

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/03/2018.



**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 aplicação51

Tabela 11- Distribuição dos 116 participantes segundo o tipo de imunomodulador, tempo de uso e motivo da suspensão52

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 proposto54

Tabela 13- Valores dos domínios avaliados pelo SF36 em uma população de 71 portadores de esclerose múltipla com reação cutânea prévia55

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 imunomodulador46

Gráfico 3- Distribuição percentual dos portadores de EM, segundo o local de reação após aplicação do imunomodulador48

Gráfico 4- Distribuição segundo o indivíduo que realiza a técnica de aplicação53

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 conduzisse 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}

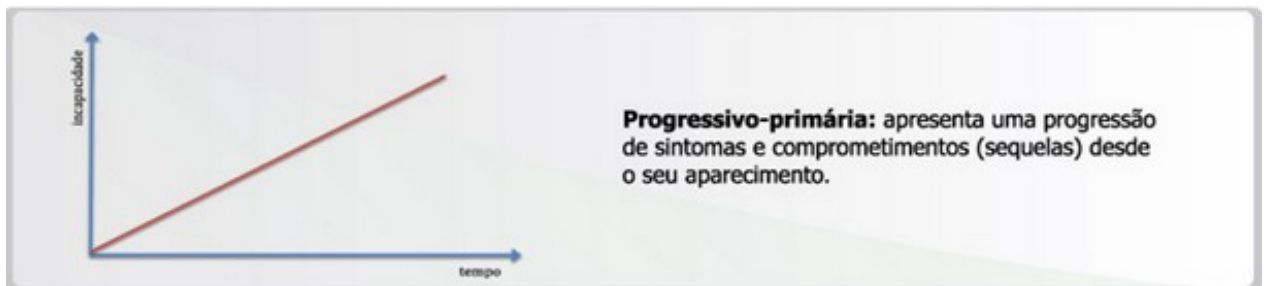


Figura 1: Ilustração da evolução clínica da EMRR.¹⁴

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 (BETAIFERON®)

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 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.

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”.

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 clínicas 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, Incurvaia 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.saude.gov.br/urces/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 crosssectional 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. Lipoatrophy 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, Rodríguez 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 glatiramer 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.