (COPAXONE[®]) diariamente.

Tabela 4- Distribuição dos 23 portadores de EM segundo o tipo de imunomodulador associado a reação cutânea recente

Tipos de imunomoduladores	n (%)
Acetato de glatirâmer	16 (69,5)
Betainterferona 1a (SC) e acetato de glatirâmer	01 (4,3)
Betainterferona 1b (SC) e acetato de glatirâmer	01 (4,3)
Betainterferona 1 b (SC) e betainterferona 1 a (SC)	01 (4,3)
Betainterferona 1a (SC)	01 (4,3)
Betainterferona 1b (SC)	03 (13,0)
Total	23 (100)

Da amostra dos 101 pacientes com reação cutânea prévia, em apenas 76 pacientes foi registrado se o motivo da suspensão foi exclusivamente por reação cutânea. Destes houve a suspensão exclusivamente por reação cutânea em 10,5% dos pacientes avaliados (**tabela 5**), sendo o acetado de glatirâmer a droga mais associada a suspensão por reação cutânea.

Tabela 5- Distribuição dos 76 portadores de EM segundo o tipo de imunomodulador e suspensão do medicamento por reação cutânea

Tipos de imunomoduladores	n	Suspensão por reação n (%)
Acetato de glatirâmer (SC)	48	06 (12,5)
Betainterferona 1b (SC)	12	01 (8,3)
Betainterferona 1a (SC)	16	01 (6,2)
Total	76	08 (10,5)

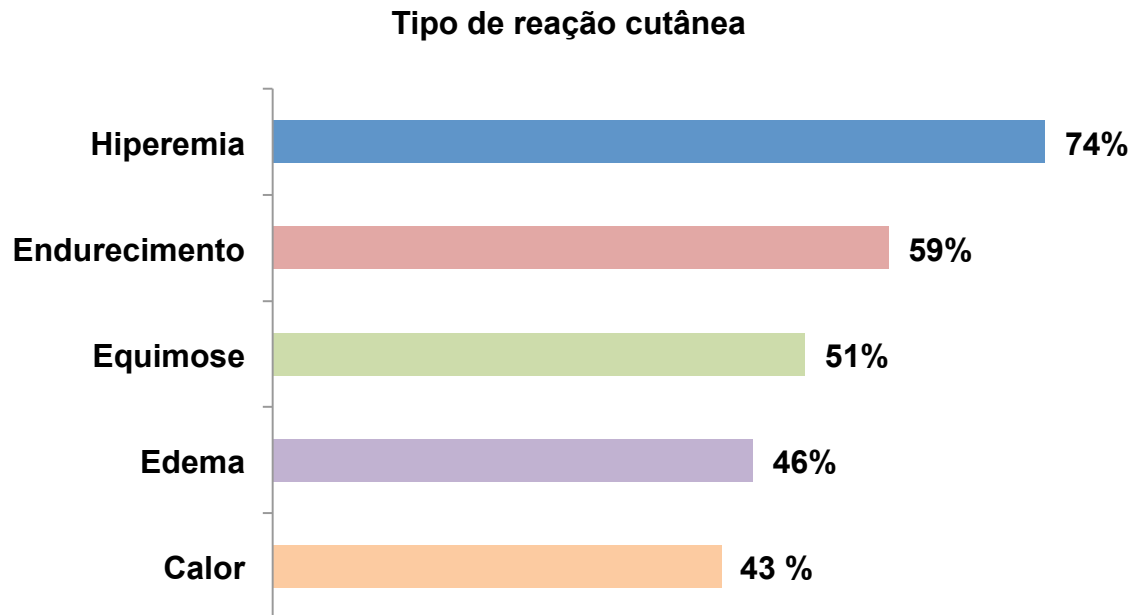
A **tabela 6** demonstra os tipos de imunomoduladores associados à gravidade da lesão. Houve diferença significativa entre os medicamentos quanto à gravidade das reações cutâneas ($p < 0,01$). Quando comparados entre si, houve diferença entre betainterferona 1a IM e acetato de glatirâmer ($p < 0,01$). O acetato de glatirâmer teve a maior ocorrência de reações moderadas e graves. As demais comparações não mostraram diferença significativa ($p > 0,1$).

Tabela 6- Distribuição dos 116 participantes segundo o tipo de imunomodulador associado a gravidade da lesão

Betainterferona 1a (SC)	n (%)	Valor de p
Leve	08 (25,8)	0,01
Moderada	17 (54,8)	
Grave	06 (19,3)	
Total	31 (100)	
Betainterferona 1a (IM)		
Leve	13 (43,3)	0,01
Moderada	15 (50,0)	
Grave	02 (6,45)	
Total	30 (100)	
Betaferon1 b (SC)		
Leve	07 (31,8)	0,01
Moderada	12 (54,5)	
Grave	03 (13,6)	
Total	22 (100)	
Acetato de Glatirâmer (SC)		
Leve	09 (12,1)	0,01
Moderada	49 (66,2)	
Grave	16 (21,6)	
Total	74 (100)	

Considerando o tipo de reação cutânea, os dados mais expressivos apontam que hiperemia, endurecimento, equimose, edema e calor local são as reações mais frequentes após aplicação do imunomodulador (**Gráfico 2**).

Gráfico 2- Distribuição percentual dos portadores de EM, segundo tipo de reação cutânea após aplicação do imunomodulador.



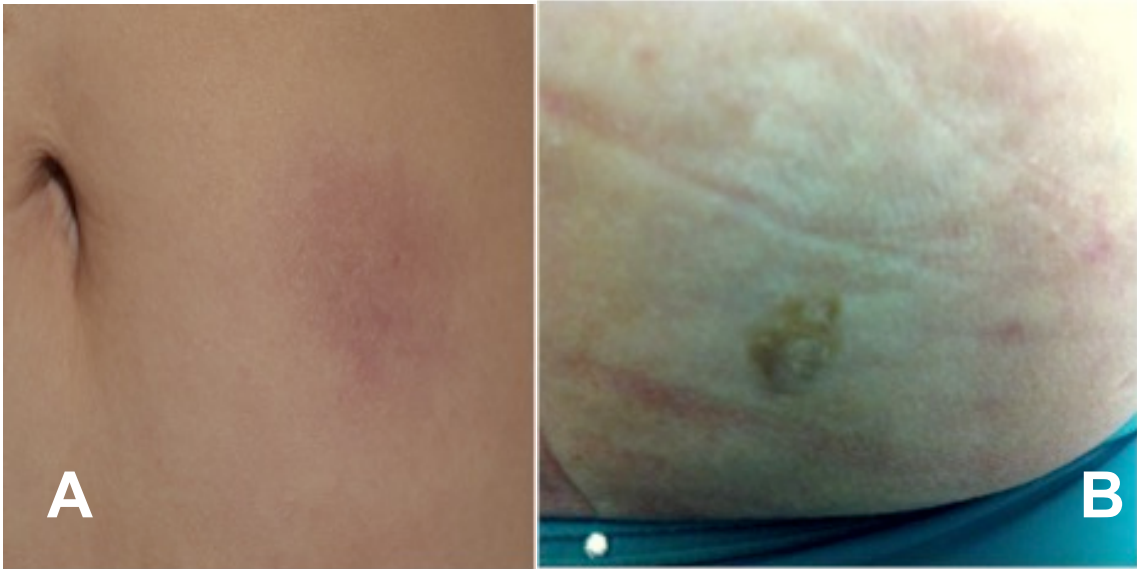


Figura 1- Reação cutânea leve: **A-** hiperemia e **B-** hiperpigmentação.

Fonte- Arquivo pessoal

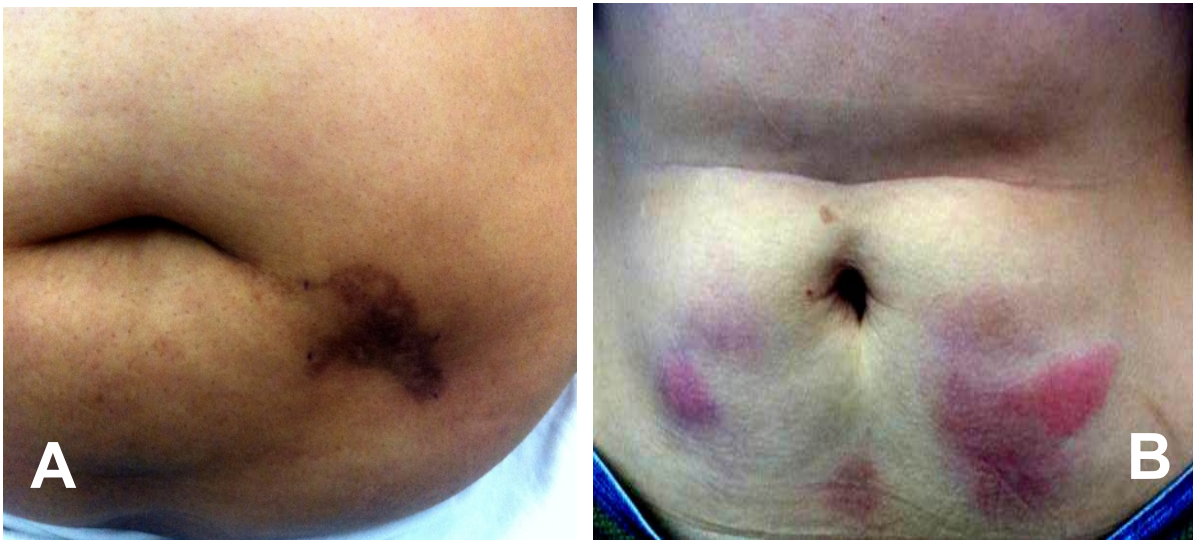


Figura 2- Reação cutânea moderada: **A-** Equimose: mácula violácea na região peri-umbilical; **B -** Paniculite: placas eritematosas, endurecidas e dolorosas no abdome.

Fonte- Arquivo pessoal

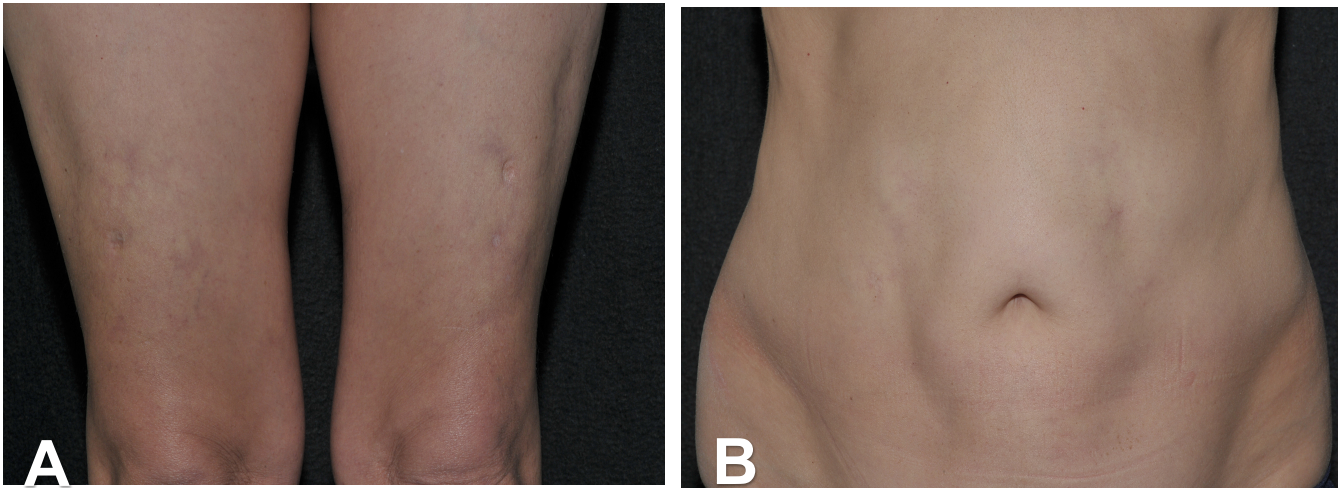
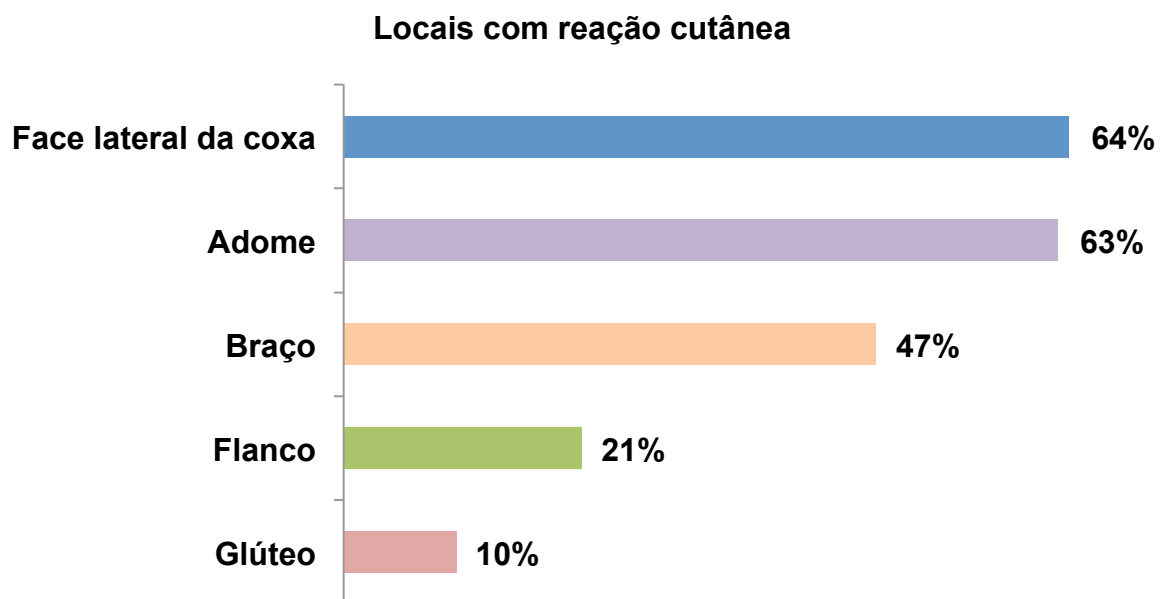


Figura 3- Reação cutânea grave representada por lipoatrofia. **A-** única placa deprimida na face lateral da coxa; **B-** diversas placas deprimidas no abdome.

Fonte: Arquivo pessoal

Constatamos, ainda, que a face lateral da coxa e o abdome são os locais que mais apresentam reação cutânea (**Gráfico 3**).

Gráfico 3- Distribuição percentual dos portadores de EM, segundo o local de reação após aplicação do imunomodulador.



Na **tabela 07** é possível observar que não houve relação estatística significativa entre reação cutânea com sexo, ocupação, escolaridade e variáveis

clínicas como diabetes. Pacientes com depressão apresentaram maior ocorrência de reação cutânea, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Tabela 7- Distribuição dos dados demográficos em relação a ocorrência de reação cutânea associadas ao sexo, escolaridade, ocupação e características clínicas

Sexo	Reação cutânea		Total	Valor p
	Sim n (%)	Não n (%)		
Feminino	76 (65,5)	08 (7,0)	84 (72,4)	0,23
Masculino	25 (26,0)	07 (6,0)	32 (27,5)	
Total	101(91,5)	15(13,0)	116(100)	
Escolaridade				
Ensino fundamental	18 (15,5)	04 (3,4)	22 (18,9)	0,84
Ensino médio	36 (31,0)	07 (6,0)	43 (37,0)	
Ensino superior	47 (40,5)	04 (3,4)	51(43,9)	
Total	101(87)	15(12,8)	116(100)	
Ocupação				
Trabalhadores intelectuais	19 (18,8)	03 (20,0)	22 (18,9)	
Outros	17 (16,8)	02 (13,3)	19 (16,3)	
Aposentado ou afastado	41 (41,0)	05 (33,3)	46 (39,6)	
Total	101(100)	15(100)	116(100)	
Diabetes				
Sim	97 (96,0)	14 (93,3)		0,49
Não	04 (3,9)	01 (6,6)		
Total	101(100)	15(100)		
Depressão				
Sim	27 (26,7)	0	27 (23,3)	0,01
Não	74 (73,3)	15 (100)	89 (76,7)	
Total	101(100)	15(100)	116(100)	

Pacientes com IMC classificados em obesidade apresentam mais reação cutânea, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$) (**Tabela 8**).

Tabela 8- Distribuição dos 116 pacientes em relação à ocorrência de reação cutânea associada ao índice de massa corpórea

Reação cutânea				
IMC	Sim n %	Não n %	Total n (%)	Valor p
Baixo peso	04 (66,7%)	02 (33,3%)	06 (100)	0,04
Eutrofia	43 (84,3%)	08 (15,7%)	51 (100)	
Obesidade	54 (91,5%)	05 (8,4%)	59 (100)	
Total	101 (87,0)	15 (12,9)	116 (100)	

Houve predomínio de reações cutâneas na forma clínica mais comum da doença, ou seja a EMRR, entre os 81 pacientes, 70 apresentaram reação cutânea, mas sem diferença estatística significativa (**Tabela 9**).

Tabela 9- Distribuição dos 116 pacientes segundo a forma clínica da doença associado a ocorrência de reação cutânea

Reação cutânea				
Forma clínica	Sim n (%)	Não n (%)	n (%)	Valor de p
EMRR	70 (60,3)	11 (9,4)	81 (70,0)	0,99
EMSP	16 (84)	04 (3,4)	20 (17,2)	
EMPP	04 (3,4)	0 (0)	04 (3,4)	
EMSR	03 (2,5)	0 (0)	03 (2,5)	
EM	08 (7,0)	0 (0)	08 (7,0)	
Total	101(100)	15(100)	116(100)	

Não houve relação estatística entre a ocorrência de reação cutânea associada ao armazenamento do medicamento e tempo estabelecido para aplicação após retirada do medicamento do refrigerador. Dos 101 que apresentaram reação cutânea, a ocorrência foi maior naqueles que usaram compressa fria após aplicação, sendo que 53,4% usaram e 46,5% não usaram (**Tabela10**).

