

Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis no tratamento de esclerose múltipla e fatores associados

Cutaneous reactions caused by injected immunomodulators in the treatment of multiple sclerosis and associated factors

Reacciones cutáneas causadas por inmunomoduladores inyectables en el tratamiento de la esclerosis múltiple y factores asociados

Ligia Nogueira Manso de Oliveira¹ 

Hélio Amante Miot¹ 

Tais Lopes Saranholi¹ 

Luciana Patrícia Fernandes Abbadé¹ 

¹Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), Botucatu, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente:

Ligia Nogueira Manso de Oliveira

E-mail: lg-nm@hotmail.com

Extraído da Dissertação de Mestrado: "Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis associados ao tratamento de esclerose múltipla", defendida em 2016, na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, São Paulo, Brasil.

Submetido: 8 agosto 2023

ACEITO: 16 dezembro 2024

Publicado: 17 abril 2025

Editor Executivo: Valéria Pagotto

Editor Associado: Cristiana da Costa Luciano

Como citar este artigo: Oliveira LNM, Miot HA, Saranholi TL, Abbadé LPF. Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis no tratamento de esclerose múltipla e fatores associados. Rev. Eletr. Enferm. 2025;27:76957. <https://doi.org/10.5216/ree.v27.76957> Português, Inglês.

RESUMO

Objetivos: descrever as reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis utilizados no tratamento da esclerose múltipla e fatores associados.

Métodos: estudo descritivo analítico transversal, observacional foi realizado com amostra não probabilística envolvendo pacientes com esclerose múltipla (EM) em tratamento ambulatorial. A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista estruturada, guiada por dois instrumentos. **Resultados:** foram incluídos 116 participantes, com predomínio do sexo feminino (72,4%), idade média de 39,8 anos, cor branca (98,3%). A forma clínica da EM mais prevalente foi do tipo remitente recorrente (70,0%). Ocorreram uma ou mais reações cutâneas no local da aplicação do imunomodulador injetável em 101 (87,0%) participantes. As principais reações foram: hiperemia (n = 86; 74%), esclerose (n = 68; 59%), equimose (n = 59; 51%), edema (n = 53; 46%) e calor (n = 50; 43%). A maior parte das reações foram consideradas de intensidade leves a moderadas. Os fatores associados à ocorrência de reações foram depressão ($p = 0,01$) e Índice de Massa Corporal compatível com obesidade ($p = 0,04$). **Conclusão:** reações cutâneas no local de aplicação de imunomoduladores para tratamento de EM ocorrem em parcela considerável de pacientes e sua presença está associada a depressão e obesidade.

Descritores: Esclerose Múltipla; Hipersensibilidade; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

Objectives: to describe cutaneous reactions caused by injected immunomodulators used for the treatment of multiple sclerosis (MS) and associated factors. **Methods:** a descriptive and analytical cross-sectional study was conducted with a nonprobability sample of MS patients undergoing treatment at a hospital's neuroimmunology center. The data were collected using structured interviews consisting of two instruments. **Results:** the sample consisted of 116 MS patients with an average age of 39.8 years, who were predominantly female (72.4%) and white (98.3%). The most prevalent type of MS was relapsing-remitting MS (70.0%). A total of 101 (87.0%) participants developed one or more cutaneous reactions at the injection site. The most frequent reactions were hyperemia (n = 86; 74%), sclerosis (n = 68; 59%), ecchymosis (n = 59; 51%), oedema (n = 53; 46%) and warmth (n = 50; 43%). Reactions were mostly mild and moderate intensity. The factors associated with reactions were depression ($p = 0.01$) and Body Mass Index considered to be obese ($p = 0.04$). **Conclusions:** a significant proportion of patients developed cutaneous reactions at the immunomodulator injection site, and the presence of reactions was associated with depression and obesity.

Descriptors: Multiple Sclerosis; Hypersensitivity; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.



RESUMEN

Objetivo: describir las reacciones cutáneas causadas por los inmunomoduladores injectables utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple y los factores asociados. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, analítico, transversal y observacional con una muestra no probabilística de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en tratamiento ambulatorio. Los datos se recogieron mediante una entrevista estructurada, guiada por dos instrumentos. **Resultados:** se incluyeron 116 participantes, con predominio de mujeres (72,4%), una edad media de 39,8 años, raza blanca (98,3%). La forma clínica más frecuente de esclerosis múltiple fue la remitente recurrente (70,0%). Se produjeron una o más reacciones cutáneas en el lugar de aplicación del inmunomodulador injectable en 101 (87,0%) participantes. Las principales reacciones fueron: hiperemia ($n = 86$; 74%), exclerosis ($n = 68$; 59%), equimosis ($n = 59$; 51%), edema ($n = 53$; 46%) y calor ($n = 50$; 43%). La mayoría de las reacciones se consideraron de intensidad leve a moderada. Los factores asociados a la aparición de reacciones fueron la depresión ($p = 0,01$) y el Índice de Masa Corporal compatible con obesidad ($p = 0,04$). **Conclusiones:** las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación de inmunomoduladores para el tratamiento de la EM se producen en una proporción considerable de pacientes y su presencia se asocia a depresión y obesidad.

