

Prevalência da esclerose múltipla em pacientes tratados com medicamentos modificadores do curso da doença utilizando dados do Sistema Único de Saúde brasileiro

Prevalence of multiple sclerosis in patients treated with disease-modifying drugs using data from the Brazilian Unified Health System

Juares Bianco¹, Alfredo Damasceno², Jefferson Becker^{3,4}, Fabiana Casarin⁵,
Nayara Carlos⁵, Tamiê de Camargo Martins⁵, Priscila Yazawa⁵

DOI: 10.21115/JBES.v15.n1.12-23

Palavras-chave:

esclerose múltipla, epidemiologia, Sistema Único de Saúde, prevalência, MMCD, linhas de tratamento

RESUMO

Objetivo: Compreender o cenário da esclerose múltipla (EM) em relação aos aspectos epidemiológicos, diagnósticos, progressão, tratamento e comorbidades no sistema público brasileiro. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional utilizando os sistemas de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS). Os dados utilizados foram obtidos por meio da base de dados do Sistema Ambulatorial/Sistema de Procedimentos de Alta Complexidade (SIA/SUS). Nessa base, o vínculo de registros foi por meio do Cadastro Nacional de Saúde (CNS). Para a quantificação de dados epidemiológicos, foram coletados os dados do Código de Endereçamento Postal (CEP), sexo e data de nascimento, além das bases de geolocalização dos pacientes. Considerou-se como desfecho primário a descrição epidemiológica da população de pacientes em uso ou que usaram MMCD para o tratamento da EM. Como desfecho secundário, consideraram-se as características dos pacientes (gênero, idade, idade ao diagnóstico e comorbidades). **Resultados:** Foram incluídos na análise 45.011 pacientes. Identificou-se predominância de pacientes do gênero feminino (72,9%) e com idade entre 31 e 60 anos (61,23%) diagnosticados com CID G35 no primeiro registro. A taxa de incidência de pacientes com EM foi maior (2,7 pacientes/100 mil habitantes) na região Sudeste, seguida pela região Sul (2,2 pacientes/100 mil). A prevalência na região Sul teve a maior taxa (18 pacientes/100 mil), seguida pelo Sudeste (16,7 pacientes/100 mil). As betainterferonas e o acetato de glatirâmer foram os medicamentos mais utilizados no primeiro tratamento. O acetato de glatirâmer foi o mais utilizado para o segundo tratamento no período de 2011 até 2017. Em 2018, os MMCD mais utilizados como segundo tratamento foram fingolimode e natalizumabe. A partir de 2019, fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe foram os medicamentos mais utilizados como segundo tratamento, permanecendo nessa ordem até 2021. Para o terceiro tratamento, o natalizumabe foi o medicamento mais utilizado até 2017. Após esse período, o fingolimode passou a ser mais usado. Desde 2019, com o acesso ao fumarato de dimetila, os medicamentos mais prescritos foram, em ordem decrescente, fingolimode, natalizumabe e fumarato de dimetila. **Conclusão:** Estabelecer uma análise epidemiológica dos pacientes que usam MMCD para o tratamento da EM no Brasil, além do padrão de tratamento, são dados essenciais para a promoção do tratamento da EM de forma adequada, bem como para a implementação de políticas públicas locais, regionais e nacionais.

Recebido em: 21/09/2022. Aprovado para publicação em: 15/12/2022.

1. Cerner Enviza Brazil, São Paulo, SP, Brasil.

2. Departamento de Neurologia, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

3. Núcleo de Neurociências da Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil.

4. Professor da Pós-graduação em Neurologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesses: Juares Bianco e Priscila Yazawa eram colaboradores das empresas indicadas durante a elaboração do artigo.

Autor correspondente: Fabiana Casarin. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A do Brasil. Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691, térreo, 3º, 4º e 5º andares, Várzea de Baixo, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04730-903. E-mail: fabiana.casarin@roche.com

Keywords:

multiple sclerosis, epidemiology, Unified Health System, prevalence, DMT, lines of treatment