Tabela 10- Distribuição dos 101 pacientes que apresentaram reação cutânea segundo a forma de armazenamento, tempo estabelecido para a administração do medicamento e uso de compressa fria após aplicação

Armazenamento do medicamento	n (%)	Valor de p
Correto	49 (48,5)	0,7
Incorreto	52 (51,4)	
Total	101 (100)	
Aguarda o tempo recomendado para aplicação após retirada do refrigerador		
Sim	73 (72,2)	0,6
Não	28 (27,7)	
Total	101 (100)	
Uso de compressa fria após aplicação do medicamento		
Sim	54 (53,4)	0,001
Não	47 (46,5)	
Total	101(100)	

5.4 Apresentação dos dados associados ao tratamento

Quanto ao tempo médio de uso do imunomodulador, os usuários de betainterferona 1 a (SC) utilizaram o medicamento em um tempo médio de 35 meses, betainterferona 1 a (IM) e betainterferona 1b (SC) 36 meses e o acetato de glatirâmer apresentou menor tempo de uso com 24 meses. Os principais motivos de suspensão dos imunomoduladores foram ocorrência de surtos e efeitos colaterais, seguidos da falta de adesão e atraso na entrega do imunomodulador pela farmácia de alto custo (**Tabela 11**).

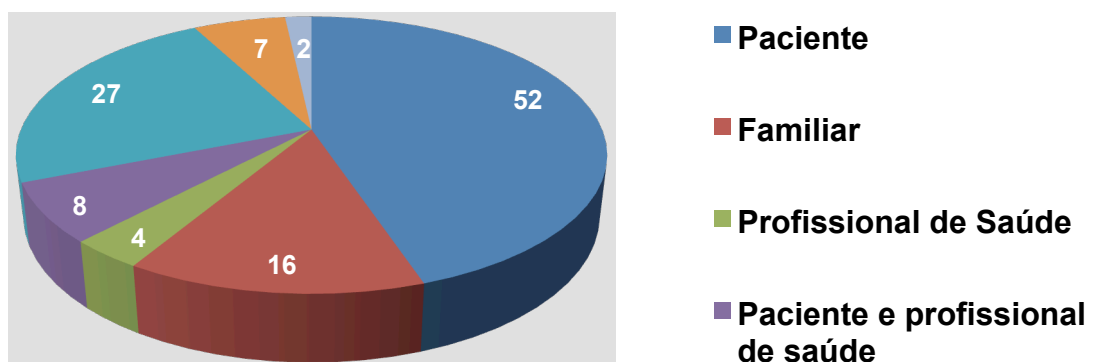
Tabela 11- Distribuição dos 116 participantes segundo o tipo de imunomodulador, tempo de uso e motivo da suspensão

Tipo de imunomodulador	n	%
Betainterferona 1a (SC)	34	
▪ Tempo médio de uso (meses): 35		
Motivos da suspensão		
Ocorrência de surtos	17	53,1
Efeito colateral	07	21,9
Falta de adesão	03	9,4
Ocorrência de surtos e atraso na entrega do medicamento	02	6,3
Ocorrência de surtos e efeito colateral	02	6,3
Atraso na entrega do medicamento	01	3,1
Total	32	94,1
Betainterferona 1a (IM)	36	
▪ Tempo médio de uso (meses): 36		
Motivos da suspensão		
Ocorrência de surtos	14	53,8
Efeito colateral	06	23,1
Falta de adesão	03	11,5
Ocorrência de surtos e atraso na entrega do medicamento	01	3,8
Atraso na entrega do medicamento e viagem	01	3,8
Atraso na entrega do medicamento	01	3,8
Total	26	72,2
Betaferon 1 b (SC)	25	
▪ Tempo médio de uso (meses): 36		
Motivos da Suspensão		
Ocorrência de surtos	10	38,5
Efeito colateral	05	19,2
Atraso na entrega do medicamento	01	3,8
Falta de adesão	01	3,8
Ocorrência de surtos e Efeito colateral	02	7,7
Efeito colateral e atraso na entrega do medicamento	01	3,8
Total	20	80,0

Acetato de glatirâmer(SC)	81	
▪ Tempo médio de uso (meses): 24		
Motivos da Suspensão		
Ocorrência de surtos	37	142,3
Efeito colateral	17	65,4
Falta de adesão	06	23,1
Ocorrência de surtos e atraso na entrega do imunomodulador	02	7,7
Atraso na entrega do imunomodulador	01	3,8
Gestação	01	3,8
Efeito colateral e ocorrência de surtos	02	7,7
Total	66	81,5

Dos 116 pacientes avaliados, 52 relataram que realizam a auto-aplicação, 16 solicitam ajuda de um familiar e quatro contam com a colaboração de um profissional de saúde (**Gráfico 4**).

Gráfico 4- Distribuição segundo quem realiza a técnica de aplicação.



Quanto a avaliação da técnica de aplicação e a utilização de autoaplicador, 40% descreveram a técnica correta, 37% parcialmente correta e 23% incorreta. Destes, 76% utilizam o autoaplicador disponibilizado pelo laboratório responsável pela fabricação do imunomodulador e 24% realizam a aplicação manualmente. Quanto ao treinamento prévio para orientações e cuidados sobre a auto-aplicação, 72% receberam o treinamento através dos laboratórios e centros de

referência. Quando questionados sobre adesão, 24% não apresentaram adesão ao tratamento proposto (**tabela 12**).

Tabela 12 – Distribuição dos 116 pacientes avaliados segundo a técnica de aplicação, uso do auto aplicador, treinamento prévio para auto-aplicação e adesão ao tratamento proposto

Técnica de aplicação	n	%
Correta (A)	46	40,0
Parcialmente correta (PA)	43	37,0
Incorreta (I)	27	23,3
Total	116	100
Uso do autoaplicador		
Sim	88	76,0
Não	28	24,1
Total	116	100
Treinamento prévio		
Sim	84	72,4
Não	32	27,5
Total	116	100
Adesão ao tratamento		
Sim	88	75,8
Não	28	24,1
Total	116	100

5. 5 QUALIDADE DE VIDA (QV)

Para analisar a QV dos portadores de EM, foram avaliados 71 pacientes com reação cutânea prévia por meio da escala SF36. Os piores escores de QV foram observados quanto aos domínios de dor, capacidade funcional e vitalidade (**Tabela 13**).

Tabela 13- Valores dos domínios avaliados pelo SF36 em uma população de 71 portadores de esclerose múltipla com reação cutânea prévia

Variável	Média	p 25	p 75
Dor	22,0	11,0	100,0
Capacidade Funcional	52,5	25,0	85,0
Vitalidade	55,0	40,0	75,0
Estado geral de saúde	62,0	42,0	82,0
Saúde Mental	66,0	52,0	76,0
Aspectos físicos	75,0	0,0	100,0
Aspectos sociais	75,0	50,0	88,0

Para análise da QV dos portadores de EM, que apresentaram reação cutânea recente, foi aplicada a escala DLQI em 19 pacientes. A média do escore encontrado foi de 3,5, ou seja, um escore baixo, considerando que o escore máximo é de 30 e o mínimo de 0, sendo 30 o maior prejuízo.⁷³

6. RESULTADO RELACIONADO AO PRODUTO

Foi desenvolvido, a partir do software gratuito "iBooks Author", o eBook "Imunomoduladores injetáveis utilizados no tratamento de Esclerose Múltipla: Enfoque para técnica de aplicação e prevenção das reações cutâneas", com apoio do Núcleo de Educação à Distância e Tecnologias da Informação em Saúde (NEAD.TIS) da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. Esse livro será disponibilizado gratuitamente para utilitários de tecnologia IOS (ipad, ipod, iphone, imac, entre outros) no ibooks Store, livraria virtual da Apple, bem como para utilitários da tecnologia Android, no site do HCFMB.

I- INTRODUÇÃO

Este guia tem como finalidade trazer informações sobre as diversas terapias injetáveis disponíveis no mercado nacional para tratamento da EM. O enfoque será descrever as técnicas de aplicação e armazenamento das medicações bem como em orientações aos pacientes, cuidadores e familiares para auto avaliação e controle de reações cutâneas adversas. O objetivo final é minimizar os impactos e a ocorrência de lesões cutâneas, a fim de melhorar a adesão ao

tratamento e a QV dos portadores de EM, que estão em tratamento com imunomoduladores injetáveis.

II. INFORMAÇÕES SOBRE OS IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

Imunomoduladores injetáveis são drogas que modificam a resposta do sistema imunológico e ajudam a diminuir a atividade da esclerose múltipla.

1. **Betainterferona 1 a (Avonex[®])**

Indicação: pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla do tipo remitente recorrente.

Dose recomendada e via de administração: 30 mg por via intramuscular, uma vez por semana.

Locais de aplicação: coxa conforme **figura 1**.

Figura 1- parte superior da coxa

2. **Betainterferona 1 a (Rebif[®]), Betainterferona 1 b (Betaferon[®]) e Acetato de glatirâmer (Copaxone[®])**

2.1 - **Betainterferona 1 a (Rebif[®])**

Indicação: pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla do tipo remitente recorrente.

Dose recomendada: 44 mg ou 22 mg, embalagens com seringas pré-enchidas e prontas para uso, contendo 0,5 ml de betainterferona 1 a.



Via de administração: é aplicado por via subcutânea, deve ser administrado três vezes por semana com pelo menos 48 horas de intervalo e sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite). Deve-se evitar regiões próximas das articulações,

nervos, vasos sanguíneos e ossos.

Locais de aplicação: coxas, flancos, braços, abdome e nádegas (**Figuras 1, 2, 3, 4 e 5**).



Figura 2- Flancos: região que está entre a cintura e o quadril



Figura 3- Braços: região posterior e lateral do braço. Manter distância de quatro dedos abaixo do ombro e quatro dedos acima do cotovelo. Para facilitar a aplicação, você pode sentar de lado em uma cadeira sem braços, colocar o braço sobre o apoio da cadeira expondo a parte posterior do braço, tracionando o braço para baixo.

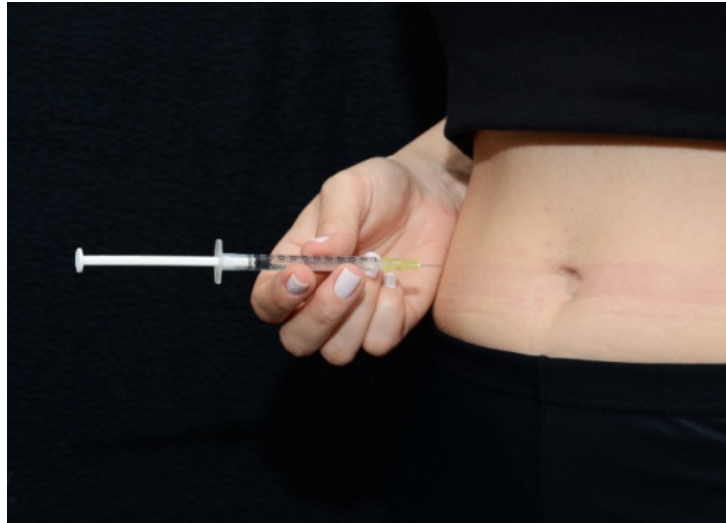


Figura 4- Abdome: afastar cerca de cinco centímetros nas laterais, acima e abaixo do umbigo e longe de cicatrizes, podendo aplicar no restante da região até próximo da linha da cintura.



Figura 5- Nádega: Divida a nádega em quatro partes e aplique na região do quadrante superior externo.

2.2 - Betainterferona 1 b (Betaferon®)

Indicação: pacientes com esclerose múltipla do tipo remitente recorrente e secundária progressiva.

Dose recomendada: contém 0,25 mg/1ml de solução reconstituída (pó e solvente). Para iniciar o tratamento é importante seguir a programação da titulação da dose orientada pelo seu médico.

Via de administração: é administrado por via subcutânea. Recomendado aplicar

esta medicação no final do dia, de preferência à noite, a cada 48h da dose anterior.

Locais de aplicação: coxas, braços, abdome e nádegas (**Figuras 1, 2, 3, 4 e 5**).

2.3 Acetato de glatirâmer (Copaxone®)

Indicação: pacientes com esclerose múltipla do tipo remitente recorrente. **Dose recomendada:** seringas preenchidas com solução injetável de 20 mg/ml de acetato de glatirâmer e deve ser aplicado diariamente.

Via de administração: administrar exclusivamente por via subcutânea.

Locais de aplicação: coxas, flancos, braços e abdome (**Figura 1, 2, 3 e 4**).

***Este medicamento não deve ser aplicado na região glútea.**

III. REAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADA AOS IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

1. O que é uma reação cutânea?

É qualquer anormalidade localizada ou generalizada envolvendo a pele durante o tratamento.

2. Tipos de reações locais:

Durante o tratamento de EM com os medicamentos injetáveis pode ocorrer reações no local da aplicação, entre as mais comuns estão:

Hiperemia (pele avermelhada)



Alteração da cor da pele (hiperpigmentação, ou seja, manchas acastanhadas)



Inflamação (pele quente e vermelha)



Equimose (mancha roxa na pele)



Edema (inchaço)

Prurido (coceira)

Endurecimento

Dor

III. MEDIDAS PARA MINIMIZAR O RISCO DE DESENVOLVER REAÇÃO NO LOCAL DE APLICAÇÃO:

A aplicação do medicamento deve ser com técnica segura, ou seja, deve obedecer alguns cuidados antes, durante e após aplicação.

1. Cuidados necessários antes e durante auto- aplicação:

- ✓ Evite mudar a rotina de aplicação, as aplicações devem ser realizadas sempre na mesma hora do dia, evitando assim o esquecimento da dose;
- ✓ Nunca administrar o medicamento após o prazo de validade, que está impresso na embalagem. Essa informação deve ser verificada no momento da retirada do medicamento, bem como a integridade da caixa e se há quantidade suficiente até a próxima retirada no local onde o medicamento é dispensado;
- ✓ Observe o líquido da seringa, se estiver turvo ou com a presença de alguma partícula, não utilize a seringa e comunique o laboratório responsável pela fabricação do medicamento;
- ✓ Retire a medicação da geladeira no mínimo 20 minutos antes da aplicação, mantendo-a em temperatura ambiente;
- ✓ Não utilize fontes externas, como água quente, para aquecer o produto;
- ✓ Escolha o local de aplicação, lembrando-se da importância de realizar os rodízios rigorosamente, se você notar que o local da aplicação está dolorido, vermelho, inchado ou endurecido, evite a região nas próximas aplicações para que a pele possa se recuperar e informe seu médico ou enfermeiro. É recomendado utilizar marcadores, como demonstrados (**Figura 6 A e 6 B**), são disponibilizados pelos laboratórios através dos programas de apoio ao paciente;

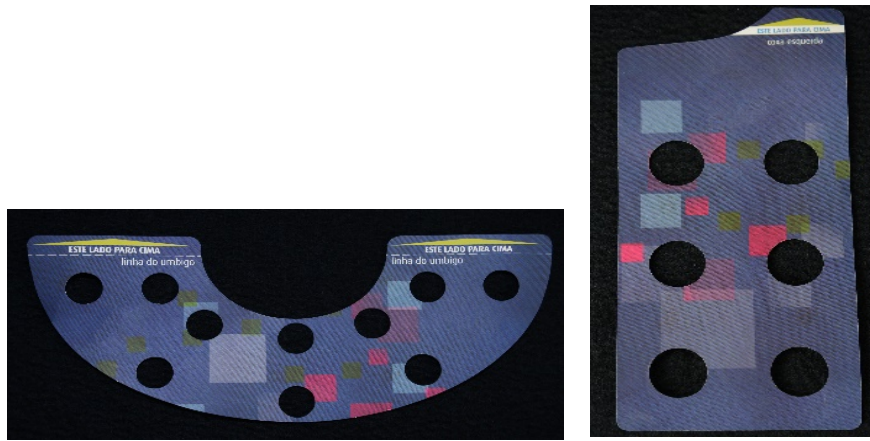


Figura 6: A- marcador de aplicação da região abdominal; B- marcador de aplicação da região do braço.

- ✓ Escolha uma área da casa que tenha clareza, seja tranquila e limpa para preparar os materiais que irá utilizar para aplicação;
- ✓ Separe todos os itens necessários para realizar a aplicação: algodão embebido em álcool 70% -álcool hospitalar ou sachê (**Figura 7 A**), algodão seco (**Figura 7 B**), bolsa de gelo (**Figura 7 C**), coletor de material descartável e a seringa pré-enchida pronta para o uso.



Figura 7: A- Sachê com álcool para limpeza da pele; B- Algodão seco; C- Bolsa térmica

- ✓ Anote o local de aplicação escolhido, seguindo um guia de locais de aplicação;
- ✓ Lavar as mãos cuidadosamente com água e sabonete, para preparar o material e antes da aplicação a fim de evitar infecções. Não toque em seus cabelos ou pele após a higienização das mãos (**Figura 8**).



Figura 8: Lavagem das mãos

- ✓ Limpe o local de aplicação com o algodão embebido em álcool 70% e após limpeza, deixe secar naturalmente, sem assoprar (**Figura 9**);



Figura 9: Limpeza da pele com álcool antes da aplicação

- ✓ Mantenha o corpo em posição de confortável, para aplicação em qualquer local das regiões escolhidas;
- ✓ Pince a pele em volta do local escolhido para aplicação, com o indicador e o polegar, promovendo a prega cutânea para administração dos imunomoduladores injetáveis, introduza a agulha, solte a prega e introduza o medicamento (**Figura 10**);



Figura 10: Prega cutânea

- ✓ Inserir a agulha em ângulo de 90 graus perpendicular a pele (**Figura 11**);



Figura 11: Ângulo correto da agulha

- ✓ Injete o medicamento empurrando o êmbolo lentamente até que a seringa esteja vazia, após injetar o medicamento com seringa ou autoaplicador. Aguarde 10 segundos para retirar a agulha da pele.

2. Cuidados depois da aplicação:

- ✓ Utilize o algodão seco, faça uma ligeira compressão no local no momento da retirada da agulha da pele, seja após técnica manual ou com auto aplicador (**Figura 12**);



Figura 12: Algodão seco no local, após aplicação

- ✓ Assim como feito antes da aplicação, mantenha compressa de gelo sobre o local escolhido após aplicação, por aproximadamente 2 minutos (utilizar a bolsa de gelo reciclável, envolvendo-a em tecido macio e limpo, ou utilizar cubos de gelo dentro de sacola plástica envolvida em tecido limpo e macio para promover uma barreira entre a compressa de gelo e a pele (**Figura 13**);



Figura 13: Compressa fria após aplicação

- ✓ Registrar eventuais ocorrências devido aplicação do medicamento em um diário de anotações anotando a data, horário, dia da semana, nº do lote e o local de aplicação;

***É importante comparecer nas consultas de rotina com o enfermeiro para periodicamente revisar sua técnica de aplicação.**

IV. AUTO APLICADORES

As reações no local de aplicação podem ocorrer com menor frequência se utilizar um dispositivo auto injetor disponibilizado pelo laboratório responsável pela fabricação do medicamento, a solicitação deve ser feita pelo paciente que após cadastro no programa de apoio do laboratório receberá em seu domicílio o kit de auto aplicação.