Descriptores: Esclerosis Múltiple; Hipersensibilidad; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica do Sistema Nervoso Central (SNC), desmielinizante, autoimune, de caráter inflamatório, degenerativo, e chega a ser incapacitante para mais de 50,0% dos casos; acomete geralmente adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos; considera-se sua etiologia multifatorial e a causa exata ainda permanece indefinida^[1-4].

Estima-se que a EM acometa cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo mundo^[5,6], com maior prevalência na América do Norte (140 casos por 100.000) e Europa (108 casos por 100.000)^[7]. O Brasil é considerado uma área de baixa a média prevalência, com ampla variação dependendo do estado ou região do país^[8-11].

Essa doença apresenta três principais formas de manifestação: remitente-recorrente (EMRR), secundariamente progressiva (EMSP) e primariamente progressiva (EMPP)^[11], sendo estas duas últimas consideradas as formas mais agressivas. Embora a maioria dos pacientes com EM apresentem a forma EMRR no início do diagnóstico, muitos fazem a transição para EMSP ao longo do tempo, provavelmente em decorrência de processos neurodegenerativos^[12].

Ainda não há cura para a EM e o tratamento se baseia principalmente no uso de agentes imunossupressores e imunomoduladores, além de tratamentos modificadores da doença^[13]. Independentemente do tratamento utilizado, recomenda-se que os pacientes iniciem a terapia mais precoce possível, a fim de retardar a progressão da doença, reduzir a frequência dos surtos e melhorar a qualidade de vida^[14,15].

No Brasil, os imunomoduladores disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento da EMRR são o acetato de glatirâmer, betateferon 1a e 1b (de uso subcutâneo ou intramuscular), fingolimod (de uso oral) e natalizumab (uso intravenoso)^[9]. A primeira escolha para o tratamento da EM com imunomoduladores são os betainterferonas e o acetato de glatirâmer^[16] ao quais têm sido utilizados desde 1993 e 1998, respectivamente, e têm perfis de segurança de uso em longo prazo bem estabelecidos^[17] e há possibilidade da autoaplicação.

Embora apresentem esse perfil de segurança, ressalta-se que a terapia é utilizada a longo prazo, e as medicações via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) podem provocar reações cutâneas, as quais podem se manifestar no local da aplicação ou de forma generalizada, assumindo especial importância por impactar na saúde física e emocional do paciente, além de contribuir para o abandono do tratamento (ERF)^[18].

Dante disso, faz-se necessário conhecer os tipos de reações cutâneas apresentadas nos pacientes que fazem uso de imunomoduladores injetáveis autoaplicáveis, e os fatores associados, para que se possam desenvolver, no futuro, intervenções rápidas e efetivas frente às mesmas, contribuído para a adesão dos pacientes ao tratamento.

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever a ocorrência de reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis utilizados no tratamento da esclerose múltipla e possíveis fatores associados.

MÉTODOS

Estudo descritivo analítico, transversal, realizado em um hospital universitário do interior do estado de São Paulo, entre janeiro e setembro de 2015. Para elaboração do relatório seguiram-se as recomendações dos Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*)^[19].

A amostra não probabilística foi composta por pacientes com diagnóstico de EM, de ambos os性os, com 18 anos de idade ou mais, em uso de imunomoduladores injetáveis do tipo betainterferonas e/ou acetato de glatirâmer, atendidos no ambulatório de neuro imunologia do referido hospital. Pacientes com alguma incapacidade que poderia comprometer sua compreensão às informações do estudo foram excluídos.

Os pacientes foram abordados antes ou após a consulta médica de rotina. Após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a coleta de dados foi realizada por meio de entrevista estruturada, em ambiente privativo, mediante a aplicação de três instrumentos.

O primeiro instrumento contempla informações sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento. A esclerose múltipla foi classificada como Remitente Recorrente (EMRR), formas progressivas (Esclerose Múltipla Secundária Progressiva – EMSP; Esclerose Múltipla Primária Progressiva – EMPP; Esclerose Múltipla Surto Remissão - EMSR) e EM sem classificação.

O segundo instrumento, elaborado e refinado pelos pesquisadores, envolve a avaliação de reações cutâneas causadas por injetáveis. Foi considerada reação cutânea leve, quando havia presença de hiperemia, ressecamento, descamação, equimose ou hiperpigmentação; moderada, quando havia presença de hiperemia acrescida de calor, hematoma, eczema, edema ou esclerose; e grave, quando havia presença de paniculite, lipoatrofia, lesão ulcerativa ou necrose.

A adesão ao tratamento foi avaliada por meio de questionamentos direcionados aos pacientes sobre o uso das medicações e o cumprimento das orientações fornecidas pelos profissionais de saúde. Considerou-se adesão quando os pacientes relataram seguir corretamente as recomendações prescritas.