ABSTRACT

Objective: To understand the multiple sclerosis (MS) setting in relation to epidemiological aspects, diagnoses, progression, treatment and comorbidities in the Brazilian public system. **Methods:** This is a retrospective, observational study using the Unified Health System's Informatics Department [Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde] data systems (DataSUS). The data used were obtained by means of the outpatient system/high-complexity procedure system (SIA/SUS) database. In this database, the association of entries was via the National Health Registration [Cadastro Nacional de Saúde] (CNS). For epidemiological data quantification, Zip Code, sex and date of birth information was collected, as well as data from patient geolocation databases. The epidemiological description of the patient population using or having used DMTs for MS treatment was considered as the primary endpoint. Patient characteristics (gender, age, age at diagnosis and comorbidities) were considered as the secondary endpoint. **Results:** 45,011 patients were included in the analysis. A predominance of female patients (72.9%) aged between 31 and 60 years (61.23%) and diagnosed with ICD code G35 in the first entry was identified. The incidence rate of patients with MS was higher (2.7 patients/100 thousand inhabitants) in the Southeast region, followed by the South region (2.2 patients/100 thousand). Prevalence in the South region had the highest rate (18 patients/100 thousand), followed by the Southeast region (16.7 patients/100 thousand). Interferons beta and glatiramer acetate were the most used drugs in the first treatment. Glatiramer acetate was the most used drug for the second treatment within the period from 2011 to 2017. In 2018, the most common DMTs used as second treatment were fingolimod and natalizumab. From 2019, fingolimod, dimethyl fumarate and natalizumab were the most used drugs as second treatment, remaining in this order until 2021. For the third treatment, natalizumab was the most used drug until 2017. After this period, fingolimod became more widely used. Since 2019, with access to dimethyl fumarate, the most prescribed drugs were, in decreasing order, fingolimod, natalizumab and dimethyl fumarate. **Conclusion:** Establishing an epidemiological analysis of patients using DMTs for MS treatment in Brazil, in addition to standard of care, results in critical data for adequately promoting MS treatment, as well as for implementing local, regional and national public policies.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória multifatorial, autoimune e degenerativa que compromete o sistema nervoso central (SNC) por meio da desmielinização e da degeneração de neurônios (Marques *et al.*, 2018; Cavenaghi *et al.*, 2017; Thompson *et al.*, 2018; Owens, 2016; Reich *et al.*, 2018). Sugere-se mais de um mecanismo imunopatogênico como responsável pela destruição da bainha de mielina (Baecher-Allan *et al.*, 2018). Essa doença tem seu curso de evolução, apesar de variável, crônico e caracterizado por uma progressão lenta e insidiosa. Os pacientes podem apresentar recaídas, seguidas de recuperação parcial ou total (Thompson *et al.*, 2018; Gholamzad *et al.*, 2019; Montalban *et al.*, 2018). Esse estágio é chamado de forma remitente-recorrente de esclerose múltipla (EMRR). Com a evolução da doença, alguns pacientes podem experimentar a transição para a doença secundária progressiva (EMSP), na qual há piora progressiva da função neurológica (acúmulo de incapacidade) (Thompson *et al.*, 2018; Reich *et al.*, 2018; Evans *et al.*, 2012). Além da EMRR e da EMSP, a EM ainda pode ser classificada como primariamente progressiva (EMPP).

Essa classificação é destinada aos pacientes que apresentam uma doença progressiva desde o início do seu diagnóstico (Thompson *et al.*, 2018; Kamińska *et al.*, 2017).

Apesar de existirem dados sobre a epidemiologia e a distribuição da doença no Brasil e no mundo, estudos epidemiológicos sobre a EM são bastante desafiadores, uma vez que essa é uma doença que apresenta três formas clínicas distintas e de difícil diagnóstico (Kobelt *et al.*, 2019; Ribeiro *et al.*, 2011; da Gama *et al.*, 2015). No mundo, em 2016, a prevalência era de 30,1 casos por 100.000 de habitantes, sendo mais prevalente em países nórdicos, como Noruega, Suécia e Finlândia, além do Canadá e Estados Unidos (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2016). No Brasil, a prevalência de EM, em todas as suas apresentações clínicas, é estimada em 12,5 pacientes por 100.000 habitantes (da Gama *et al.*, 2015). Contudo, os dados epidemiológicos da doença no Brasil devem ser interpretados com cautela, pois existem fragilidades e barreiras, como: o diagnóstico tardio da doença, a dificuldade de classificação da doença e o acesso limitado a centros especializados no diagnóstico e tratamento da EM (da Gama *et al.*, 2015).