Como utilizar:

- ✓ **Auto aplicador descartável: betainterferona 1a (Avonex®) (Figura 14).**

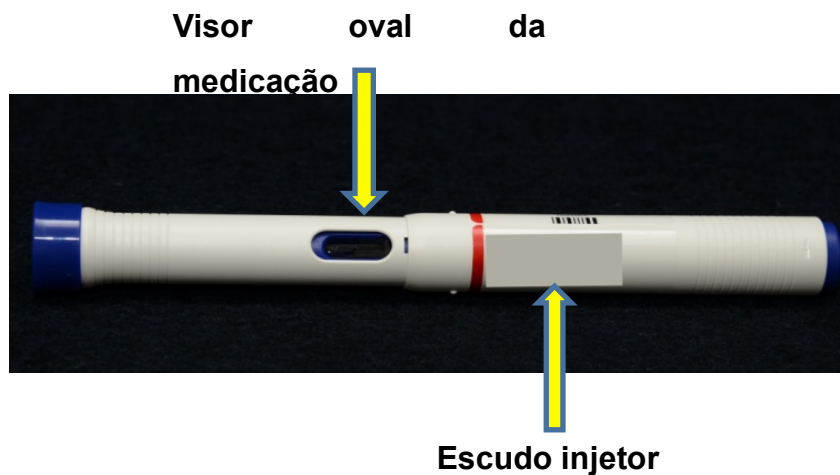


Figura 14: Auto aplicador betainterferona 1a (Avonex®)

1º passo

Segure a caneta com o lacre inviolável voltado para cima (**Figura 15 A**). Dobre em ângulo reto até quebrá-lo, não toque na ponta de vidro exposta (**Figura 15 B**). Caneta pronta para conectar a agulha (**Figura 15 C**);

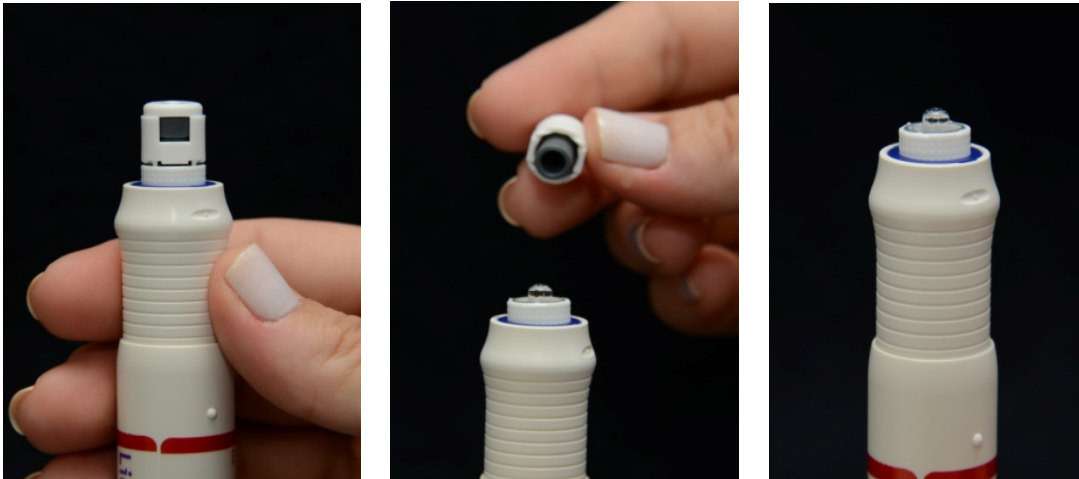


Figura 15: A- Caneta com o lacre inviolável; **B-** Dobre o ângulo até quebra-lo; **C-** Não toque na ponta de vidro exposta

***Coloque a caneta sobre mesa antes de iniciar o 2º passo. Cuidado para que a caneta não caia no chão.**

2º passo

Conecte a agulha, a caneta deste medicamento foi projetada para funcionar somente com a agulha fornecida na embalagem. Remova o lacre da capa de proteção da agulha (**Figura 16 A**). Apoie agulha na ponta da caneta e gire agulha no sentido horário até que ela esteja encaixada, caso contrário, o medicamento pode vazar (**Figura 16 B**). Mantenha a caneta voltada para cima. Não remova a capa de proteção da agulha (**Figura 16 C**);

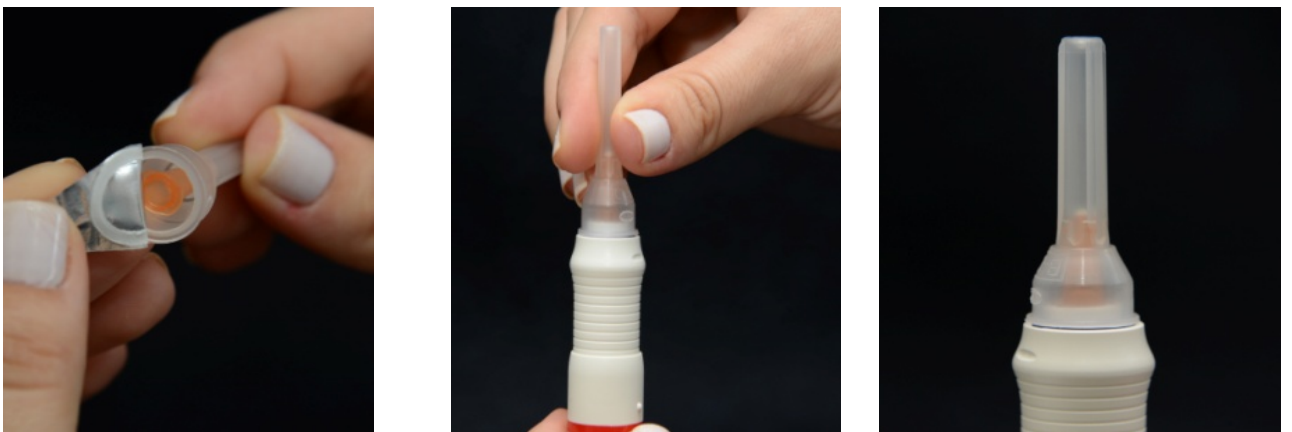


Figura 16: A- Remova o lacre da agulha; **B-** Apoie a agulha da caneta e gire no sentido horário; **C-** Mantenha a caneta voltada para cima.

3º passo

Segure a caneta com a tampa da agulha voltada para cima. Segure o corpo da caneta com uma das mãos. Aponte a capa de proteção da agulha para o lado oposto ao seu e longe de outras pessoas (**Figura 17 A**).

Use a outra mão e, com um movimento rápido, estenda o escudo injetor ao longo da agulha até que esteja totalmente coberta. A capa de proteção da agulha soltará automaticamente (**Figura 17 B**);



Figura 17: **A-** Segure a caneta com a tampa da agulha voltada para cima; **B-** Estenda o escudo injetor ao longo da agulha até que esteja totalmente coberta.

4º passo

Verifique se o escudo injetor está estendido corretamente. Uma pequena área retangular deverá estar visível próximo ao visor, esta é a trava de segurança da caneta (**Figura 18**);



Figura 18: Trava de segurança

Trava
de
segurança

5º passo

Siga todas as instruções listadas acima dos cuidados necessários antes da aplicação. Coloque a caneta no local escolhido, segure o corpo da caneta em ângulo de 90° perpendicular a pele com uma das mãos. Assegure-se que o visor da caneta está visível. Pressione firmemente o corpo da caneta contra a pele para liberar a trava de segurança. Cuidado para não pressionar o botão de ativação antes do momento desejado.

Verifique se a trava de segurança está liberada. A pequena área retangular desaparecerá. A caneta com betainterferona 1 a, agora está pronta para aplicação (**Figura 19**);



Figura 19: Trava de segurança liberada

6º passo

Pressione o botão de ativação com o polegar para iniciar a injeção (**Figura 20**). Você escutará um clique indicando que o processo de injeção começou. Não retire a caneta. Continue segurando a caneta contra a pele e aguarde aproximadamente 10 segundos. Após esse tempo, puxe a caneta para retirar a agulha do local de aplicação. Pressione o local por alguns segundos com algodão seco e siga todas as

instruções citadas depois da aplicação. Confirmação da aplicação: o visor deverá ficar amarelo, quando toda a dose do produto for administrada



Figura 20: Pressione o botão de ativação com o polegar, para iniciar a injeção.

7 ° passo: Reencape

Coloque a tampa para reencape da caneta em uma superfície plana e dura (**Figura 21 A**). Não segure a tampa para reencape da caneta. Você pode se ferir com a agulha. Insira a agulha diretamente na tampa da caneta (**Figura 21 B**). Pressione firme até escutar um “clique”, após descarte em local apropriado.



Figura 21: A- Coloque a tampa para reencape da caneta em uma superfície plana e dura; **B-** Insira a agulha diretamente na tampa da caneta.

✓ **Auto aplicador: betainterferona1a SC (Rebif®) (Figura 22).**

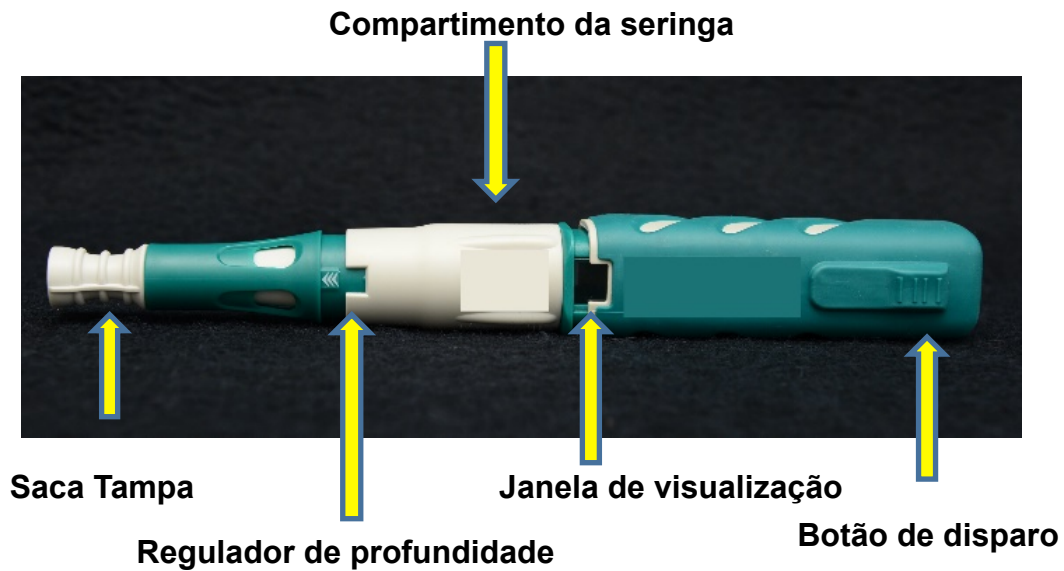


Figura 22: Auto aplicador: betainterferona1a SC (Rebif®)

1º Passo

Ajustar a profundidade da agulha, conforme avaliação médica ou de enfermagem, girando o regulador de profundidade da agulha (**Figura 23**);



Figura 23: Regulador de profundidade da agulha

2º passo

Ativar a caneta: Empurrar o corpo do auto aplicador contra o saca-tampa (Figura 24, até que o braço de disparo (cor amarela) esteja na posição travada, neste momento você ouvirá um “clique” (Figuras 24 A e 24 B);

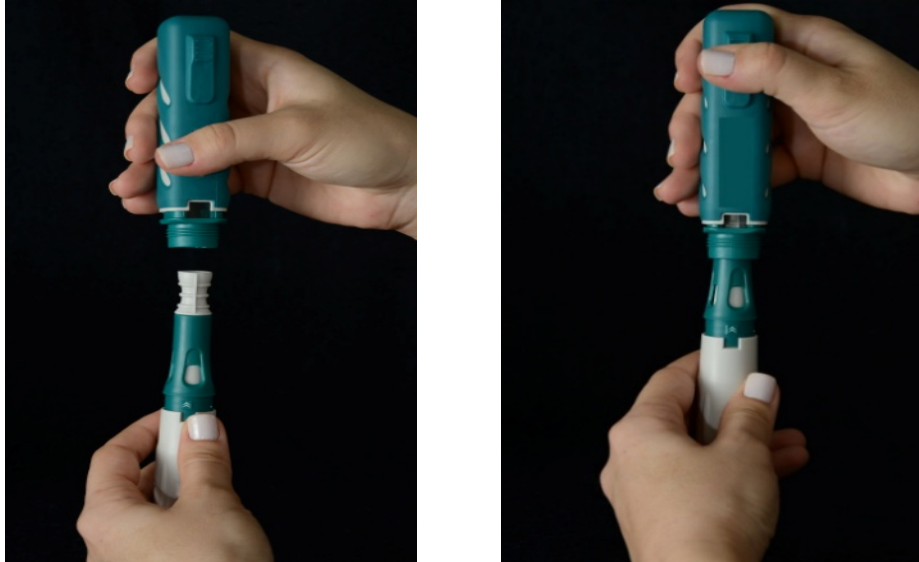


Figura 24: A- Empurrar o corpo do auto aplicador contra o saca-tampa; B- Travar o braço de disparo.

3º passo

Não retire o êmbolo da seringa, colocar o compartimento da caneta em uma superfície plana (Figura 25- A), inserir a seringa neste compartimento, pela extremidade da tampa da agulha, sem retirar a tampa do êmbolo (Figura 25- B);

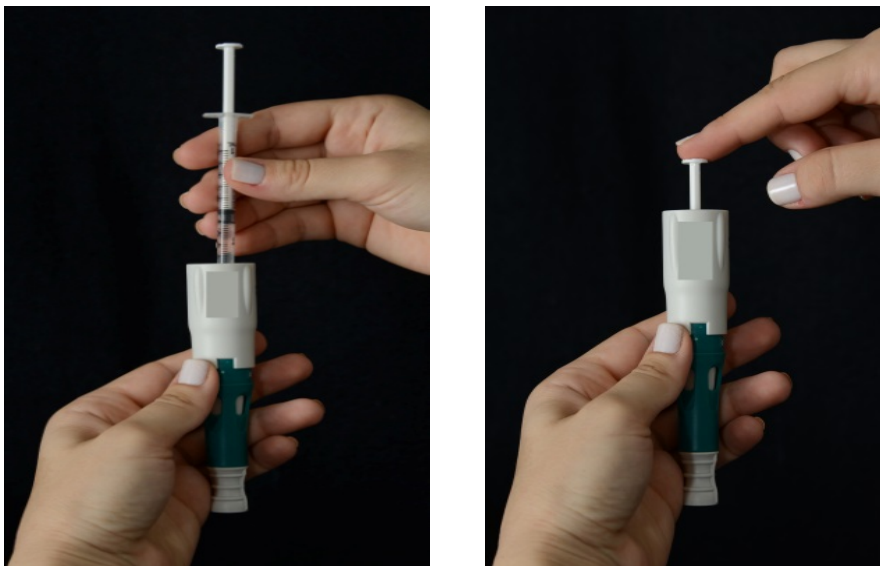


Figura 25: **A-** Insira a agulha no compartimento; **B-** Empurre a extremidade da tampa da agulha

4º passo:

Empurrar a seringa com o seu êmbolo até ouvir um “clique”. Rosquear o compartimento da seringa ao corpo do auto aplicador, certificando-se que esteja fechado (**Figura 26**);



Figura 26: Empurrar a seringa com o seu êmbolo até ouvir um clique.

5º passo

Colocar a caneta em posição vertical, com a extremidade da tampa da agulha voltada para cima. Retirar o saca tampa do auto aplicador, ele deve sair do compartimento da seringa com a tampa da agulha no seu interior (**Figura 27**). Certificar-se se o saca tampa está guardado em local seguro, pois você irá utilizar em outras aplicações. Descartar a tampa da agulha;



Figura 27: Retirar o saca tampa do auto aplicador

6º passo

Siga todas as instruções listadas acima dos cuidados necessários pré-aplicação, após coloque a caneta com uma pressão contra a pele para liberar a trava de segurança. Pressione o botão de disparo para injetar automaticamente o medicamento (**Figura 28**);



Figura 28: Coloque a caneta com uma pressão contra a pele para liberar a trava de segurança.

7º passo

Segure a caneta no local, sem pressionar o botão, durante aproximadamente 10 segundos para garantir que a aplicação foi concluída. Quando a aplicação for finalizada, a janela de visualização da caneta, mostrará uma série de linhas pretas sobre um fundo amarelo (**Figura 29**);

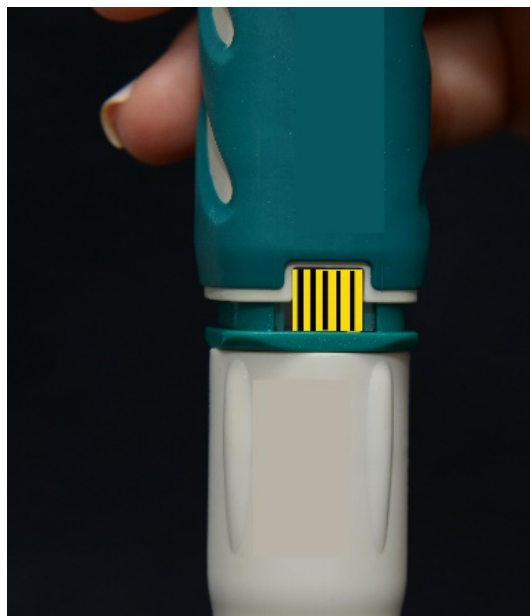


Figura 29: A janela de visualização da caneta, mostrará uma série de linhas pretas sobre um fundo amarelo.