Os dados foram analisados pelo software *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS (versão 21,0, 2012, International Business Machines Corporation, Estados Unidos). As variáveis categóricas foram representadas frequência simples e relativa, por fração percentual, e comparadas entre os subgrupos pelo teste G (com Correção de Williams) para as variáveis policotônicas, teste exato de Fischer para as dicotônicas e análise de resíduos da tabela de contingência. As variáveis quantitativas foram representadas pela média e Desvio Padrão (DP) ou mediana e primeiro e terceiro quartis (Q1 = P25; Q3=P75). Os dados paramétricos foram avaliados pelos testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis.

A amostragem foi não probabilística, por conveniência, com inclusão de todos os pacientes que atenderam os critérios de elegibilidade durante o período do estudo.

Na realização do estudo, foram observados os preceitos éticos para pesquisas envolvendo seres humanos e as recomendações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil). O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 36520714.1.0000.5411.

RESULTADOS

Foram incluídos 116 pacientes com EM (Tabela 1), com idade média de 39,8 anos ($DP \pm 11,1$), predominio do sexo feminino ($n = 84$; 72,4%), cor branca ($n = 114$; 98,3%), estado civil casado ($n = 63$; 54,3%), e grau de escolaridade ensino superior ($n = 51$; 44,0%). A maior parte estava aposentada ou afastada do trabalho em decorrência da doença ($n = 46$; 39,7%) e apresentavam IMC compatível com obesidade ($n = 59$; 50,8%).

Em relação à forma clínica da doença, 81 (70,0%) apresentaram a forma Remitente-Recorrente (EMRR); 27 (23,0%) as formas Secundária Progressiva (EMSP) e Primária Progressiva (EMPP) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com Esclerose Múltipla ($n = 116$), Botucatu (SP), Brasil, 2015

Variáveis	
Sexo – n (%)	
Feminino	84 (72,4)
Masculino	32 (27,6)
Idade – média (DP ^a) em anos	39,8 (11,1)
Cor n (%)	
Branca	114 (98,3)
Negra	2 (1,7)
Estado civil – n (%)	
Casado	63 (54,3)
Solteiro	41 (35,4)
Divorciado	8 (6,9)
Viúvo	4 (3,4)
Escolaridade – n (%)	
Ensino fundamental	22 (19,0)
Ensino médio	43 (37,0)
Ensino superior	51 (44,0)
Ocupação – n (%)	
Intelectual worker	22 (19,0)
Área de serviços	29 (25,0)
Aposentado-afastado	46 (39,6)
Outros	19 (16,4)
Classificação do IMC ^B – mediana (P ^c 25–P75)	
Abaixo do peso	6 (5,2)
Eutrófico	51 (44,0)
Obeso	59 (50,8)
Formas clínicas da EM ^D – n (%)	
EMRR ^E	81 (70,0)
EMSP ^f ou EMPP ^g	27 (23,0)
Sem classificação	8 (7,0)
Tempo de doença – mediana (P ^c 25–P75) – meses	72 (38–126)
Tempo decorrido desde a ocorrência do 1º surto – mediana (P ^c 25–P75) – meses	96 (52–168)
Tempo decorrido desde a ocorrência do último surto – mediana (P ^c 25–P75) – meses	24 (12–48)
Tempo decorrido desde o início do tratamento com imunomodulador – mediana (P ^c 25–P75) em meses	63 (36–132)

Nota: ^aDP: desvio padrão; ^bIMC: Índice de Massa Corporal; ^cP: percentil; ^dEM: Esclerose Múltipla; ^eEMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; ^fEMSP: Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; ^gEMPP: Esclerose Múltipla Primária Progressiva.

Na Tabela 2 estão os dados referentes aos imunomoduladores injetáveis e reações cutâneas. A grande maioria dos participantes (87,1%) apresentou algum tipo de reação cutânea, sendo que destes 27 (23,3%) casos foram de reação recente, os quais também tinham histórico de reação cutânea anterior.

A mediana de tempo de uso do imunomodulador betainterferona la via Subcutânea (SC) foi de 35 meses (12–48 meses); da be-

Tabela 2 - Variáveis referentes aos imunomoduladores injetáveis e reação cutânea para tratamento da Esclerose Múltipla (n = 116), Botucatu (SP), Brasil, 2015