O tratamento farmacológico da EM teve rápida evolução a partir da década de 1990, com a introdução dos primeiros medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD – do inglês *disease modifying therapies* [DMT]) (Gholamzad *et al.*, 2019). As MMCD estão associadas com mecanismos que reduzem a inflamação e, dessa forma, podem influenciar a progressão da neurodegeneração (Gholamzad *et al.*, 2019). As betainterferonas e o acetato de glatirâmer foram as primeiras terapias utilizadas (1993) para o tratamento de EMRR e EMSP, e permanecem como umas das principais recomendações para o tratamento de primeira linha de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Brasileiras (Ministério da Saúde, 2021).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam à qualidade e à eficiência da assistência médica e farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse documento, estão claramente estabelecidos os critérios para o diagnóstico e o tratamento da doença ou do agravamento à saúde, os medicamentos e demais produtos apropriados para o tratamento, além das posologias recomendadas (Ministério da Saúde, 2021). Uma das recomendações dispostas no PCDT é que, em caso de piora da doença, tratamentos adicionais podem ser utilizados, como, por exemplo, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe. Atualmente, o PCDT recomenda os fármacos para tratamento de EM moderada a severa em três linhas de tratamento e em uma linha para pacientes em alta atividade. Contudo, a evolução da doença faz com que esses medicamentos sejam utilizados em mais linhas de tratamento (quarta ou mais linhas). Por fim, cabe ressaltar que o PCDT brasileiro não inclui medicamentos para as formas primariamente progressivas da doença (Ministério da Saúde, 2021).

Os estudos do mundo real desempenham um papel fundamental na geração de informações, ajudando a determinar as características da doença e os padrões de tratamento. Essas informações são essenciais para o planejamento de programas de saúde pública e alocação de recursos. Isso é extremamente importante em um país com perfil socioeconômico heterogêneo e dados escassos como o Brasil. Portanto, buscamos neste trabalho descrever a epidemiologia dos pacientes tratados com MMCD e sua distribuição geográfica e revisar padrão de tratamento da EM no sistema público de saúde brasileiro. Para tanto, incluímos em nossas buscas os MMCD mais utilizados e suas combinações em um cenário de mundo real brasileiro, e comparamos esses resultados com o protocolo de tratamento local (PCDT). Dessa forma, considera-se que compreender o complexo cenário da EM, incluindo aqui epidemiologia, diagnóstico, progressão, tratamento e comorbidades, é importante para o entendimento sobre os encargos econômicos substanciais que a EM impõe, sobretudo quando a progressão ou alta atividade da doença é observada. Nesse sentido, a introdução de novos

MMCD, apesar do incremento de custos, pode proporcionar a melhora clínica e o melhor controle da progressão da EM.

Materiais e métodos

Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional utilizando os sistemas de dados do Departamento de Informática do SUS (DataSUS). O DataSUS é um banco de dados de procedimentos de mundo real e de abrangência nacional que contém informações sobre o reembolso de procedimentos ambulatoriais e hospitalares. Nesse banco, encontram-se informações sobre fatores ambientais, epidemiologia e morbidade de diversas doenças. Por esse motivo, alguns dados clínicos, como os resultados de um teste diagnóstico, não estão disponíveis. A plataforma é anonimizada, aberta e de acesso público, e os dados são disponibilizados de forma gratuita. Por esse motivo, nenhuma aprovação é necessária pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

A partir da perspectiva do SUS, este estudo objetivou descrever a epidemiologia dos pacientes com EM no sistema público e que foram submetidos aos tratamentos com MMCD conforme PCDT. Os dados utilizados para tal fim foram obtidos por meio da base de dados do Sistema Ambulatorial/Sistema de Procedimentos de Alta Complexidade (SIA/SUS), e não foi realizado nenhum cruzamento com outras bases do SUS. Na base de dados do SIA/SUS, a vinculação de registros foi realizada por meio do Cadastro Nacional de Saúde (CNS), código único para cada paciente do SUS. Contudo, para a quantificação de dados epidemiológicos, foram coletados os dados do código de endereçamento postal (CEP), sexo e data de nascimento.

Foram incluídos neste estudo os indivíduos registrados com código de CID-10 G35 e G035 (EM), entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de setembro de 2021, e tratados com os MMCD registrados no Brasil e presentes no PCDT de EM. Resultados referentes ao padrão de tratamento foram restritos ao período de 1º de janeiro de 2011 a 31 de setembro de 2021, período posterior à publicação do primeiro PCDT (2010) (Ministério da Saúde, 2010). Optou-se por excluir dados anteriores a 2011 por incoerências e fragilidades das informações sobre tratamento demonstradas nesse período. Os MMCD considerados neste estudo estão descritos na Tabela 1.