8º passo

Remova o auto aplicador da pele e desenrosque o compartimento da seringa (**Figura 30-A**). Nesse momento, tome cuidado para não se furar ou cortar, pois a agulha está exposta. Retire a seringa vazia e descarte em local apropriado (**Figura 30-B**), após acople o saca tampa a extremidade do compartimento da seringa, para que o mesmo possa ser utilizado nas próximas aplicações (**Figura 30-C**);



Figura 30: **A-** Remova o auto aplicador da pele e desenrosque o compartimento da seringa; **B-** Retire a seringa vazia e descarte em local apropriado; **C-** Acople o saca tampa a extremidade do compartimento da seringa.

- ✓ **Auto aplicador: betainterferona 1b (Betaferon®)**

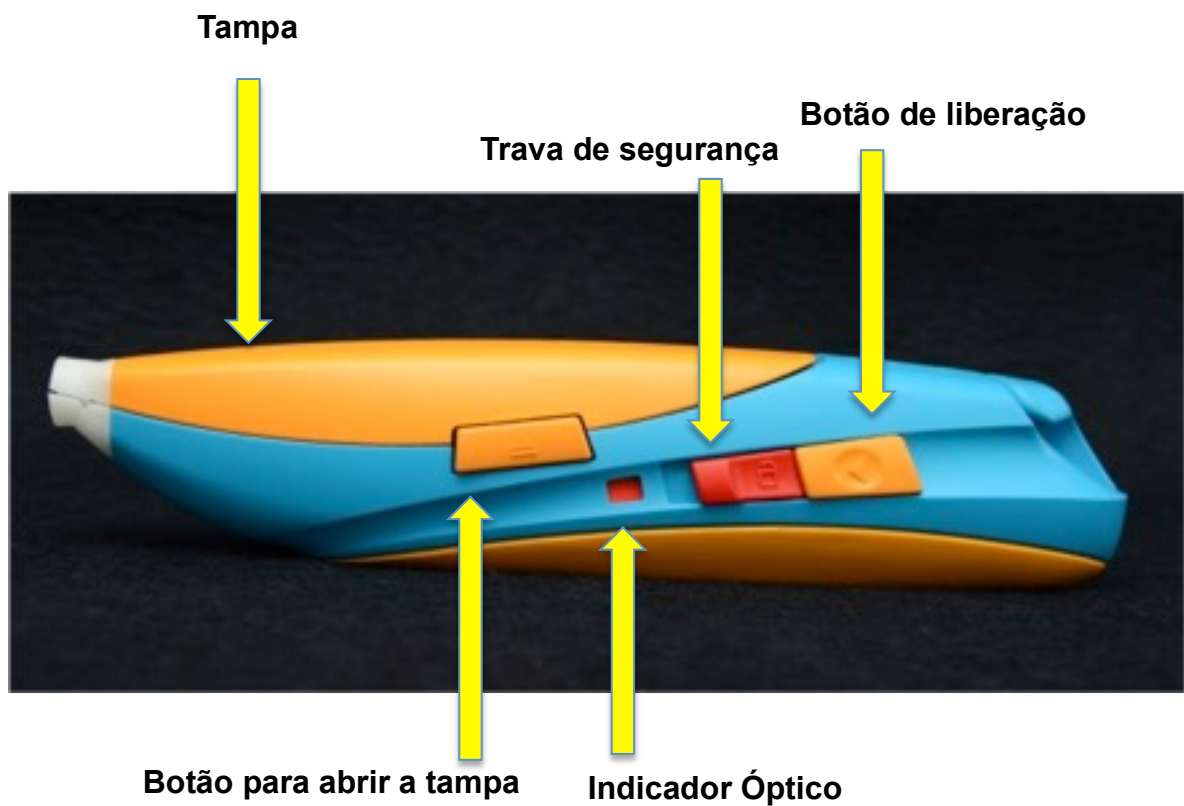


Figura 31: Auto aplicador: betainterferona 1b (Betaferon®)

1 ° passo

Segure a caneta e puxe a alavanca para baixo, conforme a figura. Após a liberação, a alavanca voltará automaticamente para sua posição inicial (**Figura 32**);



Figura 32: Segure a caneta e puxe a alavanca para baixo

2º passo

Aperte o botão para abrir a tampa do compartimento da seringa de maneira que fique totalmente acessível (**Figura 33**);

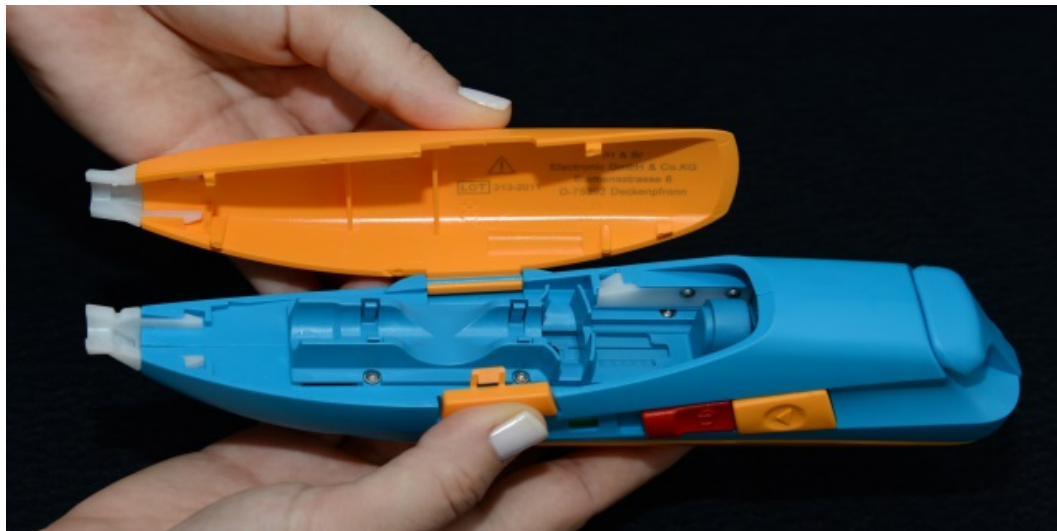


Figura 33: Aperte o botão para abrir a tampa

3º passo

Coloque no compartimento a seringa com a capa de proteção da agulha. Feche a tampa da caneta, você ouvirá a trava do compartimento. Caso a tampa não esteja travada, não será possível utilizar o auto aplicador (**Figura 34**);



Figura 34: Coloque no compartimento a seringa com a capa de proteção da agulha

4º passo

Remova a capa protetora da agulha puxando-a para fora, não deve girá-la. Destrave o botão, empurrando a trava vermelha de segurança em direção ao indicador óptico (**Figura 35**);



Figura 35: Remova a capa protetora da agulha puxando-a para fora

5º passo

Siga todas as instruções listadas acima dos cuidados necessários pré-aplicação. Coloque a caneta no local escolhido, posicione a caneta sobre a pele em um ângulo de 90°, pressionando o botão, uma vez. Mantenha a caneta nesta posição por aproximadamente 10 segundos (**Figura 36**);



Figura 36: Coloque a caneta no local escolhido, posicione a caneta sobre a pele em um ângulo de 90°.

6º passo

O processo de aplicação estará concluído quando ouvir um sinal sonoro e a cor do indicador ótico mudar de verde para vermelho. Retire a caneta da pele, observando que a agulha não estará mais. Após aplicação do medicamento, abra a tampa para retirar a seringa (**Figura 37**);

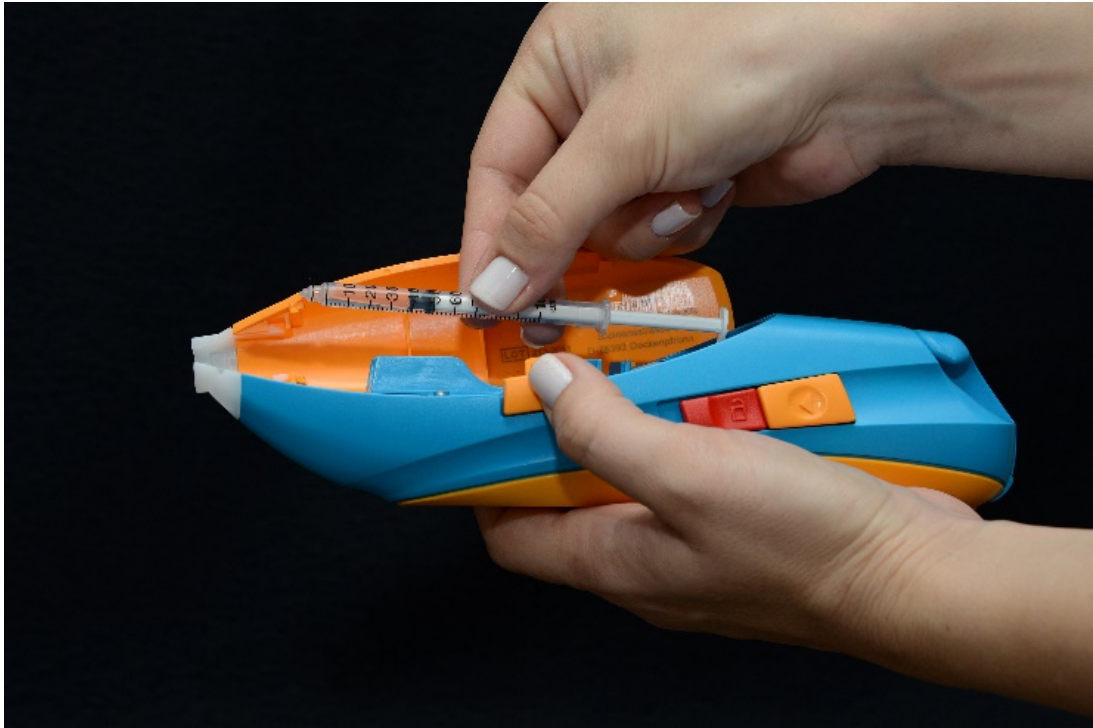


Figura 37: Após aplicação do medicamento, abra a tampa para retirar a seringa

7º passo

Puxe a seringa para fora do compartimento com cuidado, para não provocar acidente. Sempre verifique se restou medicamento na seringa. Em caso positivo, aplique manualmente o restante e peça ajuda para ao profissional de saúde, para auxiliar nas próximas aplicações;

- ✓ **Auto aplicador: acetato de glatirâmer (Copaxone®)**

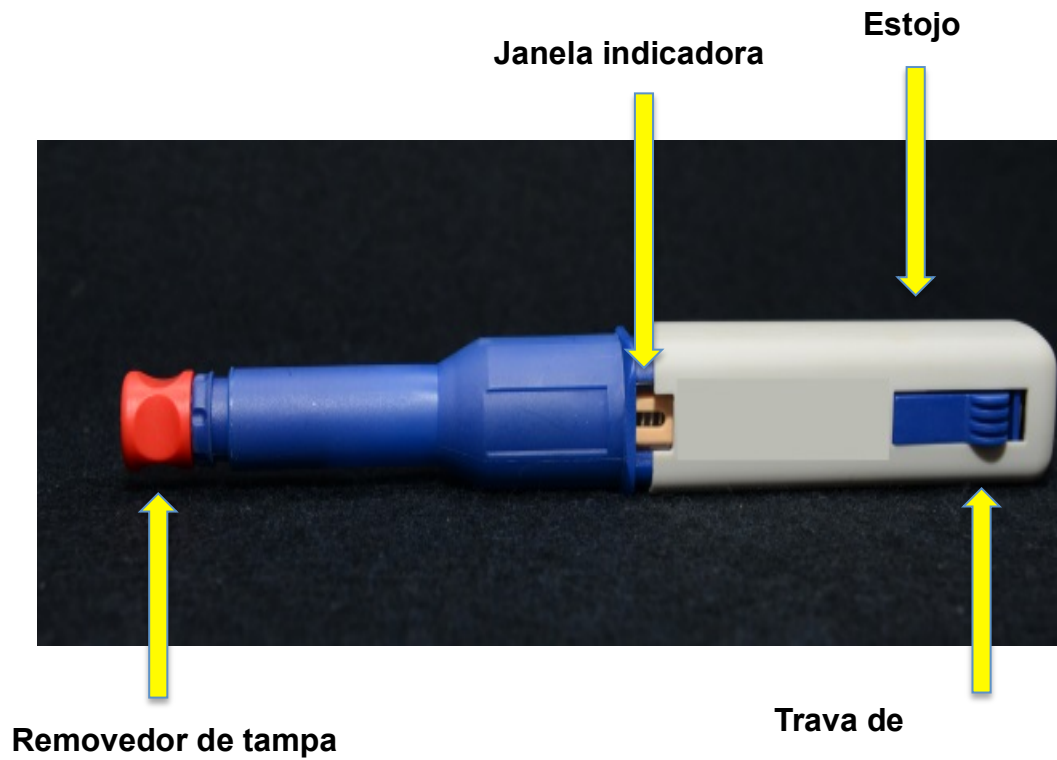


Figura 38: Auto aplicador: acetato de glatirâmer (Copaxone®)

1º passo

Escolha o número de profundidade, peça ao seu médico ou enfermeira que determine seu ajuste de profundidade de agulha correto, antes de começar a usar a caneta (**Figura 39**);



Figura 39: Ajuste de profundidade

2º passo

Prepare a seringa do medicamento de modo habitual. Não retire a tampa protetora da agulha e não retire a bolha de ar da seringa. Desrosquei o estojo da seringa do corpo injetor. Observe que a janela indicadora apresenta cor vermelha e amarela (**Figura 40**);



Figura 40: Desrosque o estojo da seringa do corpo injetor

3º passo

Segure o corpo injetor com uma mão, assegurando-se de que você não está tocando no botão ativador azul. Com a outra mão, segure o estojo da seringa com o removedor da tampa ainda no local. Empurre o estojo da seringa firme contra

o êmbolo amarelo no corpo injetor, até que ouça um clique, para travar o êmbolo amarelo (**Figura 41**);



Figura 41: Empurre o estojo da seringa firme contra o êmbolo amarelo no corpo injetor

4º passo

Apoie o estojo da seringa em uma superfície plana. Introduza a seringa com a tampa protetora voltada para baixo, no estojo da seringa. Nesse momento, empurre a seringa firme no estojo dela, até que você note que a seringa produziu um clique e esteja no local. A aba da seringa deve encostar na borda branca, parte interna do estojo da seringa. Não tenha receio de empurrar (**Figura 42**);



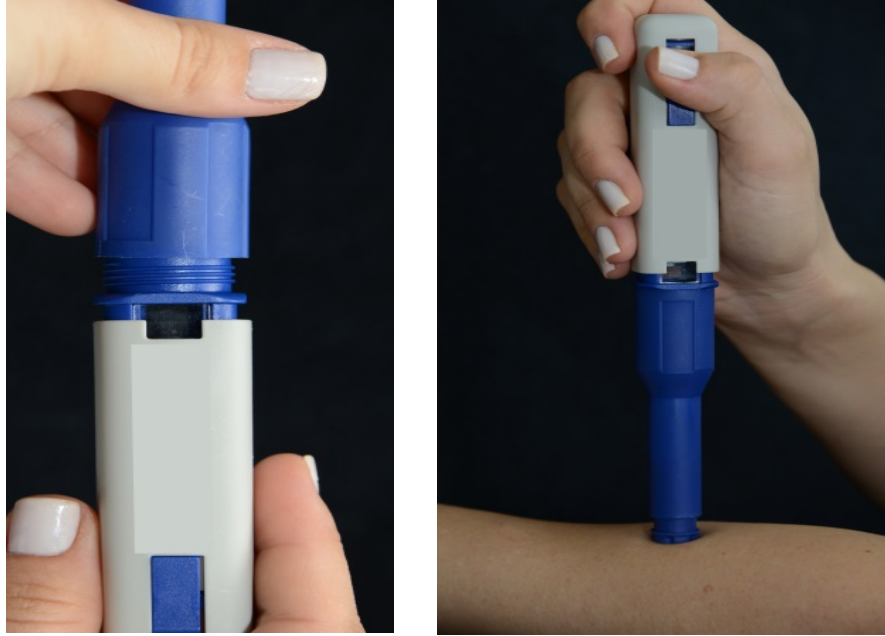
Figura 42: Introduza a seringa com a tampa protetora voltada para baixo, no estojo da seringa.

5º passo

Rosqueie o estojo da seringa no corpo injetor, tomando cuidado para não tocar no botão ativador azul (**Figura 43 A**). Observe que neste momento a janela indicadora está “transparente” e é possível verificar o êmbolo da seringa no seu interior. Quando estiver pronto para realizar a aplicação, após preparo da pele, segure o corpo injetor com uma mão e com a outra mão, remova a tampa da agulha, puxando firme o removedor da tampa. O removedor da tampa sairá do estojo da seringa com a tampa protetora da agulha em seu interior (**Figura 43 B**);

7º passo

Figura 43: A- Rosqueie o estojo da seringa no corpo injetor; **B-** Posicione o auto aplicador sobre o local escolhido e aperte o botão ativador azul, para administrar o medicamento.



Vire o removedor de tampa de cabeça para baixo, para liberar a tampa protetora da agulha. Assegure-se que tanto a parte interna de borracha cinza e a parte externa de plástico transparente da tampa da agulha sejam removidas (**Figura 44**);



Figura 44: Vire o removedor de tampa de cabeça para baixo, para liberar a tampa protetora da agulha.

8º passo

Descarte a tampa da agulha, mas guarde o removedor da tampa (vermelho) para o próximo uso. Não jogue no lixo (**Figura 45**);



Figura 45: removedor da tampa

***É importante à higienização dos auto aplicadores após utilização, para evitar infecções.**

V. DESCARTE DE SERINGAS E AGULHAS UTILIZADAS:

- ✓ Nunca coloque a capa de proteção da agulha após o uso;
- ✓ As agulhas devem ser descartadas em local apropriado e seguro, laboratórios e unidades básicas de saúde disponibilizam o descarpax (caixa de papelão reforçada e adequada para perfuro cortantes). Na ausência destas recomendamos que sejam utilizadas para descarte as garrafas pet. (garrafas de refrigerante) (**Figura 46**);



Figura 46: Descarpack para descarte de seringas e agulhas

- ✓ Nunca deixe o coletor no chão, mantenha em local seguro, longe do alcance das crianças;
- ✓ Evite deixar o coletor em locais úmidos e molhados;
- ✓ Quando o coletor estiver cheio, deverá ser fechado e encaminhado a um centro ou unidade básica de saúde mais próxima da sua residência para descarte;
- ✓ Os restos de papel e os chumaços de algodão devem ser descartados em lixo comum.