Variáveis	
Reação cutânea – n (%)	
Sim	101 (87,1)
Não	15 (12,9)
Tempo da reação cutânea – n (%)*	
Recente	27 (26,7)
Prévia	74 (73,3)
Tempo de uso do acetato de glatirâmer – mediana P ^a 25–P75	24 (18–36)
Tempo de uso da betainterferona – mediana P ^a 25–P75	
1a via subcutânea	35 (12–48)
1a via intramuscular	36 (25–63)
1b via subcutânea	36 (21,5–36)
Imunomodulador com presença de reação cutânea - n (%)*	
Acetato de glatirâmer (SC ^b)	43 (37,0)
Betainterferona 1a (IM ^c)	13 (13,0)
Betainterferona 1a (SC ^b) e acetato de glatirâmer (SC ^d)	10 (1b0,0)
Betainterferona 1b (SC ^b)	04 (4,0)
Betainterferona 1a (IM ^c) e acetato de glatirâmer (SC ^b)	06 (6,0)
Betainterferona 1a(SC ^b) e betainterferona 1b (SC ^b)	02 (2,0)
Betainterferona 1a(IM ^c), betainterferona 1a(SC ^b) e betainterferona 1b (SC ^e)	01 (1,0)
Betainterferona 1a (SC ^b), betainterferona 1a (IM ^c) e acetato de glatirâmer (SC ^b)	01 (1,0)
Betainterferona 1a (SC ^b), betainterferona 1a (IM ^c)	01 (1,0)
Betainterferona 1a (IM ^c), betainterferona 1b (SC ^b) e acetato de glatirâmer (SC ^b)	01 (1,0)
Betainterferona 1a(IM ^c), betainterferona 1a (SC ^b), betainterferona 1b (SC ^b) e acetato de glatirâmer (SC ^b)	01 (1,0)
Betainterferona 1a (SC ^b), betainterferona 1b (SC ^b) e acetato de glatirâmer (SC ^b)	01 (1,0)
Total	101 (100,0)
Gravidade da reação cutânea segundo o imunomodulador – n (%)	
Betainterferona 1a (SC ^b)	
Reação leve ^d	08 (25,8)
Reação moderada ^e	17 (54,8)
Reação grave	06 (19,3)
Betainterferona 1a (IM ^c)	
Reação leve ^d	13 (43,3)
Reação moderada ^e	15 (50,0)
Reação grave ^f	02 (6,4)
Betainterferona 1b (SC ^b)	
Reação leve ^d	07 (31,8)
Reação moderada ^e	12 (54,5)
Reação grave ^f	03 (13,6)
Acetato de Glatirâmer (SC ^b)	
Reação leve ^d	09 (12,1)
Reação moderada ^e	49 (66,2)
Reação grave ^f	16 (21,6)

Nota: ^aP: percentil; ^bSC: subcutâneo; ^cIM: intramuscular; ^dReação leve: hiperemia, ressecamento, descamação, equimose e hiperpigmentação; ^eReação moderada: hiperemia acrescido de calor, equimose, hematoma, eczema, edema e endurecimento; ^fReação grave: paniculite, lipoatrofia, úlcera e necrose.

*n = 101.

tainterferona 1a via Intramuscular (IM), 36 meses (24–63 meses); da betainterferona 1b (SC), 36 meses (21,5–36 meses); e do acetato de glatirâmer 24 meses (18 -36 meses). Os pacientes em uso isolado do acetato de glatirâmer ($n = 43$; 37,0%) apresentaram maior ocorrência de reação cutânea (Tabela 2).

Quanto à gravidade das reações cutâneas (Tabela 2), acetato de glatirâmer teve a maior ocorrência de reações de intensidade moderadas ($n = 49$; 66,2%) e graves ($n = 16$; 21,6%), com diferença estatisticamente significante em relação à betainterferona 1a (IM) ($p < 0,01$ – Teste G com Correção de Williams).

As reações cutâneas mais frequentes (Figura 1) foram hipermmia ($n = 86$; 74,0%), esclerose ($n = 68$; 59,0%), equimose ($n = 59$; 51,0%), edema ($n = 53$; 46,0%) e calor local ($n = 50$; 43,0%). As outras reações ocorreram em menor frequência, a saber: lipoatrofia ($n = 17$; 15,6%), hiperpigmentação ($n = 15$; 13,8%), ressecamento (8; 7,3%), paniculite ($n = 7$; 6,4%), necrose ($n = 3$; 2,8%) e eczema ($n = 2$; 1,8%).

A face lateral da coxa (74; 64%) e o abdome (73; 63%) foram os locais de aplicação mais afetados, seguidos do braço (54; 47%).

Entre os pacientes, 52 (44,8%) relataram que realizavam a autoaplicação (Tabela 3), os demais informaram solicitar a ajuda de um familiar ou de um profissional de saúde. A técnica de aplicação e a utilização de auto aplicador foi descrita corretamente por 46 (40,0%) pacientes, parcialmente correta por 43 (37,0%) e incorreta por 27 (23,3%). O auto aplicador, disponibilizado pelo laboratório responsável pela fabricação do imunomodulador, era utilizado por 88 (76,0%) pacientes; 84 (72,4%) receberam o treinamento prévio sobre a autoaplicação e os cuidados no local, ofertado pelo laboratório e/ou centros de referência, e 88 (75,8%) pacientes aderiram ao tratamento proposto.