Na análise de distribuição anual de pacientes, gênero, demografia e idade, foram incluídos todos os pacientes tratados com as drogas descritas na Tabela 1. Para a análise de outros parâmetros, incluindo mudança de droga ou linha (*switch*), a azatioprina foi excluída da análise, pois os dados no sistema eram inconsistentes e a utilização dessa droga poderia estar associada a outros CIDs não referentes ao CID G35. As bases de dados para a geolocalização dos pacientes (Empresa Brasileira de Correios e Telégrafo – Correios, para o código de endereçamento postal (CEP) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]) foram cruzados com os dados do DataSUS.

Tabela 1. Lista dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMDC) registrados no Brasil e presentes no PCDT de 2021 de esclerose múltipla (Ministério da Saúde, 2021)

Código e Procedimento SIGTAP	Molécula
0601190068 – BETAINTERFERONA (L) 1A 12.000.000 UI (44 MCG) INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	Betainterferona
0604390106 – BETAINTERFERONA 1A 12.000.000 UI (44 MCG) INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	Betainterferona
0601190076 – BETAINTERFERONA (L) 1A 6.000.000 UI (22 MCG) INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	Betainterferona
0604390084 – BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (22 MCG) INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	Betainterferona
0601190084 – BETAINTERFERONA (L) 1A 6.000.000 UI (30 MCG) INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU SERINGA PREENCHIDA)	Betainterferona
0604390092 – BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (30 MCG) INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA, SERINGA PREENCHIDA OU CANETA PREENCHIDA)	Betainterferona
0601190092 – BETAINTERFERONA (L) 1B 9.600.000 UI (300 MCG) INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	Betainterferona
0604390114 – BETAINTERFERONA 1B 9.600.000 UI (300 MCG) INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	Betainterferona
0601190106 – GLATIRÂMÉR 20 MG INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU SERINGA PREENCHIDA)	Glatirâmer
0604520018 – GLATIRÂMÉR 20 MG INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	Glatirâmer
0604520026 – ACETATO DE GLATIRÂMÉR 40 MG INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	Glatirâmer
0604320116 – NATALIZUMABE 300 MG (POR FRASCO-AMPOLA)	Natalizumabe
0604320132 – FINGOLIMODE 0,5 MG (POR CÁPSULA)	Fingolimode
0604540043 – TERIFLUNOMIDA 14 MG (POR COMPRIMIDO)	Teriflunomida
0604540027 – FUMARATO DE DIMETILA 120 MG (POR COMPRIMIDO)	Fumarato de dimetila
0604540035 – FUMARATO DE DIMETILA 240 MG (POR COMPRIMIDO)	Fumarato de dimetila
0601200012 – AZATIOPRINA 50 MG (POR COMPRIMIDO)	Azatioprina
0603080235 – AZATIOPRINA 50 MG (POR COMPRIMIDO)	Azatioprina
0604530013 – AZATIOPRINA 50 MG (POR COMPRIMIDO)	Azatioprina
EXCLUÍDOS DAS ANÁLISES	
0601180208 – SINVASTATINA (J) 20 MG (POR COMPRIMIDO)	Sinvastatina
0601070020 – GABAPENTINA 400 MG (POR CÁPSULA)	Gabapentina
0604390033 – ALFAINTERFERONA 2B 10.000.000 UI INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	Alfainterferona
0604390068 – ALFAPEGINTERFERONA 2B 100 MCG (POR FRASCO-AMPOLA)	Alfapeginterferona

Desfechos

Foi considerada como desfecho primário a descrição epidemiológica da população de pacientes em uso ou que usaram MMCD para o tratamento da EM. Foram analisados os regimes de tratamento para todas as linhas de terapia, sejam essas monoterapia ou combinação de medicamentos. O desfecho secundário foi expresso pelas características dos pacientes incluídos na descrição epidemiológica, ou seja, gênero, idade, idade ao diagnóstico e comorbidades.