VI. ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE ADEQUADO DO MEDICAMENTO

O cuidado com o armazenamento e transporte dos medicamentos é muito importante para manter a integridade da medicação.

1. Armazenamento

- ✓ Os imunomoduladores injetáveis não podem ser congelados;
- ✓ Devem ser armazenados sob refrigeração entre 2 e 8°C (geladeira);
- ✓ Para evitar um congelamento acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento do congelador; o local mais adequado é a parte do meio da geladeira (**Figura 47**);
- ✓ Guardar na embalagem de origem para proteger da luz;
- ✓ Não colocar objetos em cima da embalagem do medicamento;
- ✓ Manter medicamento longe do alcance e vista das crianças.



Figura 47: Localização do compartimento adequado para armazenar o medicamento na geladeira.

2. TRANSPORTE

Via terrestre: O transporte deve ser feito sempre em bolsa térmica ou isopor junto com gelo. Como a caixa do produto geralmente é de papelão, o ideal é colocar o gelo dentro do saco plástico para não molhar a caixa.

Viagem aérea: O transporte deve ser feito sempre em bolsa térmica ou isopor conforme indicação na viagem terrestre, porém existem alguns cuidados adicionais. O compartimento de cargas do avião pode congelar os objetos quando está voando, isto acontece lá em cima à temperatura é diferente e chega, facilmente, abaixo de zero grau. A recomendação é que leve o seu medicamento como bagagem de mão junto com a receita médica na hora do embarque e desembarque.

VIII. ONDE PROCURAR AJUDA

Pacientes podem solicitar atendimento através das centrais de atendimento dos laboratórios responsáveis pela fabricação dos medicamentos ou comparecer em um centro de referência mais próximo da sua cidade, para receber orientações e realizar treinamentos de auto aplicação das terapias injetáveis. Lembrando que todos os pacientes devem ser cadastrados nos programas de apoio dos laboratórios, para receber o kit de auto aplicação e visitas domiciliares durante o tratamento.

1. CENTROS DE REFERÊNCIA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA NO ESTADO DE SÃO PAULO

Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP- Ambulatório Geral: Bloco III.

Distrito de Rubião Júnior- Botucatu (SP)/ Tel: (14) 3811-6267

<http://www.hc.fmb.unesp.br>

CATEM – Irmandade de Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Cidade: São Paulo/ Tel: (11) 2176-7232

<http://www.catem.com.br/>

Ambulatório de Doenças Desmielinizantes da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Cidade: São Paulo /Tel: (11) 5571-3324

<http://www.unifesp.br/hsp//>

Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -FMRP - USP.

Ribeirão Preto (SP)/ Tel: (16) 3602-2340

<http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/>

Ambulatório de Neurologia e Esclerose Múltipla do Hospital das Clínicas de Campinas – UNICAMP.

Cidade: Campinas/ Tel: (19) 3521-2121

<http://www.hc.unicamp.br/>

Ambulatório de Especialidades Mário Covas – Faculdade de Medicina de Marília -FAMEMA.

Cidade: Marília (SP) /Tel: (14) 3402-1744

<http://www.famema.br/>

Ambulatório de Esclerose Múltipla – Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto -FAMERP.

São José do Rio Preto (SP)/ Tel: (17) 3201-5000

<http://www.hospitaldebase.com.br/>

2. ASSOCIAÇÕES DE PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA DO ESTADO DE SÃO PAULO

As associações organizam-se para orientar pacientes, cuidadores e suas famílias sobre os diversos aspectos que envolvem a esclerose múltipla, como o tratamento multidisciplinar, o apoio psicológico e a adaptação da casa, por exemplo.

ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla

São Paulo/ Telefone:(11) 5587 6050

Site:www.abem.org.br

MOPEM- Movimento dos pacientes com Esclerose Múltipla

São Paulo (SP)/ Telefone: (11) 3719-3567

Email: movimento.mopem@gmail.com

ABREM - Associação de Botucatu e região de Esclerose Múltipla

Botucatu(SP)/Telefone:(14) 3882 0742

Email:fcangelo@yahoo.com.br

GEMC - Grupo de Esclerose Múltipla de Campinas

Cidade: Campinas (SP)/ Tel. (19) 3241-6230

E-mail: ceciliapazette@ymail.com

UPEMSOR-União dos portadores de Esclerose Múltipla de Sorocaba e região

Telefone:(15) 3202 6880

E-mail: upemsor@gmail.com

AREMP - Associação Ribeirão Pretana de Esclerose Múltipla e Parkinson

Ribeirão Preto (SP)/ Telefone:(16) 3627 9873

AGRADECIMENTOS DO PRODUTO:

A Eliete Correa Soares pelo registro fotográfico desta obra.

A Ana Silvia Barraviera e Denize Zornoff do NEAD pelas sugestões e aprimoramento editorial.

REFERÊNCIAS DO PRODUTO

1. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. Estudo descritivo de suas formas clônicas em 302 casos. *ArqNeuropsiquiatr.* 2000; 58(2-B):460-466.
2. Daumer M, Neuhais A, Herbert J, Ebers G. Prognosis of the individual course of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. *Neurol Sci.* 2009; 287(1):50-55.
3. Miller DH, Leary SM. Primary progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6: 12-903.
4. Balak DM, Hengstman GJ, Cakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *MultScler.* 2012;18(12):1705-17, 2012.
5. Chofflon M. Mechanisms of action for treatments in multiple Sclerosis. *Bio drugs.* 2005; 19(5):299-308.
6. Hartung H.P. High-dose, high-frequency recombinant interferon beta 1 a in the treatment of multiple Sclerosis. *Expert opin pharmacother.* 2009;10:291-309.
7. Kraus J, Oschmann P. The impact of interferon- beta treatment on the blood-brain barrier. *Drug Discov Today.* 2006;11:755-62.
8. Betinterferona 1 a (Avonex[®]) [Bula]. Alemanha, 2014.
9. Beinterferona 1a (Rebif[®]) [Bula]. Itália, 2104.
10. Beinterferona 1b (Betaferon) [Bula]. Áustria, 2014.
11. Acetato de glatirâmer (Copaxone[®]) [Bula]. Israel, 2014.

7. DISCUSSÃO

Apesar da importância da prevenção de reações adversas cutâneas decorrentes da auto-aplicação dos imunomoduladores injetáveis no tratamento de EM, ainda há poucas pesquisas relacionadas a essa temática. No presente estudo, verificamos que a ocorrência de reação cutânea é frequente e pode estar associada ao medicamento e ou falha técnica no momento da aplicação. Visto que, houve um predomínio de reações cutâneas associadas a determinados imunomoduladores.

No que diz respeito a prática de auto-aplicação, teve que ser corrigida ou reorientada em decorrência das etapas não realizadas ou realizadas de forma inadequada por 70 pacientes, portanto podemos considerar que, estes dois fatores podem estar associados a ocorrência de reação cutânea.

7.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

A EM é uma doença que ocorre principalmente em adultos jovens. A idade média dos nossos pacientes foi de 39,8 anos. Houve predomínio da raça branca, alto nível de escolaridade e muitos se encontram na posição de afastados do trabalho ou aposentados por causa da doença, dados concordantes com a literatura.⁶⁷ Em um estudo multicêntrico observacional, a idade média dos pacientes foi de 43 anos, com predomínio do sexo feminino, raça branca e bom nível de escolaridade. O tempo médio de doença nesta amostra foi de 6 anos, semelhantes ao achado de uma pesquisa que avaliou 25 pacientes, destes 52% apresentaram 6 a 10 anos de doença.⁶⁷

7.2 OCORRÊNCIA DA REAÇÃO CUTÂNEA

A primeira escolha para o tratamento da EM são os betainterferonas e acetato de glatirâmer, os quais são administrados por SC ou IM. O uso destes imunomoduladores provocam uma série de eventos adversos, sendo um dos mais frequentes a reação cutânea no local da aplicação. Estas reações podem comprometer consideravelmente a adesão ao tratamento proposto e QV dos pacientes.⁷⁴ Neste estudo foi possível observar que 87% dos portadores de EM apresentaram algum tipo de evento adverso cutâneo após a auto aplicação do imunomodulador, sendo mais frequentes com o imunomodulador SC acetato de glatirâmer. Esse imunomodulador provocou evento adverso cutâneo em 37% dos pacientes avaliados, seguido pelo imunomodulador IM betainterferona 1a que

causou reação cutânea em 13%.

Dados semelhantes foram apresentados em uma revisão sistemática, em que a incidência de reações cutâneas no local de aplicação foi relatada na maioria dos ensaios clínicos randomizados. Dos que realizaram tratamento com imunomoduladores injetáveis por SC, 90% apresentaram reação cutânea, por outro lado a incidência de reações naqueles que utilizaram imunomodulador por via IM foi de 33%. Não houve diferenças significativas na ocorrência de reações locais entre as diferentes doses dos imunomoduladores. Houve proporções diferentes e variáveis de reações locais entre os diferentes imunomoduladores. O betainterferona 1 a SC apresentou reações cutâneas em cerca de 13% a 89% dos casos, para betainterferona 1 b de 22% a 96% e 7% a 90% entre os pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer. A ocorrência de reações cutâneas quando comparada entre os imunomoduladores injetáveis SC betainterferona 1a e betainterferona 1b, apresentaram resultados similares sendo 23% e 21% respectivamente. Outro estudo multicêntrico realizado no Canadá com 412 pacientes, 13% apresentaram reação com betainterferona 1a intramuscular e 58% com betainterferona 1b.⁷⁵

Os pacientes obesos merecem atenção especial no que diz respeito a cuidados com a pele, principalmente devido à dificuldade na cicatrização de lesões e o risco aumentado de infecções cutâneas, o que contribui para maior morbidade nesta população.

Neste estudo, pacientes com IMC classificados em obesidade apresentaram maior ocorrência de reação cutânea, com diferença estatisticamente significativa. Não foram encontrados dados na literatura, que permitem a comparação com o este resultado. Estima-se que 50% a 70% dos pacientes portadores de EM estão com sobrepeso ou obesos, sendo este um fator de risco para aparecimento precoce de EM. A obesidade pode ter um impacto negativo na auto estima e na auto percepção. Os níveis elevados de depressão e incapacidade funcional são maiores em pacientes obesos, quando comparados com aqueles com o peso normal⁷⁶. Estes achados denotam que o controle de peso deve ser incluído como objetivo nos tratamentos propostos aos portadores de EM⁷⁷. A obesidade é uma condição pró inflamatória, na qual adipócitos hipertrofiados e células imunes presentes nos adipócitos (principalmente linfócitos e macrófagos) contribuem para aumentar os níveis circulatórios de citocinas inflamatórias⁷⁸. Tendo em vista a escassez de assunto com esta temática na literatura, justifica a necessidade de se

estudar o comportamento das manifestações dermatológicas nestes pacientes⁷⁶.

7.3 GRAVIDADE DA REAÇÃO CUTÂNEA

Para avaliarmos a gravidade das lesões, as reações cutâneas foram classificadas como leve, moderada e grave. Desta forma, foi possível concluir que as reações cutâneas moderadas foram mais frequentes entre os diferentes imunomoduladores injetáveis, quando comparadas as reações cutâneas classificadas como graves. Entre os locais que tiveram maior ocorrência de reação cutânea, destacaram-se coxa, abdome e braço. As reações cutâneas mais comuns foram hiperemia, endurecimento no local de aplicação, equimose e edema. Nas ocorrências graves, os casos foram de paniculite e lipoatrofia, nenhum paciente apresentou necrose ou úlcera. Também não houve reações cutâneas a distância ou generalizadas.

Alguns pesquisadores também mencionaram a incidência de reações cutâneas locais mais comuns: hiperemia, eritema, edema, prurido, inflamação e endurecimento da área circunjacente. Outros eventos cutâneos com maior gravidade foram relatados, tais como erupções cutâneas, necrose e lipoatrofia. Os casos também foram classificados de acordo com a classificação utilizadas neste estudo: leve, moderada ou grave.^{79,80,81}

Foi desenvolvido na Suíça o primeiro estudo que avaliou a frequência e a gravidade dos eventos adversos cutâneos associados aos imunomoduladores injetáveis. Em 400 pacientes, cerca de metade apresentaram algum tipo de reação cutânea durante o tratamento. Durante a utilização do betainterferona 1ª IM, os pacientes foram significativamente menos propensos a desenvolver necrose ou lipoatrofia do que com o betainterferona 1 b e betainterferona 1a SC.⁸²

Houve relatos de pacientes que suspenderam o tratamento com acetato de glatiramer devido às reações cutâneas graves, como lipodistrofia, necrose e eritema nodoso.²⁹

Outro estudo descreveu reações alérgicas do tipo hipersensibilidade nos pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer. Três casos de pápulas pruriginosas, eritema e urticaria se deveram ao tratamento com acetato de glatirâmer, assim como um relato de exacerbação de urticaria colinérgica.^{83,84}

Estudo envolvendo 65 relatos de caso com 106 pacientes portadores de

EM, também registrou uma ampla ocorrência de evento adversos cutâneos com o uso de imunomoduladores injetáveis, sendo a lipoatrofia a reação cutânea mais frequente.⁵¹ Na Suíça foram avaliados 344 pacientes, em que a ocorrência de lipoatrofia nesta população foi de 15% com betainterferona 1a IM, 9% betainterferona 1b e 7% com acetato de glatirâmer.⁷⁵ Neste estudo, a ocorrência de lipoatrofia foi de 17,8% dos casos, entre os pacientes que realizaram tratamento com acetato de glatirâmer a taxa foi de 18,9%, o que demonstra que esta reação é mais comum nos pacientes que realizaram tratamento com este medicamento. Uma pesquisa clínica ambulatorial desenvolvida no Canadá mostrou que 45% dos pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer desenvolveram lipoatrofia.⁵¹

Por meio de uma pesquisa prospectiva com 27 pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer, observou que 15% dos pacientes desenvolveram lipoatrofia localizada no local de aplicação após três anos de tratamento. Outro evento adverso é a paniculite seguida de lipoatrofia localizada nas áreas de aplicação. Esta ocorrência foi relatada na metade dos pacientes que realizaram tratamento com acetato de glatirâmer.⁸⁵ No presente estudo a paniculite foi observada em um pequeno grupo de pacientes correspondendo a 6,9% dos casos.⁷⁹

Na maioria das vezes o aparecimento da paniculite ocorre dentro de dois meses após iniciar a terapia com acetato de glatirâmer e sua involução ocorre espontaneamente no prazo de três meses da interrupção da terapia. É provável que a própria droga induza uma resposta inflamatória local, como resultado de um efeito tóxico direto sobre os adipócitos, e esta fase inflamatória seguida por uma reação de hipersensibilidade e lipoatrofia residual.^{86,87}

Outro estudo, também canadense, avaliou uma amostra de 100 pacientes em tratamento com imunomoduladores e relatou que nove dos 14 pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer desenvolveram lipodistrofia.^{80,88}

As reações sistêmicas imediatas transitórias, como rubor, que ocorrem após administração de acetato de glatirâmer não são consideradas reações cutâneas. Os efeitos colaterais cutâneos mais comuns no local de aplicação são dor e inflamação, que podem desaparecer em horas ou dias e acomete aproximadamente 20% a 60% dos pacientes.⁸⁵

Nas aplicações dos imunomoduladores, as áreas endurecidas devem ser evitadas, pois apresentam maior probabilidade de desenvolver paniculite e

lipoatrofia. A paniculite persistente pode desencadear a lipoatrofia nos sítios de aplicação. Essas reações são mais frequentes nos pacientes que realizam tratamento com acetato de glatirâmer. Uma vez, que nenhum tratamento específico foi desenvolvido para o tratamento da lipodistrofia, a única maneira de minimizar o seu aparecimento é utilizar adequadamente a técnica de aplicação.^{85,89,90}

Os pacientes portadores de EM podem experimentar reações cutâneas inflamatórias graves durante o tratamento com betainterferona 1a. Em um estudo de relato de caso registrou a ocorrência de necrose no abdome, acompanhada de discreta lipoatrofia, sem evidência de vasculite, após dois anos de terapia medicamentosa livre de complicações com betainterferona 1a IM, a paciente evoluiu lentamente para uma paniculite lobular dolorosa e lipoatrofia grave em ambas as coxas. Houve investigação diagnóstica cuidadosa onde se observou que esse evento adverso cutâneo poderia estar associado à aplicação do medicamento e ao uso incorreto da agulha. Após correção da técnica, a paciente não apresentou mais dor e hiperemia na pele, por outro lado o quadro de lipoatrofia foi irreversível. Os pacientes submetidos ao tratamento com betainterferona 1a IM, podem apresentar eventos adversos graves, embora seja pouco comum. O reconhecimento precoce e a orientação da técnica correta de administração podem evitar complicações cutâneas graves.⁹¹

Relato de caso de uma paciente portadora de EM, descreve experiência de reação cutânea grave com betainterferona 1b, migrou do imunomodulador SC para o IM devido a ocorrência de necrose na região abdominal e lipoatrofia. Durante dois anos esteve livre de complicações com imunomodulador IM, após este período evoluiu para paniculite lobular e lipoatrofia grave em ambas as coxas.⁹²

É importante o cuidado e avaliação diagnóstica precoce para evitar os eventos adversos cutâneos decorrentes da aplicação das terapias injetáveis utilizadas para o tratamento de EM, portando observou-se a necessidade de reforçar as orientações tanto aos pacientes como aos profissionais de saúde que os orientam através de consultas e treinamentos contínuos. O sucesso terapêutico com a utilização dos imunomoduladores injetáveis não dependem somente do tipo de medicamento e da dose prescrita, mas da sua forma de aplicação. De acordo com a análise realizada nesta pesquisa, considere-se pertinente e viável o guia técnico com recomendações gerais, com principal enfoque na técnica de aplicação. Envolve

etapas consecutivas, que quando seguidas podem contribuir com a prática segura para alcance dos objetivos do tratamento e, conseqüentemente, prevenção das complicações decorrentes da auto-aplicação dos imunomoduladores injetáveis.