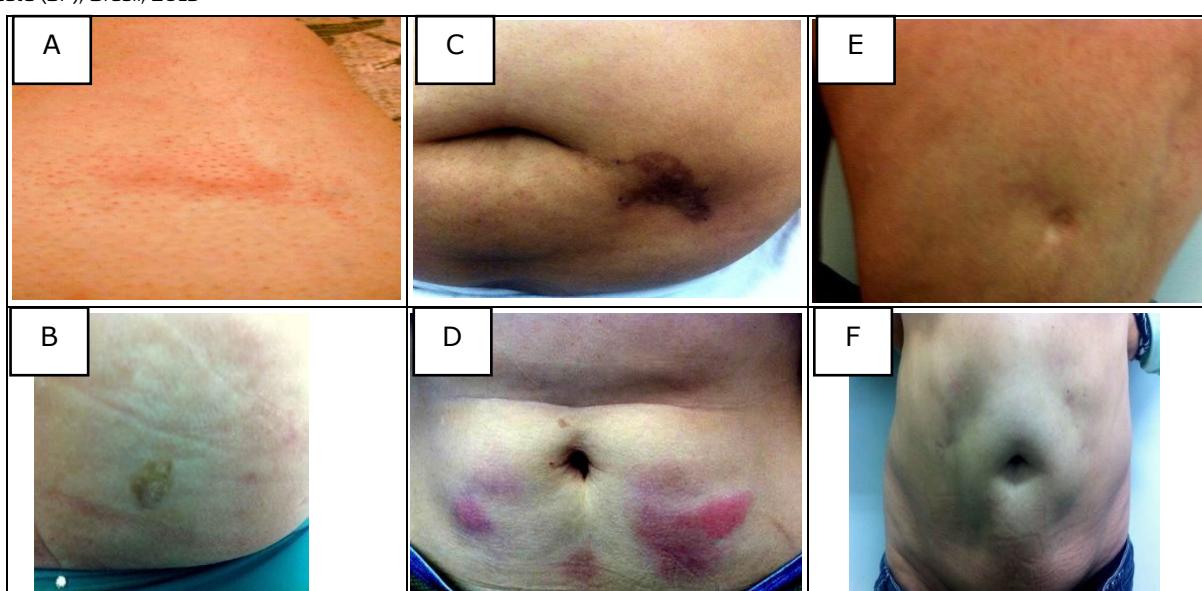
A presença de reações cutâneas mostrou-se associada apenas com depressão ($p < 0,01$) e IMC indicativa de obesidade ($p < 0,01$) (Tabela 4).

Não foi encontrada associação entre a presença de reações cutâneas e as formas clínicas de EM (Tabela 5).

Tabela 3 - Características dos pacientes segundo a técnica de aplicação, uso do auto aplicador, treinamento prévio para autoaplicação do tratamento proposto ($n = 116$), Botucatu (SP), Brasil, 2015

Variáveis	n	%
Quem realiza a aplicação		
Paciente (autoaplicação)	52	44,8
Paciente e familiar	27	23,2
Familiar	16	13,8
Paciente e profissional da saúde	08	6,9
Profissional da saúde	04	3,4
Familiar e profissional de saúde	02	1,7
Sem informação	07	6,0
Técnica de aplicação		
Correta	46	40,0
Parcialmente correta	43	37,0
Incorreta	27	23,3
Uso do auto aplicador		
Sim	88	76,0
Não	28	24,1
Treinamento prévio		
Sim	84	72,4
Não	32	27,5
Adesão ao tratamento		
Sim	88	75,8
Não	28	24,1

Figura 1 - Reações cutâneas apresentadas pelos pacientes com Esclerose Múltipla no local de injeção de medicação utilizada para tratamento, Botucatu (SP), Brasil, 2015



Nota: Reações leves: imagens A (hipermmia) e B (hiperpigmentação); Reações moderadas: imagens C (equimose – mácula violácea na região perumbilical) e D (paniculite – placas eritematosas, endurecidas e dolorosas no abdome); e Reações graves: imagens E (lipoatrofia apresentando área única deprimida na face lateral da coxa) e F (lipoatrofia apresentando múltiplas áreas deprimidas no abdome).

Tabela 4 - Distribuição dos dados sociodemográficos e clínicos em relação a ocorrência de reação cutânea nos pacientes com esclerose múltipla (n = 116), Botucatu (SP), Brasil, 2015

Variáveis	Reação medicamentosa		Valor de p
	Sim	Não	
Idade – média (DP ^a) em anos	39,5 (12,5)	41,7 (10,9)	0,89 ^b
Sexo n (%)			
Feminino	76 (65,5)	08 (7,0)	0,23 ^c
Masculino	25 (26,0)	07 (6,0)	
Escolaridade n (%)			
Ensino fundamental	18 (15,5)	04 (3,4)	0,84 ^d
Ensino médio	36 (31,0)	07 (6,0)	
Ensino superior	47 (40,5)	04 (3,4)	
Ocupação n (%)			
Aposentado ou afastado	41 (41,0)	05 (33,3)	0,78 ^d
Trabalhadores intelectuais	19 (18,8)	03 (20,0)	
Outros	17 (16,8)	02 (13,3)	
Diabetes n (%)			
Sim	97 (96,0)	14 (93,3)	0,49 ^c
Não	04 (3,9)	01 (6,6)	
Depressão n (%)			
Sim	27 (26,7)	0	0,01 ^c
Não	74 (73,3)	15 (100)	
Índice de Massa Corporal n (%)			
Baixo peso	04 (66,7%)	02 (33,3%)	0,04 ^d
Normal	43 (84,3%)	08 (15,7%)	
Obesidade	54 (91,5%)	05 (8,4%)	

Nota: ^aDP: desvio padrão; ^bTeste de T de Student; ^c Teste de Fisher; ^d Teste G de Willians.