Resultados

Dados populacionais e demográficos

Ao todo, 179 pacientes foram excluídos, sendo 8 pacientes tratados com os medicamentos sinvastatina, gabapentina, alfainterferona e alfapeginterferona, e 171 pacientes tratados

em 2010 cujo código de procedimento não consta na tabela de Laudo de Medicamentos (AM).

A análise foi conduzida com um total de 45.011 pacientes que, em algum momento, estiveram registrados no DataSUS, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2008 e 30 de setembro de 2021 e que estavam registrados no sistema ambulatorial com o CID G35 ou G035 (Tabela 2). Por ano, a média de entrada de novos pacientes foi de 3.215, e a média de abandonos do tratamento foi de 1.506. O cálculo do total de pacientes tratados foi expresso pelo número de pacientes tratados, adicionados dos novos e subtraídos àqueles que abandonaram o tratamento no período do estudo. É válido salientar que esse cálculo de prevalência é baseado na quantidade de pacientes que retiram o medicamento em determinado local. Assim, os pacientes ativos em 2021 compreendiam em um total de 25.424.

Dos 45.011 pacientes avaliados, 72,91% (n = 32.816) deles eram do gênero feminino. Do total de pacientes encontrados na base do DataSUS, 0,84% (n = 376) apresentava as duas classificações de gênero. Nesse caso, a informação mais recente identificada na base foi a classificação considerada. A idade dos pacientes, quando ele foi registrado no CID G35 pela primeira vez, variou de 0 a 99 anos, e os dados foram demonstrados por categorias de variação de 10 anos. As faixas etárias mais comuns foram entre 21 e 30 anos (25,79%) e entre 31 e 40 anos (28,81%). Trezentos e sessenta (0,80%) pacientes apresentavam idades inconsistentes e, portanto, foram desconsiderados das análises. A distribuição geográfica considerou o local de residência mais atual do paciente (Tabela 3).

Tabela 2. Pacientes tratados com MMCD para EM no SUS e quantidade de pacientes novos que entraram a cada ano, no período de janeiro de 2008 a setembro de 2021

Ano	Pacientes de janeiro/2008 a setembro/2021		
	Total Tratado**	Novos	Abandonos***
2008	9.211	9.211	790
2009	10.156	2.001	767
2010	11.171	1.927	793
2011	12.824	2.527	968
2012	14.228	2.481	1.164
2013	15.241	2.419	1.519
2014	15.442	2.444	1.567
2015	16.857	2.816	1.563
2016	18.321	2.955	1.820
2017	19.466	3.080	1.942
2018	20.624	3.202	2.325
2019	22.596	3.615	2.345
2020	23.908	3.261	2.024
2021*	25.424	3.072	-

* Até setembro de 2021. ** Total de pacientes registrados para o CID G35 entre 2008 e 2021 e que utilizaram algum MMCD no seu tratamento. *** Foi considerada abandono a retirada do paciente do CID G35 ou G035. As causas do abandono podem ser: perda dos dados no sistema, morte do paciente, novo diagnóstico ou síndrome de clínica isolada. % pacientes novos naquele ano em relação aos tratados.

Tabela 3. Dados populacionais e demográficos de pacientes com CID35 e que utilizaram MMCD pelo menos uma vez de janeiro/2008 a setembro/2021

Variável	Número de pacientes	%
Gênero		
Feminino	32.816	72,91
Masculino	12.195	27,10

Idade (início do tratamento com MMCD)		
0 a 10	197	0,44
11 a 20	3.209	7,13
21 a 30	11.608	25,79
31 a 40	12.969	28,81
41 a 50	9.698	21,55
51 a 60	5.254	11,67
61 a 70	1.474	3,27
71 a 80	215	0,48
81 a 90	27	0,06
Inconsistentes	360	0,80

Distribuição geográfica (região/estado)*

Sudeste	26.002	57,77
São Paulo	17.845	68,63
Minas Gerais	4.266	16,41
Rio de Janeiro	3.320	12,77
Espírito Santo	571	2,20
Sul	8.481	18,84
Rio Grande do Sul	3.460	40,80
Paraná	3.427	40,41
Santa Catarina	1.594	18,79
Nordeste	5.956	13,23
Bahia	1.727	29,00
Ceará	1.268	21,29
Pernambuco	982	16,49
Rio Grande do Norte	454	7,62
Paraíba	433	7,27
Alagoas	373	6,26
Maranhão	289	4,85
Piauí	263	4,42
Sergipe	167	2,80
Centro-Oeste	3.823	8,49
Goiás	1.758	45,98
Distrito Federal	1.187	31,05
Mato Grosso do Sul	447	11,69
Mato Grosso	431	11,27
Norte	749	1,66
Pará	243	32,44
Amazonas	201	26,84
Rondônia	129	17,22
Tocantins	87	11,62
Roraima	41	5,47
Acre	29	3,87
Amapá	19	2,54
Total**	45.011	100,00

* Análise realizada com dados de 2008 a 2021. ** Total de pacientes que utilizaram MMCD para o tratamento de EM entre janeiro/2008 e setembro/2021.