7.4 TÉCNICA DE APLICAÇÃO DOS IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

A reação cutânea pode não estar associada à lesão mecânica provocada pelas aplicações das injeções, pois não desempenham um papel importante no desenvolvimento desses eventos adversos cutâneo, o que diverge dos dados encontrados em nossa pesquisa. Foi observado que quando as injeções de acetato de glatirâmer são interrompidas, as lesões cutâneas desaparecem, mas retornam quando o tratamento é reinserido. O evento adverso parece ser independente da técnica de aplicação. Em nossa pesquisa 23,3% dos pacientes relataram que não realizam todas as etapas, que asseguram a técnica adequada para administração do medicamento, apesar de terem sido orientados por profissionais de saúde e submetidos a treinamentos antes de iniciar tratamento com os imunomoduladores injetáveis. Demonstraram que dispensam alguns cuidados no momento da aplicação propriamente dita, principalmente com relação a importância de alternar os locais de aplicação, assepsia do local escolhido e ângulo correto da agulha, seja por meio de aplicação manual ou auto aplicador. O nível de escolaridade parece constituir fator preponderante no processo de ensino e adesão à auto-aplicação, facilitando a compreensão e assimilação das informações acerca do procedimento de auto-aplicação do imunomodulador⁶⁷, o que contrapõe o achado deste estudo. Visto que, pacientes com nível superior apresentaram mais reação cutânea, quando comparados com pacientes com nível de escolaridade fundamental e médio, demonstra que apesar de terem um bom nível de escolaridade, ainda deixam de ter todos os cuidados necessários para evitar as reações cutâneas e por vezes desconsideram os riscos que estes medicamentos podem provocar na pele.

As dificuldades relativas à auto-aplicação podem advir de dois comportamentos distintos, daqueles que estão predispostos ao aprendizado, aceitando, portanto sua doença com mais facilidade e os que permanecem fechados ao aprendizado, negando sua doença.⁹³ A negação por parte do paciente tem implicações determinantes, se ele não aceitar sua doença e o tratamento,

obviamente não o seguirá adequadamente o tratamento proposto e não apresentará os resultados esperados.

7.5 ADESÃO AO TRATAMENTO AOS IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS

O tratamento eficaz para qualquer situação depende da iniciativa e comprometimento do paciente em tomar os medicamentos. Dar atenção às questões que levam a falta de adesão proporciona a oportunidade de discutir com o paciente, para que revele os problemas que interferem na adesão ao tratamento proposto. Os nossos resultados demonstraram que os pacientes migraram de medicamento após tempo mediano de uso de 36 meses para betainterferona 1a IM e 1b SC, 35 meses para betainterferona 1a SC e 24 para acetato de glatirâmer. Em um estudo de análise retrospectiva de 276 prontuários foram apresentadas taxas de interrupção ao tratamento com imunomoduladores nas formas EMRR, sendo maiores durante os primeiros dois anos e menores nos primeiros seis meses, variando entre 17% a 39% após quatro anos do medicamento.⁹⁴

Entre as causas de abandono observou-se que expectativas exageradas, em relação à eficácia do tratamento, são responsáveis pela descontinuação em 64% dos casos no primeiro ano de tratamento.⁹⁵

Pacientes que relatam perspectivas mais favoráveis e otimista sobre o impacto da EM no seu tratamento são mais propensos a ter boa adesão. É importante e fundamental que profissionais de saúde reconheçam os motivos que levam a falta de adesão e desempenhem um papel de influenciar de forma educativa a adesão esperada. Os pacientes depressivos podem ser mais propensos a não aderência ao tratamento. Nesta pesquisa a depressão foi observada em 27 pacientes, destes todos apresentaram reação cutânea. A equipe de saúde tem como responsabilidade prestar orientações aos pacientes de maneira que compreendam o tratamento e estabeleçam expectativas a respeito dos benefícios decorrentes da terapia proposta.⁹⁶

A depressão tem sido muito estudada na EM, principalmente pela sua elevada prevalência que tem sido apontada por volta de 15% a 28%, ou superior, com taxas mais altas entre as mulheres e nos pacientes com EDSS mais elevado^{97,98}. É muitas vezes, considerada um dos principais determinantes da QV nesta doença. A ansiedade na EM não tem sido tão estudada quanto a depressão,

no entanto, os transtornos da ansiedade aparecem com uma elevada prevalência, que se situa entre os 25 a 41%, superior à encontrada na população saudável.⁹⁷

Vários motivos contribuem para a construção de um cenário depressivo, o psicológico do paciente pode ser comprometido por consequências fisiológicas da doença, do ambiente e dos medicamentos. Entre os motivos que podem favorecer um quadro depressivo nestes pacientes, podemos citar a imprevisibilidade dos sintomas que podem ocorrer em qualquer área do cérebro, sem previsão de aparição, gravidade ou duração. Como reflexo dessa carga psicológica de múltiplas fontes, os pacientes apresentam sintomas depressivos representados por irritabilidade, agitação, alteração de apetite e libido, desânimo, culpa, frustração, e baixa auto-estima, sendo contudo, predominante na EM a irritabilidade, frustração e desânimo.

Em portadores de doenças crônicas, a depressão pode se desenvolver independente da doença ou em decorrência desta, ou ainda causar ou exacerbar sintomas físicos como fadiga, mal-estar, dores e alergia. A prevalência da associação entre transtornos depressivos e doenças crônicas como diabetes e EM é alta, motivo pelo qual os sintomas físicos relatados por pacientes deprimidos devem ser investigados apropriadamente antes de ser relacionados unicamente com o transtorno psiquiátrico.⁹⁹

Diferentemente de doenças terminais, na qual a adaptação do paciente segue uma série de etapas emocionais relativamente constantes, a adaptação à EM não segue este padrão. Devido à grande variabilidade de sintomas e diferenças na progressão da doença, torna-se impossível estabelecer etapas de adaptação às condições da EM, motivo pelo qual questões emocionais significativas surgem ao longo do curso da doença. Sentir dificuldades e conviver com conflitos emocionais ocasionalmente é uma reação normal e natural, porém é imprescindível prestar atenção aos sintomas depressivos dos pacientes portadores de uma doença incapacitante como a EM.¹⁰⁰

Os sintomas psiquiátricos, em especial ansiedade e depressão, atingem cerca de 40% das pessoas com EM enquanto estão em remissão, e 90% quando se encontram na fase ativa da doença.¹⁰¹

No tratamento da EM, algumas drogas utilizadas têm sido relacionadas ao maior risco de depressão e suicídio nos pacientes, como é o caso do Betaferon (interferon). Estima-se que seu uso tem como efeito adverso mais comum a

depressão devido a mecanismos biológicos do transtorno. Os estudos com esta substância apresentaram um resultado pouco expressivo de casos de suicídios em comparação à frequência de suicídio em portadores de EM, não sendo possível concluir que os episódios foram causados pelo medicamento. Sabe-se, entretanto, que doses muito altas de interferon causam depressão, motivo pelo qual o estado emocional de pacientes que usam este medicamento tem sido acompanhado desde o início da sua comercialização, recomendando-se que pessoas com histórico de depressão ou outras doenças afetivas, ou tentativa de suicídio, não façam uso da substância.¹⁰⁰

Alguns autores apontam maior prevalência de sintomas depressivos em pacientes com EM, estes sintomas podem interferir na adesão ao tratamento, assim como na falta de cuidados para administração de terapias injetáveis, devido a negação a doença, falta de esperança, desânimo e frustrações. Concluem também, que há diferenças significativas no humor de pacientes com EMSP, em comparação a outros tipos da EM.^{102,103}

Em outro estudo analisaram a relação entre a depressão e a percepção dos possíveis benefícios da EM, como aproximação com a família e mudança de comportamento com relação às suas vidas. Os resultados apontaram que a diminuição de sintomas depressivos através do aumento do otimismo e de afetos positivos acarreta em aumento da percepção dos benefícios da EM. Constataram também que a relação entre estes aspectos (depressão, otimismo e percepção dos benefícios) não é apenas unidirecional, sendo a percepção dos benefícios um mecanismo importante para a relação entre depressão e otimismo.⁴²

Um estudo Brasileiro avaliou o nível de adesão e a interrupção terapêutica dos pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer. Considerou todos os pacientes cadastrados no programa de assistência a saúde da empresa que comercializa o medicamento. Foram avaliados 1.131 pacientes cadastrados no período de junho de 2003 a dezembro de 2006, desse total, 35 pacientes que corresponde a 31% de todas as interrupções de tratamento foram devidos aos eventos adversos, nove relataram reações sistêmicas imediatamente após aplicação do medicamento e oito não deram sequência ao tratamento, porque não toleraram as reações no local de aplicação.⁵⁶

Os eventos adversos podem reduzir a percepção do paciente sobre os benefícios do tratamento, por esse motivo param de tomar o medicamento. O

diagnóstico de EM e baixa crença na eficácia do tratamento foram associados com menor aderência. As observações sobre tolerabilidade e adesão sugerem que há insatisfação do paciente com os eventos adversos do imunomoduladores injetáveis.¹⁰⁴

Neste estudo, dos motivos que levaram a suspensão do tratamento, a falta de eficácia por ocorrência de surtos foi o principal motivo de suspensão, seguido de efeitos colaterais e falta de adesão. Os dados também demonstraram que acetato de glatirâmer e betainterferona 1a IM apresentaram maior porcentagem de suspensão. Esses dados corroboram com um estudo realizado na Suíça, o qual também analisou os motivos que levaram a interrupção do tratamento com estes imunomoduladores. A falta de eficácia com imunomodulador injetável foi o principal motivo de interrupção, pacientes em uso de imunomoduladores injetáveis SC tiveram maior incidência de interrupção ao tratamento quando comparados ao imunomodulador IM.⁷⁵

Um estudo multicêntrico observacional foi realizado em 17 clínicas de neurologia com pacientes portadores de EM, para avaliar e caracterizar os fatores responsáveis pela não aderência ao tratamento com imunomoduladores injetáveis. Foram identificados vários fatores que influenciaram a não adesão ao tratamento, as razões mais comuns listadas foram: a não administração do medicamento por esquecimento, deixaram de administrar por medo e falta de segurança, por estarem cansados de tomar injeções, pela ocorrência de reações cutâneas, por sentir dor no local da aplicação, ansiedade relacionada a injeção e ausência de alguém para administrar o medicamento. Também demonstra que pacientes que iniciaram com o primeiro imunomodulador tiveram mais aderência ao tratamento comparado aos pacientes que já migraram de medicamento. Os quatro tratamentos injetáveis e suas vias de administração produzem diferentes desafios no que diz respeito à tolerância do paciente.⁹⁶

As reações cutâneas são responsáveis pelas principais razões de baixa adesão ao tratamento com estes medicamentos. A adesão é dificultada em virtude das aplicações diárias e também pelo fato dos medicamentos não serem curativos.⁸² Os eventos adversos podem reduzir a percepção do paciente sobre os benefícios do tratamento, por esse motivo param de tomar o medicamento. As observações sobre tolerabilidade e adesão sugerem que há insatisfação do paciente com os eventos adversos dos imunomoduladores injetáveis.¹⁰⁴

7.6 QUALIDADE DE VIDA

A EM progride de várias formas diferentes em cada um dos seus tipos e essas diferenças podem implicar diferentes impactos na QV.⁶¹ A avaliação da QV é importante, pois está relacionada com o impacto da doença na vida a nível emocional, social e ocupacional. A progressão da doença acarreta uma degradação do estado físico e mental dos pacientes, conduzindo inevitavelmente a redução de sua autonomia.

Foram definidos 15 domínios importantes para avaliação da QV dos portadores de EM, são eles: saúde mental, papel das limitações, vida familiar, alterações das funções sociais, intimidade, sintomas de esclerose múltipla, funções físicas, curso da doença, controle/ autonomia, suporte dado pelos outros, perda de dignidade, desejo de ficar na própria casa, acomodação e aceitação, importância da atividade diária e auto cuidado.¹⁰⁵

A utilização de um instrumento genérico confiável e válido é necessária para se caracterizar melhor o impacto da EM na QV dos portadores desta doença. O conhecimento desses impactos fornece informações valiosas para pesquisa, além de orientar e aprimorar estratégias de acompanhamento e tratamento oferecidas pelos centros de referência, que realizam tratamento para a EM.¹⁰⁶

Em uma pesquisa de QV, pesquisadores compararam uma população de 140 doentes iranianos portadores de EM com dados da população geral ajustados ao sexo e idade, utilizando a escala genérica de oito domínios SF- 36, e a população de pacientes teve uma pontuação menor em todos os domínios da escala, observando-se a maior diferença nos domínios da dor, função física, saúde geral e função social e a menor no papel emocional.⁶⁰

Alguns estudos analisaram QV entre os gêneros feminino e masculino, mas não encontram diferenças significativas na QV entre eles nos pacientes portadores de EM.¹⁰⁷ Por outro lado um estudo italiano encontrou um impacto significativamente maior na QV nos homens, nos domínios da função física, vitalidade, função social, bem-estar emocional e saúde mental, relacionado com o aumento da incapacidade,

o que demonstra que os homens parecem ter a QV mais comprometida do que as mulheres, principalmente no campo da saúde mental.¹⁰⁸

Outra variável importante, que deve ser analisada é a idade, e apesar de ser um fator não modificável, poderá ter utilidade na prática clínica conhecer o impacto deste fator na QV dos pacientes. Pesquisadores encontraram uma correlação negativa da idade com todos os domínios da escala SF-36⁶⁰, pacientes com mais idade tendem a ter uma QV pior que os pacientes mais jovens, principalmente quando associada aos domínios de saúde física. Outros domínios da QV que se encontram várias vezes relacionados com a idade são a dor corporal, vitalidade, função sexual e atividades da vida diária.^{109,107}

Em outro estudo descobriram que 53% dos pacientes que estavam empregados por causa do diagnóstico, deixaram os seus trabalhos e 37% dos doentes registaram uma diminuição do nível de vida como resultado direto da doença. A diminuição da taxa de emprego e do nível de vida está ainda relacionada com a maior severidade da sintomatologia.¹¹⁰

O estado conjugal é outro fator que têm sido relacionado com a QV na EM. Estudiosos concluíram que os pacientes casados têm uma QV significativamente maior em relação aos que vivem sozinhos, com base nos resultados da escala WHOQOL-100¹¹¹, outros estudos encontraram resultados semelhantes.¹⁰⁹ Problemas na relação conjugal afetam a QV dos pacientes nos domínios da SF-36, principalmente na área da saúde mental e emocional.⁶⁴ Embora outros autores descrevam que não tem diferenças significativas na QV entre os pacientes que vivem com um companheiro e os que vivem sozinhos^{112,108}, há consenso quanto à importância do suporte social na QV dos pacientes.¹⁰⁷

O conceito de Apoio social (AS) refere-se ao grau em que as relações interpessoais correspondem a determinadas funções de suporte material, afetivo, emocional, informativo e de interação social positiva. Um estudo português analisou a associação do AS com as dimensões da QV da escala SF-36 nos pacientes com EM. Na amostra do estudo, a média de AS dos pacientes foi acima da média, o que indica que os pacientes têm um bom nível de AS. Os resultados mostram que o AS tem uma associação positiva com a QV, superior à associação da idade, da escolaridade e da incapacidade com a QV. O apoio psicológico é o tipo de apoio com um efeito mais significativo sobre a QV, uma vez que se encontra associado

com praticamente todas as dimensões da SF-36, exceto a dimensão da dor, pois encontra-se apenas relacionada com o AS material.⁶²

O AS parece ter um impacto positivo na QV, mas outros fatores, como depressão, podem influenciar negativamente esta relação. Autores revelam que há uma maior probabilidade das mulheres procurarem AS, após o diagnóstico de EM, em relação aos homens e que os pacientes que recebem um bom AS desde o início do tratamento, provavelmente terão um nível melhor de QV.¹¹² Entre os fatores estudados, estão também os relacionados com a família e a atitude dos cuidadores perante a doença. Os pacientes que vivem em habitação própria tem melhor QV em comparação com aqueles que vivem em casa de conhecidos ou familiares. Nos dados da escala SF-36 viver em casa de conhecidos ou familiares aparece estar relacionado com uma melhor QV no componente mental e menor QV no componente físico, o que pode estar relacionado com maior incapacidade física, em que o paciente tem uma maior necessidade de ajuda no dia-a-dia.¹⁰⁹

Os portadores de EM tendem a usar mais menos atitudes positivas, estratégias de atividade e planejamento. Atitudes positivas e de procura de AS parecem ser as estratégias que mais se relacionam de maneira positiva com a QV.¹¹³ Outro estudo, com 135 portadores de EM identificou vários fatores que influenciam as formas de lidar com a doença, revelou que mulheres e pacientes com EMPS tendem a utilizar mais estratégias emocionais que os homens. Por outro lado, pacientes com maior duração de doença parecem usar menos estratégias emocionais. As estratégias emocionais e estratégias paliativas foram associadas a uma diminuição da QV, principalmente nas dimensões psicossociais.¹¹⁴ A EM progride de formas diferentes em cada um dos seus tipos e essas diferenças podem implicar em diferentes impactos na QV.¹¹⁵

Os resultados dos estudos existentes sugerem estratégias em relação a como as doenças devem ser conduzidas, e quais as atitudes que devem ser desenvolvidas com os pacientes, de modo a trazer o maior benefício e a melhor QV possível. Deste modo, deve ser privilegiado o desenvolvimento de atitudes positivas e ativas, enquanto pacientes com atitudes de rejeição a doença e seu tratamento devem ser alvo de atenção especial uma vez que poderão estar mais vulneráveis e sujeitos a pior QV.⁶¹

Os estudos têm mostrado diferenças na QV entre os vários tipos da doença, pesquisadores encontraram níveis mais elevados de QV nos domínios da

escala SF-36 e WHOQOL-100, respetivamente. Demonstraram que pacientes com EMSR tem melhor QV, quando comparados com aqueles portadores de EMPP ou EMSP.⁶⁴ Vários estudos têm resultados semelhantes e suportam a evidência de níveis superiores de QV nos casos de EMSR.^{115,114}

A reação do paciente ou familiar frente a EM é pouco abordada, menos ainda seus sentimentos. As emoções geradas são de negação, minimização da doença, raiva e frustração pela limitação da mesma, sintomas depressivos, culpa, procura de soluções possíveis e impossíveis. Eles tendem a ter dificuldades para identificar e lidar com seus próprios sentimentos.¹¹⁶ Alguns pacientes manifestam claramente a necessidade de dependência em seus momentos de doença, enquanto outros buscam uma independência muitas vezes até carregada de angústia, demonstrada pelo medo de ser dependente de uma doença incapacitante. Quando as variáveis foram sujeitas a uma análise significativa em que grande parte das diferenças relacionadas com o tipo de EM mostraram estar relacionadas com a depressão e grau de incapacidade. No entanto, as diferenças continuaram significativas nos domínios da vitalidade, funcionamento social e função sexual¹⁰⁷.