Tabela 5 - Análise da associação entre as reações cutâneas e as formas clínicas da esclerose múltipla (n = 116), Botucatu (SP), Brasil, 2015

Forma clínica	Reação Cutânea		Valor de p ^f
	Sim n (%)	Não n (%)	
EMRR ^a	70 (60,3)	11 (9,5)	
EMSP ^b	16 (13,8)	4 (3,5)	
EMPP ^c	4 (3,5)	0	p = 0,99
EMSR ^d	3 (2,5)	0	
EM ^e	8 (6,9)	0	

Nota: ^aEMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; ^bEMSP: Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; ^cEMPP: Esclerose Múltipla Primária Progressiva; ^dEM: Sem Classificação; ^eTeste de Fisher p < 0,05.

DISCUSSÃO

Embora sejam descritas na literatura como medicações seguras, estudo prévio indica que reações cutâneas leves no local ocorrem em 90,0% dos pacientes com EM que realizaram tratamento com imunomoduladores injetáveis por via SC e em 33% dos casos quando utilizaram imunomodulador por via IM⁽²⁰⁾. Resultados semelhantes

foram encontrados na presente investigação, na qual observou-se a ocorrência desse evento adverso em 87,0% (n = 100) dos pacientes.

As reações cutâneas podem comprometer a adesão ao tratamento⁽¹⁸⁾ e afetar a qualidade de vida dos pacientes, assim, é importante orientar o rodízio do local de aplicação e a técnica correta de aplicação do medicamento, além da avaliação contínua do local da aplicação para identificar precocemente as reações.

As reações cutâneas mais frequentes, de modo geral, nesse estudo, foram as leves (hiperemia e equimose) e moderadas (esclerose no local de aplicação e edema). Dentre as ocorrências graves, as mais frequentes foram as paniculites e lipoatrofias. Outros estudos também mencionaram maior incidência de reações cutâneas locais leves e moderadas, tais como hiperemia, eritema, edema, prurido, inflamação e endurecimento da área circunjacente^(21,22). As reações cutâneas leves e moderadas, embora sejam de menor repercussão clínica, podem ser desconfortáveis e enfraquecer o compromisso do paciente com o tratamento contínuo⁽²³⁾. 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⁽²⁴⁾.

A paniculite geralmente se manifesta em torno de dois meses após iniciar a terapia com acetato de glatirâmer regredindo espontaneamente no prazo de três meses após a interrupção da terapia⁽²⁰⁾. Uma das possíveis causas desta reação é atribuída à provável resposta inflamatória local, desencadeada pelo efeito tóxico direto da droga sobre os adipócitos. Por sua vez, a fase inflamatória é seguida por uma reação de hipersensibilidade e lipoatrofia residual⁽²⁰⁾.

A lipoatrofia é um evento adverso grave, reportado em pacientes em uso desses imunomoduladores injetáveis⁽²⁵⁾. Na presente investigação a frequência desse tipo de reação foi de 17 (15,6%) casos.

Reações cutâneas locais moderadas e graves ocorreram mais frequentemente em pacientes em uso de acetato de glatirâmer quando comparado com a betainterferona. Reações cutâneas causadas pelo acetato de glatirâmer também foram identificadas em outro estudo, no qual, dentre doze pacientes com EMRR, nove (75,0%) apresentaram lesões precoces com placas urticiformes eritematosas e nódulos, e os demais apresentaram lesões tardias, tais como lipoatrofia (n = 2; 16,6%) e placas morfiformes (n = 1; 8,4%)⁽²⁶⁻²⁹⁾.

A betainterferona pode desencadear reações cutâneas devido à potencial toxicidade cutânea da droga, sendo mais frequentes reações consideradas leves⁽²⁸⁾, o que converge com os achados no presente estudo.

Embora as reações cutâneas graves precoces ou tardias sejam menos prevalentes, sua ocorrência é extremamente indesejável, pois, mesmo que ocorra em um único paciente, elas podem impactar negativamente na vida do mesmo, como mostra um estudo⁽²⁷⁾ no qual foi identificada necrose em pele e tecido subcutâneo no local da aplicação do interferon beta 1b (SC) após 10 anos de administração, em paciente, do sexo masculino, com 55 anos.

No presente estudo foi encontrada associação entre a ocorrência de reação cutânea e obesidade, o que representa um achado inédito, uma vez que não foram encontrados dados na literatura que documentam previamente este resultado. Entretanto, já é conhecido

do que a obesidade afeta a fisiologia e barreira cutânea, a estrutura do colágeno e a cicatrização de feridas. Também afeta as glândulas sebáceas e sudoríparas, e causa alterações circulatórias e linfáticas. A obesidade tem efeitos metabólicos e está associada a doenças inflamatórias da pele. Desta forma, traumas locais causados por injeções subcutâneas e intramusculares podem ocasionar maior processo inflamatório na pele e músculos adjacentes⁽³⁰⁾.

Ademais, foi encontrada associação entre reação cutânea provocada pelo uso de imunomoduladores e depressão, o que reforça a concepção de que as repercuções provocadas pela EM podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes, promover incapacidade, fadiga, depressão⁽²⁹⁾, além comprometimento cognitivo e desemprego⁽³¹⁾.