Distribuição geográfica

Considerando os dados dos últimos 12 meses (de outubro/2020 a setembro/2021) e a distribuição geográfica de residência mais atual do paciente, o Sudeste foi a região com maior número de habitantes (57,77%), seguida do Sul (18,81%) (Tabela 4). Dos pacientes identificados pela base de dados, 769 (1,71%) mudaram de estado de residência durante o período analisado. A região Sudeste também apresenta a maior

taxa de incidência da doença (2,7 pacientes/100 mil habitantes), seguida pela região Sul (2,2 pacientes/100 mil). Em relação à prevalência, a região Sul teve a maior taxa (18 pacientes/100 mil), seguida pelo Sudeste (16,7 pacientes/100 mil). Entre os estados com maior prevalência de pacientes tratados com MMCD, estão São Paulo (21,7 pacientes/100 mil), o Distrito Federal (21,2 pacientes/100 mil), Paraná (20,1 pacientes/100 mil) e Rio Grande do Sul (18,4 paciente/100 mil).

Tabela 4. Pacientes por estado e região de residência, incidência e prevalência calculada com os pacientes novos e tratados com MMCD nos últimos 12 meses (out./2020 a set./ 2021), considerando a população estimada do IBGE (estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em julho de 2021)

Região/Estado	População IBGE	Pacientes Tratados com MMCD*			
		Tratados Total	Novos	Prevalência por 100 mil	Incidência por 100 mil
Sudeste	89.632.912	14.966	2.417	16,7	2,7
São Paulo	46.649.132	10.107	1.689	21,7	3,6
Minas Gerais	21.411.923	2.783	477	13,0	2,2
Rio de Janeiro	17.463.349	1.741	195	10,0	1,1
Espírito Santo	4.108.508	335	56	8,2	1,4
Sul	30.402.587	5.483	675	18,0	2,2
Rio Grande do Sul	11.466.630	2.113	230	18,4	2,0
Paraná	11.597.484	2.335	306	20,1	2,6
Santa Catarina	7.338.473	1.035	139	14,1	1,9
Nordeste	57.667.842	3.081	453	5,3	0,8
Bahia	14.985.284	733	98	4,9	0,7
Ceará	9.240.580	626	82	6,8	0,9
Pernambuco	9.674.793	625	112	6,5	1,2
Rio Grande do Norte	4.059.905	232	31	6,5	0,9
Paraíba	3.560.903	287	31	7,1	0,8
Alagoas	3.365.351	162	28	4,8	0,8
Maranhão	7.153.262	148	22	2,1	0,3
Piauí	3.289.290	166	24	5,0	0,7
Sergipe	2.338.474	102	25	4,4	1,1
Centro-Oeste	16.707.336	2.034	291	12,2	1,7
Goiás	7.206.589	879	110	12,2	1,5
Distrito Federal	3.094.325	656	95	21,2	3,1
Mato Grosso do Sul	2.839.188	275	51	9,7	1,8
Mato Grosso	3.567.234	224	35	6,3	1,0
Norte	18.906.962	397	64	2,1	0,3
Pará	8.777.124	144	28	1,6	0,3
Amazonas	4.269.995	110	16	2,6	0,4
Rondônia	1.815.278	53	6	2,9	0,3
Tocantins	1.607.363	51	6	3,2	0,4
Roraima	652.713	16	1	2,5	0,2
Acre	906.876	14	4	1,5	0,4
Amapá	877.613	9	3	1,0	0,3
Total	213.317.639	25.961	3.900	12,2	1,8

* De outubro de 2020 a setembro de 2021. Fonte: IBGE. Diretoria de Pesquisas – DPE – Coordenação de População e Indicadores Sociais (COPIS).