No presente estudo observamos entre os domínios que avaliam QV, os mais comprometidos foram dor, capacidade funcional e vitalidade. Este achado foi semelhante ao estudo de Fernandes, pois em sua amostra 40% pacientes apresentaram algum tipo de dependência.⁶⁷

Estudiosos associaram em seu estudo a maior duração da doença a uma diminuição das pontuações de todos os domínios da SF-36.⁶⁰ Outro estudo, encontrou uma relação significativa entre pacientes com EMSR há mais de dois anos e a diminuição da QV nos domínios da função física e função social, em relação aos doentes com até dois anos de duração.¹¹⁷ Na escala SF-36, a duração mais longa da doença representa uma diminuição na componente físico da escala¹⁰⁹

A dor afeta dois terços dos portadores no momento da evolução da doença. É mais comum nos idosos, há queixas de fraqueza muscular, rigidez, pés caídos e tropeços frequentes.^{55,118} Ela afeta 34% da população portuguesa com EM, sem relação significativa com a duração da doença ou o grau de incapacidade.¹¹⁹

Na análise de QV deste estudo realizada por meio do instrumento DLQI entre os pacientes que apresentaram reação cutânea recente, foi possível identificar que a ocorrência de reação cutânea recente não provocou impacto na QV dos pacientes, embora possam causar interferência considerável na adesão ao

tratamento. Uma pesquisa teve como objetivo entender o que o portador de EM entende sobre QV e demonstrou um certo desapontamento por parte dos participantes devido ao que esperavam dos cuidados, que poderiam envolver auxílio psicológico e reuniões com os familiares, visando uma maior colaboração por parte dos mesmos, em especial no que se refere aos preconceitos que envolvem a doença.⁶²

Observou-se que a participação dos familiares em apoiar os pacientes deixa a desejar e que este fator envolve também o pouco apoio que estes pacientes recebem por parte dos profissionais de enfermagem. Acredita-se que faria diferença se houvesse um grupo de apoio destinado a auxiliar os pacientes a entender melhor a doença e seus aspectos, a aceitar as limitações e também a abrir novas possibilidades de atitudes perante o diagnóstico e tratamento. A QV dos pacientes mostra-se bastante comprometida pela doença, sendo que todos se referem às limitações como ponto de desagregação na vida.⁶²

8. CONCLUSÕES

8.1 As reações cutâneas no local de aplicação dos imunomoduladores injetáveis foram muito frequentes;

8.2 Os quatro diferentes tipos de imunomoduladores apresentaram reações cutâneas na maioria das vezes de gravidade moderada e o acetato de glatirâmer teve a maior ocorrência de reações moderadas e graves;

8.3 Acetato de glatirâmer foi o imunomodulador mais relacionado com a ocorrência das reações cutâneas e suspensão do tratamento por reação cutânea;

8.4 Hiperemia, endurecimento da pele, equimose, edema e calor local foram as reações mais frequentes após aplicação dos imunomoduladores injetáveis;

8.5 Não houve relação entre reação cutânea com sexo, ocupação, escolaridade e variáveis clínicas como diabetes.

8.6 Pacientes com depressão e IMC de obesidade apresentaram maior ocorrência de reação cutânea;

8.7 Não houve relação entre a ocorrência de reação cutânea associada ao armazenamento do medicamento e tempo estabelecido para aplicação após retirada do medicamento do refrigerador;

8.8 Houve baixo impacto das reações cutâneas na QV dos pacientes com EM;

8.9 Desenvolvido o eBook “Imunomoduladores injetáveis utilizados no tratamento de Esclerose Múltipla: Enfoque para técnica de aplicação e prevenção das reações cutâneas”.

9. SÍNTESE DAS PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS

Foi possível observar um número limitado de pesquisas nacionais que discutem o assunto. A ocorrência de eventos adversos cutâneos associados aos imunomoduladores injetáveis foi alta e compatível entre os estudos analisados, mais ainda é escasso e bem reduzido o número de pesquisas realizadas para avaliar a ocorrência e gravidade de reações cutâneas a estes imunomoduladores.

Consideram-se diversas possibilidades para o desenvolvimento de novos estudos que possam avaliar e associar as incidências desses eventos com os imunomoduladores injetáveis utilizados para o tratamento de EM. Pesquisas futuras devem ter como objetivo principal avaliar os determinantes das reações adversas nos tratamentos em longo prazo, sendo necessário investigar a relação entre o número de aplicações, doses e localização anatômica e obesidade.

As características demográficas dos pacientes pertencentes à amostra pesquisada são semelhantes à dos demais estudos brasileiros, representando adequadamente os pacientes com EM. Os quatro diferentes tipos de imunomoduladores estudados apresentaram principalmente reações cutâneas de gravidade moderada. A maioria dos artigos descreve reações cutâneas mais graves e poucos discutem sobre ocorrência de reação cutânea com curta duração.

O conjunto de dados obtidos nesta investigação demonstrou que a maioria dos portadores de EM apresentaram reações cutâneas no local de aplicação, tais como: hiperemia, endurecimento da pele, calor, edema, hematoma e lipomatofia, em concordância com as identificadas na literatura.

É relevante avaliar o impacto de reações cutâneas com QV dos pacientes, embora nossos resultados apontaram para baixo impacto das reações cutâneas na QV dos pacientes com EM. A descontinuidade dos tratamentos com betainterferonas e acetato de glatirâmer foi relevante, tendo como principais fatores

de interrupção do tratamento a ocorrência de surtos, efeitos colaterais e falta de adesão. A adesão ao tratamento ainda é um desafio, reações cutâneas devem ser minimizados para que os portadores de EM tenham aderência aos regimes terapêuticos propostos e melhor qualidade de vida. Os profissionais de saúde, no entanto, são responsáveis por orientar os pacientes, de maneira que compreendam o que o tratamento implica e delinear planos para reconhecer e modificar os fatores que podem causar reações cutâneas e comprometer a aderência.

Portanto, é importante o cuidado e avaliação diagnóstica precoce para evitar tais eventos, observou-se também a necessidade de reforçar as orientações tanto aos pacientes como aos profissionais de saúde que os orientam através de consultas e treinamentos contínuos. O sucesso terapêutico com a utilização dos imunomoduladores injetáveis não dependem somente do tipo de medicamento e da dose prescrita, mas da sua forma de aplicação. De acordo com a análise realizada nesta pesquisa, considere-se pertinente e viável o guia técnico com recomendações gerais, com principal enfoque na técnica de aplicação. Envolve etapas consecutivas, que quando seguidas podem contribuir com a prática segura para alcance dos objetivos do tratamento e, conseqüentemente, prevenção das complicações decorrentes da auto-aplicação dos imunomoduladores injetáveis.

REFERÊNCIAS

- 1 Morales R R, Morales N M O, Rocha F C G et. al. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**: 454–60.
- 2 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; **372**: 1502–17.
- 3 De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; **2**: 323.
- 4 Carra A, Onaha P, Sinay V, Alvarez F, Luetic G, Bettinelli R, Pedro ES RL. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2003; **10**: 671–6.
- 5 Maciel D R K, Haussen A, Santos D J, Silva S R, Haussen A, Santos D J, Silva E C, Correa M K F RP. Epidemiologia, fatores de risco, fisiopatogenia, formas clinicas, tratamento da fase aguda. In: Machado S, ed. *Recomendações para o tratamento de esclerose múltipla com imunomoduladores*, 1º edição. São Paulo: OMNIFARMA, 2012: 13–32.
- 6 D C, M G, L M, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001; **104**: 208–13.
- 7 Fragoso Y D FAPP. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; **63**: 741–4.
- 8 Ferreira M L B, Moraes M I M, Vilela M L, Guedes M J, Ataíde L J R, Santos S LSG. Epidemiologia de 118 de casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; **62**: 1027–32.
- 9 Ribeiro SBF, Maia DF, Ribeiro JB, Cardoso FAG, Silva C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; **69**: 184–7.
- 10 Grzesiuk AK. [Clinical and epidemiologic characteristics of 20 patients with multiple sclerosis in Cuiaba-Mato Grosso, Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; **64**: 635–8.
- 11 Melo A S, Tilbery C P, Diniz D S et. al. Recomendações para o tratamento de Esclerose Múltipla com Imunomoduladores. In: *Recomendações esclerose múltipla*, São Paulo. OMNIFARMA, 2012: 33–40.
- 12 Calegari D SD. Esclerose múltipla no Brasil: aspectos epidemiológicos da esclerose múltipla: comparativo com estudos internacionais. In: Machado S, ed. *Recomendações para o tratamento de esclerose múltipla*, 1º edição. São Paulo: OMNIFARMA, 2012: 14.

- 13 Lublin F D RSC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; **46**: 907–11.
- 14 Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. São Paulo ABEM. 2015. www.abem.org.br (accessed April 5, 2015).
- 15 Ebers G C, Heigenhauser L DM, Lederer C NJH. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008; **71**: 624–31.
- 16 Moreira M A, Felipe E, Mendes M F et. al. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clinicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; **58**: 460–6.
- 17 Daumer M, Neuhaus A, Herbert J, Ebers G. Prognosis of the individual course of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. *J Neurol Sci* 2009; **287 Suppl** : S50–5.
- 18 Ontaneda D R-GAD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; **12**: 264–72.
- 19 Frohman E M, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R SO. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics* 2007; **4**: 618–26.
- 20 Rice G P, Incorvaia B, Munari L et. al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev* 2009; : CD002002.
- 21 La Mantia L CF. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2010; **31**: 337–9.
- 22 Betainterferona 1 a subcutâneo [Bula]. 2008.
- 23 Betainterferona 1a intramuscular. [Bula]. 2008.
- 24 Beinterferona 1b subcutâneo [Bula]. 2014.
- 25 Johnson K P, Brooks B R, Cohen M D et. al. Extended use of glatirâmer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *GroupNeurology* 1998; **50**: 8–701.
- 26 Simpson D, Noble S PC. Glatirâmer acetate: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2002; **16**: 50–825.
- 27 Lebrun C, Mondot L, Bertagna M et. al. Endermology: A treatment for injection-induced lipoatrophy in multiple sclerosis patients treated with sub cutaneous glatiramer acetate. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; **113**: 721–4.
- 28 Liblau R. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role. *Elsevier J Neurol Sci* 2009;

- 287**: 17–23.
- 29 E.M., Frohman E M, Brannon K, Alexander S S, K. B, S. A, *et al.* Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis: Prevention, assessment, and management. *Mult. Scler.* 2004; **10**: 302–7.
 - 30 Francis D. Glatiramer acetate (Copaxone). *Int. J. Clin. Pract.* 2001; **55**: 394–8.
 - 31 Diretrizes para o tratamento da esclerose múltipla com drogas imunomoduladoras. Academia Brasileira de Neurologia. Departamento científico de Neuroimunologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; **63**: 892–5.
 - 32 Goodin D S. Interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Drugs* 2001; **61**: 1693–703.
 - 33 Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview. *Neurology* 2002; **59**: S1–33.
 - 34 Ministério da Saúde. Secretária de Assistência a Saúde. Portaria nº 0493, de 23 de setembro de 2010. 2015. 2010. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0493> (accessed Jan 1, 2015).
 - 35 Goodin D S, Frohman E M, Garmany G P, Halper J, Likosky W H, Lublin F D, Silberberg D H, Stuart W H NS. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; **58**: 169–78.
 - 36 Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; **58**: S3–9.
 - 37 Rourke K E T HM. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler* 2005; **11**: 46–50.
 - 38 Tremlett H OJ. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003; **61**: 551–4.
 - 39 Ikuta F ZHM. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004; **11**: 43–7.
 - 40 Ministerio da saude . Secretaria de assistência a saúde. Portaria nº97, de 22 de março de 2001. Diário Of. da união. 2001. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prtGM648_20060328.pdf (accessed Dec 23, 2015).
 - 41 Oliveira T M G, Fiore T P, Fragoso A P D *et. al.* Adherence to glatiramer acetate treatment for multiple sclerosis: the Brazilian experience. *Patient Prefer Adherence* 2008; **2**: 41–6.
 - 42 Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H HHP. Immune response to

- immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; **4**: 403–12.
- 43 Capobianco M, Ragonese P, Realmuto S, Malucchi S, Berchiolla P, Salemi G BA. Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers. *Neurol Ther* 2015; **4**: 147–57.
- 44 Dalton C M, Miszkiewski K A, Barker G J, Macmanus D G, Pepple T I, Panzara M, Yang M, Hulme A CP. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; **251**: 407–13.
- 45 Ministério da Saúde. Secretaria de Estado da Saúde. Nota técnica GAF/CCTIES nº 01. Ministério da Saúde, 2015. [urces/ses/perfil/gestor/assistenciafarmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_01_assist_farm_2015.p](http://www.urbes/ses/perfil/gestor/assistenciafarmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_01_assist_farm_2015.p) (accessed Jan 1, 2015).
- 46 Portaria nº 1.505, de 29 de dezembro de 2014. Minist. da Saúde- Secretária Assist. a saúde. 2014. <http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/pcdt2014-esclerose-m-ltipla.pdf> (accessed Jan 1, 2015).
- 47 McClain M E GSH. Princípios científicos de enfermagem: Princípios relativos a prática de cuidados higiênicos diários., 21ª edição. Rio de Janeiro, 1970.
- 48 Izumi M, Capellatto M, Martins APR et. al. Apostila da Escola de Enfermagem da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, 2002.
- 49 Ferreira A M BDD, D TPC. O enfermeiro e o tratamento de feridas: em busca da autonomia do cuidado. *Arq Ciênc Saúde* 2008; **15**: 105–9.
- 50 Keyla C N, Backes D S, Koerich M S EAL. Sistematização da assistência de enfermagem: vislumbrando um cuidado interativo, complementar e multiprofissional. *Rev Esc Enferm USP* 2008; **42**: 643–8.
- 51 Balak DMW, Hengstman GJD, Çakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2012; **18**: 1705–17.
- 52 Arcuri EAM. Reflexões sobre a responsabilidade do enfermeiro na administração de medicamentos. *Rev Esc Enf Usp* 1991; **25**: 229–37.
- 53 Balak DMW, Hengstman GJD, Çakmak A THB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2012; **18**: 1705–17.
- 54 Fraser C, Hadjimichael O VT. Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2001; **33**: 231–9.

- 55 Kellian GLR. Esclerose múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos. São Paulo, 2005.
- 56 de Melo Gomes de Oliveira T, Peres Fiore AP, Dadalti Fragoso Y. Adherence to glatiramer acetate treatment for multiple sclerosis: the Brazilian experience. *Patient Prefer Adherence* 2008; **2**: 41–6.
- 57 Callegaro D. Tratamento medicamentoso - uso de imunomoduladores no tratamento da esclerose múltipla. In: Esclerose múltipla: informações científicas para o leigo. Porto Alegre, 2004: 95–103.
- 58 Kuyken W. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; **41**: 1403–9.
- 59 Forbes A, While A, Mathes L GP. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2006; **20**: 67–78.
- 60 Pakpour A H, Yekaninejad M S, Mohammadi N K et. al. Health-related quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis: a cross-cultural study. *Neurol Neurochir Pol* 2009; **2010/01/08**: 517–26.
- 61 Costa RMA. Qualidade de vida na esclerose múltipla. Casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira. 2013; : 4–18.
- 62 Costa D.C, Sa M.J CJ. The effect of social support on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; **2**: 108–13.
- 63 SOUZA M H T, Toaldo G DCB. Atuação da enfermagem ao portador de esclerose múltipla: em busca da qualidade de vida. In: Promovendo Saúde na Contemporaneidade: desafios de pesquisa, ensino e extensão. 2010.
- 64 Papuc E SZ. Factors predicting quality of life in a group of Polish subjects with multiple sclerosis: accounting for functional state, socio-demographic and clinical factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; **114**: 341–6.
- 65 Fernandes I R, Tilbery C P AMCQ. Validação das condutas de enfermagem na orientação de clientes com Esclerose Múltipla em uso de imunomoduladores. *Rev Neurocienc* 2011; **19**: 68–76.
- 66 Morales RDR, Morales NDMO, Rocha FCG Da, Fenelon SB, Pinto RDMC, Silva CHM Da. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**: 454–60.
- 67 Fernandes I R. Avaliação do aprendizado da aplicação subcutânea executada pelo portador de esclerose múltipla. 2005. <http://livros01.livrosgratis.com.br/cp056007.pdf>.
- 68 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2015. <http://concla.ibge.gov.br/classificacoes/por-tema/ocupacao> (accessed Jan 3,

- 2016).
- 69 World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet n°331. Updated. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. (accessed Nov 1, 2015).
- 70 Egidio J, Oliveira P VS. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015.
- 71 American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care*. 2004; : 106–9.
- 72 Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. 2012. <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> (accessed Aug 20, 2016).
- 73 Zogbi H. Avaliação de qualidade de vida em pacientes com dermatoses: estudo de adaptação e validação do Dermatology Life Quality Index (DLQI) para um amostra Sul-Brasileira. 2004.
- 74 Ozcan A, Senol M, Aydin E N AT. Embolia Cutis Medicamentosa (Nicolau Syndrome) After Glatiramer Acetate Injection. *Actas Dermosifiliogr* 2011; **102**: 742–4.
- 75 Beer K, Müller M, Hew-Winzeler AM, *et al*. The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: an observational study. *BMC Neurol* 2011; **11**: 144.
- 76 Schwarz S LH. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 2005; **11**: 24–32.
- 77 Jacobo CM *et al*. Influence of body mass index on psychological and functional outcomes in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Nutr Neurosci* 2014.
- 78 I. MK. FP. W. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *Rev Artic* 2013; **1-12**.
- 79 FELDMANN R, Schierl M, Rauschka H, Sator P G, Breier F SA. Necrotizing skin lesions with involvement of muscle tissue after subcutaneous injections of glatirâmer acetate. *Eur J Dermatol* 2009; : 19–385.
- 80 EDGAR C M, Brunet D G, Fenton P, Macbride E V GP. Lipatrophy in patients with multiple sclerosis on glatirâmer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004; **31**: 58–63.
- 81 Baum K. Safety and tolerability of a refrigeration-free formulation of interferon beta 1b results of a double blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2006; **34**: 1–12.