A adesão do paciente com EM à terapêutica é vital para a eficácia do tratamento. Para isso, faz-se necessário instruí-los adequadamente a respeito das expectativas em relação ao tratamento, a ocorrência de efeitos adversos e as condutas adotadas frente a ocorrência dos mesmos⁽²⁷⁾. No presente estudo, 88 (75,8%) pacientes apresentaram adesão ao tratamento, representando resultado superior ao encontrado em outro estudo⁽²⁹⁾. Resultados semelhantes foram apontados em outro estudo no qual pacientes que faziam uso de medicamento administrado por via intramuscular de uma dose semanal foram mais aderentes ao tratamento. A complexidade do regime terapêutico tem sido apontada como fator potencialmente associado à adesão por diversos autores^(32,33). Além disso, a percepção de benefícios com o uso do imunomodulador foi fortemente associada a adesão^(34,35). Fatores associados a adesão estão centrados no paciente, refletindo nas expectativas individuais⁽³⁶⁾. A adesão ao tratamento também tem relação com o apoio familiar⁽³⁷⁾.

A maior adesão ao tratamento também foi destacada em outro estudo, o qual demonstrou associação com a orientação dos profissionais de saúde acerca da doença antes de iniciar o tratamento. Os pacientes bem orientados foram significativamente mais aderentes⁽³⁸⁾.

Por outro lado, se o tratamento foi muito complexo ou doloroso, com efeitos colaterais desagradáveis e com alterações frequentes do esquema terapêutico, aumenta a possibilidade de não adesão ao tratamento⁽²⁷⁾. A ausência imediata de melhora clínica, a progressão e as incapacidades geradas pela doença podem comprometer a adesão ao tratamento⁽³⁹⁾.

É importante ressaltar que as concordâncias e diferenças da taxa de adesão observadas entre os estudos pode ser explicada pelas variáveis estabelecidas para definir adesão.

Apesar de trazer importantes informações, é preciso considerar que esse estudo pode ter como limitação o viés de memória, pois os participantes apresentaram dificuldades para recordar seu histórico de doença e tratamento, especialmente os imunomoduladores utilizados e o tempo de tratamento. Outra limitação a ser considerada é a natureza do delineamento. Por tratar-se de estudo transversal não se pode atribuir direcionalidade aos fatores associados.

É oportuno destacar que, embora não estivesse contemplado nos objetivos, foi elaborado um guia técnico sobre o manejo de pacientes com EM que estão em uso de imunomoduladores injetáveis, o qual contém informações direcionadas aos profissionais de

saúde, auxiliando-os na orientação dos pacientes⁽⁴⁰⁾, representando uma contribuição da presente investigação para a prática clínica.

Dante dos resultados obtidos sugerem-se pesquisas futuras a fim de avaliar os determinantes das reações adversas nos tratamentos com uso de imunomoduladores injetáveis em longo prazo, em pessoas com EM, e a investigação da relação entre as reações e o número de aplicações, doses, localização anatômica, obesidade e depressão.

CONCLUSÃO

Reações cutâneas leves, moderadas ou graves no local da aplicação ocorreram na maioria das pessoas com EM que fazem uso de imunomoduladores injetáveis. As reações mais observadas foram hiperemia, esclerose e equimose. Lipoatrofia, paniculite e necrose foram reações menos frequentes. Obesidade e depressão estão associadas à maior ocorrência de reações adversas.

REFERÊNCIAS

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019 Oct 9;26(1):27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
2. Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Apr 9;14(4):e0214738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214738>
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Ceurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018 Apr 21;391(10130):1622-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
4. Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis. Semin Neurol. 2018 Apr;38(2):212-25. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502>
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2016 Jan;172(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
6. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Ann Marrie R, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020 Dec;26(14):1816-21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
7. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med (Lond). 2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>
8. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2016 Dec;151:24-30. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.011>
9. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. PLoS One. 2019 Jan 23;14(1):e0208837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208837>
10. Passos GR, Becker J, Varela DL, Fröhlich AC, Rech BC, Mattos ACS, et al. Prevalence of multiple sclerosis in key cities of Brazil: a study in Passo Fundo, Southern Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2021 Aug;79(8):692-6. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-anp-2020-0221>
11. Marques VD, Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. 2018 Aug;76(8):539-54. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180078>
12. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic advances and challenges in the treatment of progressive multiple sclerosis. Drugs. 2018 Oct;78(15):1549-66. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0984-5>
13. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. Inflamm Res. 2019 Jan;68(1):25-38. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1185-0>