Padrão de tratamento

Os MMCD utilizados para o tratamento da EM estão descritos por ano (2011 a 2021) na Tabela 5. As betainterferonas e o acetato de glatirâmer foram os medicamentos mais utilizados no primeiro tratamento para o período analisado e, segundo tratamento, no período de 2011 até 2017, com destaque para o acetato de glatirâmer, a partir de 2012. Em 2018, os MMCD mais utilizadas como segundo tratamento foram fingolimode e natalizumabe. A partir de 2019, os três

medicamentos mais utilizados, como segundo tratamento, foram fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe, permanecendo nessa ordem até 2021. A partir do terceiro tratamento, o natalizumabe foi o medicamento mais utilizado até 2017. Após esse período, o fingolimode passou a ser mais usado. Desde 2019, com o acesso ao fumarato de dimetila, os medicamentos mais prescritos foram, em ordem decrescente, fingolimode, natalizumabe e fumarato de dimetila (Tabela 5).

Tabela 5. Pacientes ativos por ano, ordem e molécula de tratamento

Tratamentos Utilizados	Pacientes Tratados										
	2011 ^A	2012	2013	2014 ^A	2015	2016	2017	2018 ^A	2019	2020	2021 ^{A*}
Primeiro Tratamento											
Betainterferona	8.572	8.925	9.083	8.755	8.772	8.524	8.348	8.243	7.666	6.291	5.639
Glatirâmer	2.373	2.507	2.610	2.553	2.646	2.851	3.116	3.323	3.205	2.921	2.917
Natalizumabe	40	95	133	226	313	453	573	680	746	883	1.235
Fingolimode					249	440	577	718	888	1.047	1.244
Teriflunomida								3	378	588	629
Fumarato de dimetila									516	1.155	1.761
Total	10.985	11.527	11.826	11.534	11.980	12.268	12.614	12.967	13.399	12.885	13.425
Segundo Tratamento											
Betainterferona	979	1.019	1.067	1.099	1.098	1.091	1.034	955	806	584	542
Glatirâmer	864	1.024	1.161	1.275	1.457	1.474	1.478	1.323	1.068	827	747
Natalizumabe	136	334	461	557	669	861	989	1.067	1.070	1.106	1.184
Fingolimode					450	785	1.065	1.504	2.074	2.327	2.543
Teriflunomida								2	364	435	382
Fumarato de dimetila									1.209	1.945	2.196
Total	1.979	2.377	2.689	2.931	3.674	4.211	4.566	4.851	6.591	7.224	7.594
Terceiro Tratamento											
Betainterferona	128	131	133	129	146	135	127	125	151	138	129
Glatirâmer	105	140	156	151	166	172	152	164	160	138	130
Natalizumabe	95	264	346	429	534	666	832	852	793	778	882
Fingolimode					316	547	726	929	1.124	1.108	1.121
Teriflunomida								2	101	131	135
Fumarato de dimetila									374	554	606
Total	328	535	635	709	1.162	1.520	1.837	2.072	2.703	2.847	3.003
Quarto Tratamento											
Betainterferona	9	15	19	20	12	10	21	23	28	20	26
Glatirâmer	2	7	11	15	15	21	22	23	24	32	34
Natalizumabe	28	65	74	87	115	139	176	187	205	228	256
Fingolimode					122	185	262	327	399	427	460
Teriflunomida									53	85	73
Fumarato de dimetila									127	189	229
Total	39	87	104	122	264	355	481	560	836	981	1.078

Tratamentos Utilizados	Pacientes Tratados										
	2011 ^A	2012	2013	2014 ^A	2015	2016	2017	2018 ^A	2019	2020	2021 ^{A*}
Quinto+ Tratamento											
Betainterferona	4	6	8	7	13	10	18	20	23	34	38
Glatirâmer	1	5	4	4	6	9	7	11	15	14	30
Natalizumabe	3	10	18	20	27	32	51	59	60	75	116
Fingolimode					22	43	69	101	132	159	192
Teriflunomida									8	22	34
Fumarato de dimetila									52	85	104
Total	5	16	25	27	55	86	131	171	249	333	436

* Até setembro 2021. ^APCDT 09/2010: betainterferona ou glatirâmer (1L e 2L) □ natalizumabe (3L) | PCDT 12/2014: *idem* anterior □ fingolimode (4L) | PCDT 03/2018: betainterferona ou glatirâmer ou teriflunomida (1L) □ qualquer anterior ou fumarato de dimetila ou fingolimode (2L) □ qualquer anterior ainda não utilizado (3L) □ natalizumabe (4L) | PCDT 02/2021: betainterferona ou glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila (1L) □ qualquer anterior ainda não utilizado ou fingolimode (2L) □ natalizumabe (3L, pode ser 1L em caso de pacientes com alta atividade).