- 82 Balak D M W, Hengstman G J D, Hajdarbegovic E, Brule L J V D, Raymond M M H THB. Prevalence of cutaneous adverse events associated with long-term disease-modifying therapy and their impact on health-related quality of life in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2013; **13**: 146.
- 83 Sánchez-López J, Rodriguez R P, Cases Ortega B et. al. Allergy workup in immediate-type local reactions to glatiramer acetate. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; **20**: 521–3.
- 84 Batista J, Ponce V, Hierro B, Macias E, Padron J, Davila I LF. Transient exacerbation of cholinergic urticaria during concomitant treatment with glatiramer acetate. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010; **65**: 246.
- 85 Soós N, Shakery K MU. Localized panniculitis and subsequent lipoatrophy with subcutaneous glatiramer acetate (Copaxone) injection for the treatment of multiple sclerosis. *Am J Clin Dermatol* 2004; **5**: 357–9.
- 86 Débat D, Boucraut J, Beau-Salinas F, Bodiguel E, Lechapois D PE. Cutaneous vasculitis with renal impairment complicating interferon-beta 1a therapy for multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2004; **160**: 1081–4.
- 87 Szilasiova J, Gdovinova Z, Jautova J, Baloghova J, Ficova M BP. Cutaneous vasculitis associated with interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2009; **32**: 301–3.
- 88 Ball NJ, Bryce JC, Moore GRW HS. Lobular panniculitis at the site of glatirâmer acetate injections for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. A report of two cases. *J Cutan Pathol* 2008; **35**: 407–10.
- 89 Almeida L M S, Requena L, Kutzner H et. al. Localized panniculitis secondary to subcutaneous glatiramer acetate injections for the treatment of multiple sclerosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**: 968–74.
- 90 Carter N J KGM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs* 2010; **70**: 1545–77.
- 91 Weise G, Hupp M, Kerstan A BM. Lobular panniculitis and lipoatrophy of the thighs with interferon- β 1a for intramuscular injection in a patient with multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* 2012; **19**: 1312–3.
- 92 Weise G, Hupp M, Kerstan A, Buttman M. Lobular panniculitis and lipoatrophy of the thighs with interferon- β 1a for intramuscular injection in a patient with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2012; **19**: 1312–3.
- 93 Biasin DT. Locus de controle e sucesso no autocateterismo. *Acta Paul São Paulo* 1995; **8**: 47–60.

- 94 Tilbery C P, Fazzito M M, Jordy S S et. al. Efeitos adversos no tratamento da Esclerose Múltipla com drogas imunomoduladoras - experiência em 118 casos. *Rev Neurocienc* 2009; **17**: 220–5.
- 95 Mohr D C, Goodkin D E, Likosky W et. al. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler* 1996; **2**: 222–6.
- 96 Treadaway K, Cutter G SA. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; **256**: 568–76.
- 97 Chwastiak L.A EDM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. 2007; : 803–17.
- 98 Patten S.B, Metz L.M RM. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult sclerosis* 2000; **2**: 115–20.
- 99 Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-cruz AM. DEPRESSÃO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA REMITENTE-RECORRENTE. 2003; **61**: 591–5.
- 100 Kalb R. Esclerose Múltipla: Perguntas e Respostas. São Paulo, 2000.
- 101 Rech D. O Transtorno Depressivo em pacientes com esclerose múltipla. *Pesqui e Extensão da FSG* 2015.
- 102 ANHOQUE CF et al. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; **69**.
- 103 MILANLIOGLU A et al. Coping strategies and mood profiles in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; **72**.
- 104 Giovannoni G, Southam E WE. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012; **18**: 932–46.
- 105 Pedro, L., Pais-Ribeiro J. REVISÃO DE INSTRUMENTOS DE QUALIDADE DE VIDA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA. *Actas do 6º Congr Nac Psicol da Saúde* 2006; : 121–6.
- 106 Adaptação e validação DLQI (Dermatology Life Quality Index) para uma amostra brasileira: avaliando qualidade de vida em dermatologia. *PsiquWeb*. 2004. <http://www.virtualpsy.org/psicossomatica/dermato3.html> (accessed Nov 1, 2015).
- 107 Alshubaili A.F, Ohaeri J.U, Awadalla A.W MA. Quality of life in multiple sclerosis: a Kuwaiti MSQOL-54 experience. *Acta Neurol Scand* 2008; **6**: 384–92.
- 108 Casetta I, Riise T, Wamme N. M, Economou N.T, De Gennaro R, Fazio P et al. Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis. *Mult*

- Scler* 2009; **15**: 1339–46.
- 109 Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P ML. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult Scler* 2011; **10**: 1238–49.
- 110 Hakim E.A, Bakheit A.M, Bryant T.N, Roberts M.W, McIntosh-Michaelis, Spackman A.J et al. The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil* 2000; **6**: 288–93.
- 111 Papuc E SZ. Factors predicting quality of life in a group of Polish subjects with multiple sclerosis: accounting for functional state, socio-demographic and clinical factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; **4**: 341–6.
- 112 Mc Cabe M MS. Quality of Life and Multiple Sclerosis: Comparison Between, People with Multiple Sclerosis and People from the General Population. *J Clin Psychol Med Settings* 2002; **4**: 287–95.
- 113 Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2009; **1**: 15–20.
- 114 Montel S.R BC. Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; **3**: 393–401.
- 115 Jaracz K, Pawlak M, Gorna K, Kolcz B, Woloszyn D KW. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2010; **4**: 358–65.
- 116 Gauderer E C. Os direitos do paciente – um manual de sobrevivência. In: Record, ed. 2^o edição. Rio de Janeiro, 1991: 223.
- 117 Robinson D. Jr., Zhao N, Gathany T, Kim LL, Cella D RD. Health perceptions and clinical characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: baseline data from an international clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2009; **5**: 1121–30.
- 118 Brunner S. Tratado de Enfermagem médico-cirúrgica, 9^o edição. Rio de Janeiro, 2002.
- 119 Seixas D, Galhardo V, Sá M.J, Guimarães J LD. Dor na esclerose múltipla: caracterização de uma população Portuguesa de 85 doentes. *Acta Med Port* 2009; **22**: 233–40.

Anexo1

SF - 36

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	1
Muito boa	2
Boa	3
Ruim	4
Muito ruim	5

2. **Comparada há um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, **agora?**

Muito melhor agora do que há um ano atrás	1
Um pouco melhor agora do que há um ano atrás	2
Quase a mesma de um ano atrás	3
Um pouco pior agora do que há um ano atrás	4
Muito pior agora do que há um ano atrás	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.

Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Dificulta muito	Dificulta um pouco	Não dificulta
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades, por ex: necessitou de um esforço extra?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas?**

Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito grave	6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

De maneira alguma	1
Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente em relação **as últimas 4 semanas**.

9. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividade sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo	1
A maior parte do tempo	2
Alguma parte do tempo	3
Um pequena parte do tempo	4
Nenhuma parte do tempo	5

10. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é **cada** uma das afirmações para você.

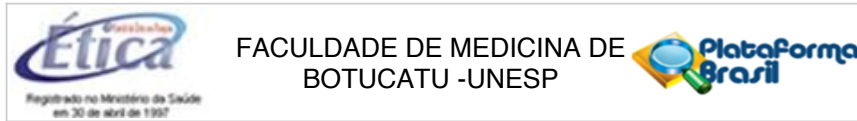
	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente do que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?				
Muitíssimo	Muito	Um pouco	Nada	Não relevante
7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?				
Sim	Não	Não relevante		
Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?				
Muito	Um pouco	Nada		
8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?				
Muitíssimo	Muito	Um pouco	Nada	Não relevante
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?				
Muitíssimo	Muito	Um pouco	Nada	Não relevante
10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?				
Muitíssimo	Muito	Um pouco	Nada	Não relevante

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS: Ó A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

Disponível em: <http://www.dermatology.org>.

Anexo 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores associadas ao tratamento de Esclerose Múltipla.

Pesquisador: Ligia Nogueira Manso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36520714.1.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Assistência à saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 839.914

Data da Relatoria: 19/10/2014

Apresentação do Projeto:

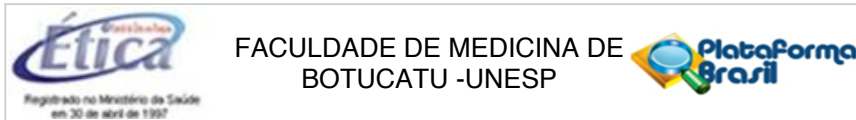
O tratamento da esclerose múltipla por meio de imunomoduladores apresenta importante taxa de abandono, isto é, os pacientes suspendem o tratamento antes do prazo determinado pelo médico, acarretando possíveis prejuízos no controle da doença. Entre vários fatores que influenciam a não aderência correta e completa ao tratamento, encontra-se as reações cutâneas, que podem ocorrer no local de aplicação injetável do medicamento. Afirmam os pesquisadores que há poucos estudos que avaliam este aspecto

importante do tratamento desta grave doença. A ideia básica do estudo proposta é avaliar a não aderência ao tratamento com imunomoduladores injetáveis nos pacientes com esclerose múltipla (EM).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do estudo é identificar e descrever as reações cutâneas aos imunomoduladores utilizados no tratamento de pacientes portadores de EM. Demais objetivos estão relacionados a aspectos específicos, como relação do imunomodulador e as reações cutâneas, além de tentar propor estratégias de avaliação e controle das reações cutâneas nestes pacientes.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP

Continuação do Parecer: 839.914

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos podem ser considerados insignificantes, uma vez que o estudo utilizara como instrumentos de pesquisa avaliação demográfica, dados médicos gerais, dados dermatológicos clínicos e protocolo de informações sobre as reações cutâneas adversas ao tratamento. Os possíveis benefícios são o manejo adequado e correto dos reações cutâneas provocadas pelos medicamentos utilizados, além de aumentar o conhecimento científico sobre este tema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo trata de tema de grande relevância para os pacientes com EM e poderá ajudar muito estas pessoas no enfrentamento de doença grave. Haverá tratamento estatístico dos dados a serem obtidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação formal esta adequada. O termo de consentimento necessita de vários ajustes: 1)revisão gramatical; 2)a frase "Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em sua relação trabalhista e profissional" pode ser trocada por "Caso você não deseje participar da pesquisa,o seu tratamento médico neste hospital não mudara em nada e você continuara recebendo todos os cuidados e medicamentos normalmente";3)A frase "Fica esclarecido também que a Faculdade de Medicina de Botucatu está isenta de qualquer responsabilidade sobre a pesquisa" necessita, obviamente ser excluída; 4)trocar a palavra via por cópia.

OBS.: OS AUTORES ACATARAM TODAS AS SUGESTÕES ACIMA CITADAS E APRESENTARAM NOVO TERMO DE CONSENTIMENTO ADEQUADO ÀS DIRETRIZES DA ÉTICA DA PESQUISA EM SERES HUMANOS.

Recomendações:

Não se aplica.

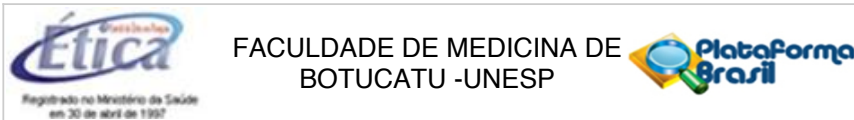
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O termo de consentimento foi corrigido e esta adequado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 839.914

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião extraordinária do CEP de 20/10/2014.

Ao final da execução deste Projeto, os pesquisadores deverão encaminhar ao CEP o respectivo "Relatório Final de Atividades"

BOTUCATU, 21 de Outubro de 2014

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU **CEP:** 18.618-970
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

Apêndice 1

Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis associadas ao tratamento de Esclerose Múltipla

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO CUTÂNEA

Dados pessoais

Data da avaliação	
Registro do hospital	
Idade	
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino
Raça	<input type="checkbox"/> branca <input type="checkbox"/> negra <input type="checkbox"/> outra
Estado Civil	<input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/> Divorciado (a)
Escolaridade	<input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Ensino fundamental <input type="checkbox"/> Ensino Médio <input type="checkbox"/> Ensino superior
Ocupação	<input type="checkbox"/> trabalhadores intelectuais <input type="checkbox"/> trabalhadores da área de serviço <input type="checkbox"/> aposentado ou afastado <input type="checkbox"/> outros
Cidade	
Email	
Telefone	

História Clínica

Antecedentes pessoais	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> outros
Tipo de E.M	
Tempo do diagnóstico? Em meses:	
Quando iniciou o primeiro tratamento com imunomodulador injetável? Em meses:	
Quando você acha que	

ocorreu o seu primeiro surto? Em meses:	
Quando você acha que ocorreu o seu último surto? Em meses:	

Imunomoduladores utilizados

Medicamento	Tempo de uso	Já suspendeu o tratamento?	Motivo da suspensão
Betainterferona 1 a (Rebif – via SC: 3 x por semana)			
Betainterferona 1 a (Avonex- via IM: 1 x por semana)			
Betainterferona1 b (Betaferon- via SC: dias alternados)			
Acetato de Glatirâmer (Copaxone- via SC: diariamente)			
Natalizumab- (Tysabri- via I.V 1x por mês)			
Fingolimod- (Gilenya via VO: diariamente)			
Imunoglobulina (via IV)			
Outros			

Exame Físico**Avaliação da pele nos locais de aplicação do imunomodulador**

Reação cutânea prévia	() não () se sim, qual local_____
	–
Reação recente	() não () se sim, qual local_____
	–
Característica da reação () Referida () Observada	() hiperemia () calor () edema () ressecamento () descamação () hiperpigmentação () eczema () necrose () paniculite () lipoatrofia () úlcera () ecrose () hematoma () endurecimento () outras alterações qual (ais)_____
Quanto tempo de reação	() horas () dias () semanas () meses () anos
Fez uso de algum medicamento para tratamento da reação?	() sim () não se sim, qual?_____

QUESTÕES RELACIONADAS A TÉCNICA DE APLICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Segue corretamente a posologia?	() sim () não se não, por quê?_____
Quem administra o medicamento?	() paciente () familiar () profissional de saúde () cuidador
Se paciente for quem administra - Apresenta alguma alteração motora que impossibilita ou dificulta a administração do medicamento?	() não () se sim, qual?_____
Recebeu treinamento prévio sobre manuseio, armazenamento e técnica para administração do medicamento?	() se sim, quem realizou o treinamento?_____ () se não, porque o treinamento não foi realizado?_____
Aguarda o tempo estabelecido	() sim () não

entre tirar o medicamento do refrigerador e administrar na temperatura ambiente?	Se <input type="checkbox"/> sim, quanto tempo? _____ Se <input type="checkbox"/> não, por que? _____
Realiza a técnica correta? (parecer do pesquisador frente aos relatos do paciente)	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Quais são os locais escolhidos para administração do medicamento?	<input type="checkbox"/> braço <input type="checkbox"/> abdome <input type="checkbox"/> flanco <input type="checkbox"/> face lateral da coxa <input type="checkbox"/> glúteo
Faz rodízio entre as aplicações?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> as vezes <input type="checkbox"/> não pq? _____
Coloca compressa gelada antes e/ou após no local de aplicação?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Faz massagem no local após administração do medicamento?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Sente dor após a aplicação?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> frequentemente <input type="checkbox"/> as vezes <input type="checkbox"/> não
Apresenta prurido após aplicação?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> as vezes <input type="checkbox"/> não
Faz uso do auto-aplicador?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não se não, por quê? _____
Faz a higiene do auto-aplicador conforme orientação do fabricante?	
ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	
Em qual parte da geladeira o medicamento fica armazenado?	<input type="checkbox"/> superior <input type="checkbox"/> meio <input type="checkbox"/> na porta <input type="checkbox"/> inferior
Em algum momento o medicamento permaneceu sem refrigeração além do tempo estabelecido pré- administração?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não se não, por quê? _____
Tem termômetro de geladeira?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

Quando viaja ou vai até a farmácia de alto custo buscar o medicamento, leva bolsa térmica?	() sim () não
Observações do pesquisador	
Relatos do paciente e/ou cuidador	

Enf^a. Ligia Nogueira _____

Ambulatório Geral de Especialidades
Faculdade de Medicina de Botucatu

Apêndice 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Convido-lhe a participar do estudo **“Reações Cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis associadas ao tratamento de esclerose múltipla”**, que tem como principal objetivo identificar a ocorrência e a frequência de reações na pele provocadas por imunomoduladores nos pacientes portadores de esclerose múltipla.

Você foi selecionado (a) a participar dessa pesquisa por ser portador de esclerose múltipla e ser acompanhado no ambulatório de neuroimunologia do Hospital das Clínicas de Botucatu. No caso de concordar participar, antes ou após sua consulta com o médico da neurologia, você será entrevistado (a) e avaliado(a) pelo pesquisador, com questões referentes à ocorrência e frequência de lesões cutâneas provocadas por imunomoduladores. Esta entrevista e avaliação terá duração de no máximo 30 minutos. Caso você apresente reação na pele devido ao imunomodulador injetável, responderá um questionário de qualidade de vida, para avaliar o quanto a lesão da pele está te incomodando. Também neste caso, será fotografada a lesão da pele.

O estudo das reações da pele provocadas pelos imunomoduladores injetáveis ajudarão no ganho de conhecimentos que possam contribuir com estratégias para diagnosticar precocemente esses eventos e posteriormente intervir para obter melhor adesão aos tratamentos propostos.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em sua relação trabalhista e profissional. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo. É garantido total sigilo e anonimato de sua identidade em relação a informações fornecidas nesta pesquisa. Você receberá uma cópia deste termo, e outra cópia será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome:

Assinatura:

Nome de quem aplicou o termo:

Assinatura:

Data: ____/____/____

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Distrito de Rubião Júnior s/n Campus de Botucatu/Unesp Botucatu/SP

Fone: (14) 38116015 / Fax: (14) 38824922

E-mail: lfabbade@fmb.unesp.br

Pesquisadora: Ligia Nogueira Manso

Av. Joaquim Amaral Amando de Barros nº 2643

Botucatu/SP

Fone: (14) 3811-6267 (14) 997423680

E-mail: lg.nm@fmb.unesp.br ou lg-nm@hotmail.com