14. Harding-Forrester S, Roos I, Nguyen AL, Malpas CB, Diouf I, Moradi N, et al. Disability accrual in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Sep;94(9):707-17. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330726>
15. Lee Mortensen G, Rasmussen PV. The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Oct 19; 11:1789-96. <https://doi.org/10.2147/PPA.S142373>
16. Saiz A, Mora S, Blanco J. Cumplimiento terapéutico con terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio COMPLIANCE. *Neurología*. 2015 May;30(4):214-22. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.12.008>
17. Wencel-Warot A, Michalak S, Warot M, Kalinowska-Lyszczarz A, Kazmierski R. The cross-reactivity of binding antibodies with different interferon beta formulations used as disease-modifying drugs in multiple sclerosis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(45):e5337. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005337>
18. van Rossum JA, Peters MAD, van der Valk P, de Jong BA. Severe cutaneous adverse event in a daclizumab-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Sep;34:38-40. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.006>
19. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559-65. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
20. 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 Dec;18(12):1705-17. <https://doi.org/10.1177/1352458512438239>
21. Leal JM, Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – Part II. *An Bras Dermatol*. 2021 Nov-Dec;96(6):672-87. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.06.003>
22. Dantas KM, Lacerda LG, Mendes RF, Coelho VAT, Nascimento ES, Ferraz RL, et al. Esclerose múltipla: eficácia no tratamento por meio de imunomoduladores injetáveis. In: Silva PR. Promoção da saúde: conceito, estratégia e prevenção em pesquisa. 1st ed. São Paulo: Editora Científica Digital; 2023. p. 76–86. <https://doi.org/10.37885/230613372>
23. Andrade Andrade I, Tejedor Tejada E, Macías Cortés E, Muñoz Fernández C, Martínez Martínez M. Adherence to treatment with injectable immunomodulators in patients with multiple sclerosis and cognitive disorder. *Rev Científica Soc Enferm Neurológica*. 2021 July 24;56:11-7. <https://doi.org/10.1016/j.sedeng.2021.04.001>
24. Koltuniuk A, Chojdak-Lukasiewicz J. Adherence to therapy in patients with multiple sclerosis—review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 15;19(4):2203. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042203>
25. Udawatta M, Mateen FJ. Nicolau syndrome following glatiramer acetate for multiple sclerosis: case and review of reports. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Apr;11(4):1080-5. <https://doi.org/10.1002/acn3.52044>
26. Mozafari N, Saffaei A, Alizadeh M, Shabani M. Cutaneous necrotic lesion: a wonderful delay adverse effect of interferon beta-1b injection for multiple sclerosis treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Apr;19(4):951-3. <https://doi.org/10.1111/jocd.13104>
27. Maurelli M, Bergamaschi R, Antonini A, Fargnoli MC, Puma E, Mallucci G, et al. Interferon-beta injection site reactions in patients with multiple sclerosis. *J Dermatol Treat*. 2018 Dec;29(8):831-4. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1467539>
28. Morillo Verdugo R, Ramírez-Herráz E, Fernández-Del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2019 Feb 13;13:261-72. <https://doi.org/10.2147/PPA.S187983>
29. Spessotto CV, Cavalli H, Eboli ACB, Machado RB, Mousquer AM, Palazzo LB, et al. Patients' satisfaction with and views about treatment with disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Aug;74(8):617-20. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160091>
30. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Nov;81(5):1037-57. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.070>
31. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MA. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2020 Nov 30;10(11):e041249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249>
32. Milstein-Moscati I, Persano S, Castro LLC. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: Castro LLC, org. *Fundamentos de farmacoprevidenciologia*. São Paulo: AG Editora; 2000. p. 171-9.
33. Klauer T, Zettl UK. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008 Dec;255(suppl 6):87-92. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-6016-8>
34. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):69-77. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x>
35. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol*. 2009 Apr;256(4):568-76. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0096-y>
36. Celius EG, Thompson H, Pontaga M, Langdon D, Laroni A, Potra S, et al. Disease progression in multiple sclerosis: a literature review exploring patient perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Jan 8;15:15-27. <https://doi.org/10.2147/PPA.S268829>
37. Yalçın GY, Beser A, Kürtüncü M. Evaluation of the relationship between socio-demographic characteristics and social support with adherence to treatment in patient with multiple sclerosis. *Int J Disabil Sports Health Sci*. 2022 Dec 20;5(2):75-82. <https://doi.org/10.33438/ijdshs.1105516>
38. Machado M, Goulart A, Teich V. Adesão ao tratamento para esclerose múltipla com terapias de primeira linha: análise longitudinal retrospectiva. *J Assist Farmac Farmacoecon*. 2016 Dec;1(3):10-9. <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2016.%20v1.n3.p10-19>
39. Mah J, Thannhauser JE. Management of multiple sclerosis in adolescents - current treatment options and related adherence issues. *Adolesc Health Med Ther*. 2010 Jun 17;1:31-43. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S7594>
40. Manso LN. Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis associadas ao tratamento de esclerose múltipla [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2016.

Contribuições dos autores - CRedit

LNMO: concepção; curadoria de dados; análise formal de dados; investigação; recursos; escrita – rascunho original e escrita – revisão e edição.

HAM: análise formal de dados; software; validação; visualização e escrita – revisão e edição.

TLS: visualização; escrita – rascunho original e escrita – revisão e edição.

LPFA: concepção; metodologia; administração do projeto; supervisão; visualização e escrita – revisão e edição.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu apoio financeiro.

Conflito de Interesses

Nenhum.