A descrição do padrão de tratamento por ordem é feita na Tabela 5 e na Figura 1. Na Figura 1, foi demonstrada a descrição do padrão de tratamento de pacientes que iniciaram o tratamento com betainterferona e que se encontram atualmente em tratamento. Para manter a relevância da linha posterior, esta análise foi feita apenas em ordens de tratamento com mais 200 pacientes por medicação. No organograma é possível identificar até o quarto tratamento para todos os MMCD utilizados após as betainterferonas, exceto por teriflunomida, que apresentou um baixo número de pacientes em uso dessa medicação.

Discussão

Neste estudo, descrevemos as características clínicas e demográficas dos pacientes com EM, assim como os padrões de tratamentos realizados no sistema público de saúde durante o período de janeiro de 2008 a setembro de 2021. As características gerais da população, como gênero e idade, analisadas neste estudo são comparáveis às das populações de EM encontradas na literatura internacional. Identificamos a predominância de pacientes do gênero feminino e com idade entre 31 e 60 anos (61,23%) diagnosticados com CID G35 no primeiro registro; entre esses, 51,33% apresentavam idade entre 31 e 50 anos (Bentzen *et al.*, 2010; Ziemssen *et al.*, 2016). A faixa etária predominante dessa população é caracterizada como indivíduos funcionais e economicamente ativos. O diagnóstico e o início do seu tratamento, quando tardios, apresentam impacto negativo na qualidade e expectativa de vida. Pacientes com EM que receberam tratamento precoce tiveram taxas de recidiva e progressão da doença reduzidas, resultando em melhor eficácia do tratamento e desfechos dos pacientes (Thompson *et al.*, 2018; Ziemssen *et al.*, 2016; Coles *et al.*, 2006; Kennedy, 2013; Peterka & Potužník, 2021).

Em relação à distribuição geográfica dos pacientes com EM tratados no Brasil com MMCD, foram encontradas diferenças significativas na quantidade absoluta de pacientes

entre as regiões do Brasil, sendo a região Norte a menos representativa e a região Sudeste a mais representativa, o que está de acordo com a literatura nacional (Buijs *et al.*, 2018). Nossos resultados evidenciaram o baixo número de pacientes diagnosticados nas regiões Norte e Nordeste. Tal achado pode estar alinhado com a hipótese do gradiente da latitude, que postula que a EM está associada às bandas geoepidemiológicas onde a incidência de EM varia conforme a latitude. A proximidade dos polos está associada a uma maior incidência de EM nessas faixas, sendo mais frequente entre as populações localizadas nas zonas temperadas e frias (Simpson *et al.*, 2011; Taylor *et al.*, 2010).

Além desse fator, este resultado pode estar relacionado à dificuldade de acesso a neurologistas especializados em EM ou a hospitais terciários responsáveis pelo tratamento e acompanhamento desses pacientes em regiões específicas do Brasil. Corroborando essa evidência, Scheffer *et al.* demonstraram que na região Norte existe uma proporção menor do que 1,46 neurologista para cada 100 mil habitantes, podendo chegar a menos de 0,94 médico por 100 mil habitantes em alguns estudos (Scheffer *et al.*, 2018). Na região Sudeste, por outro lado, existe em média uma proporção de 4,2 neurologistas por 100 mil habitantes, e o estado de São Paulo concentra entre 3,4 e 7,0 neurologistas por 100 mil habitantes. Outro ponto a ser ressaltado é a grande presença médica em regiões como Brasília, que apresenta grande prevalência de pacientes com EM e tratados com MMCD (Scheffer *et al.*, 2018).

Quando analisadas a prevalência e a incidência da EM, considerando a taxa de prevalência da doença no mundo segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que é de 30 casos por 100 mil habitantes, revela-se que a prevalência da EM no Brasil é inferior à prevalência global (Browne *et al.*, 2014). No entanto, os valores encontrados são superiores às estimativas brasileiras de 2015, feita por Pereira *et al.*, que foram de 8,7 casos por 100 mil habitantes. Esses mesmos

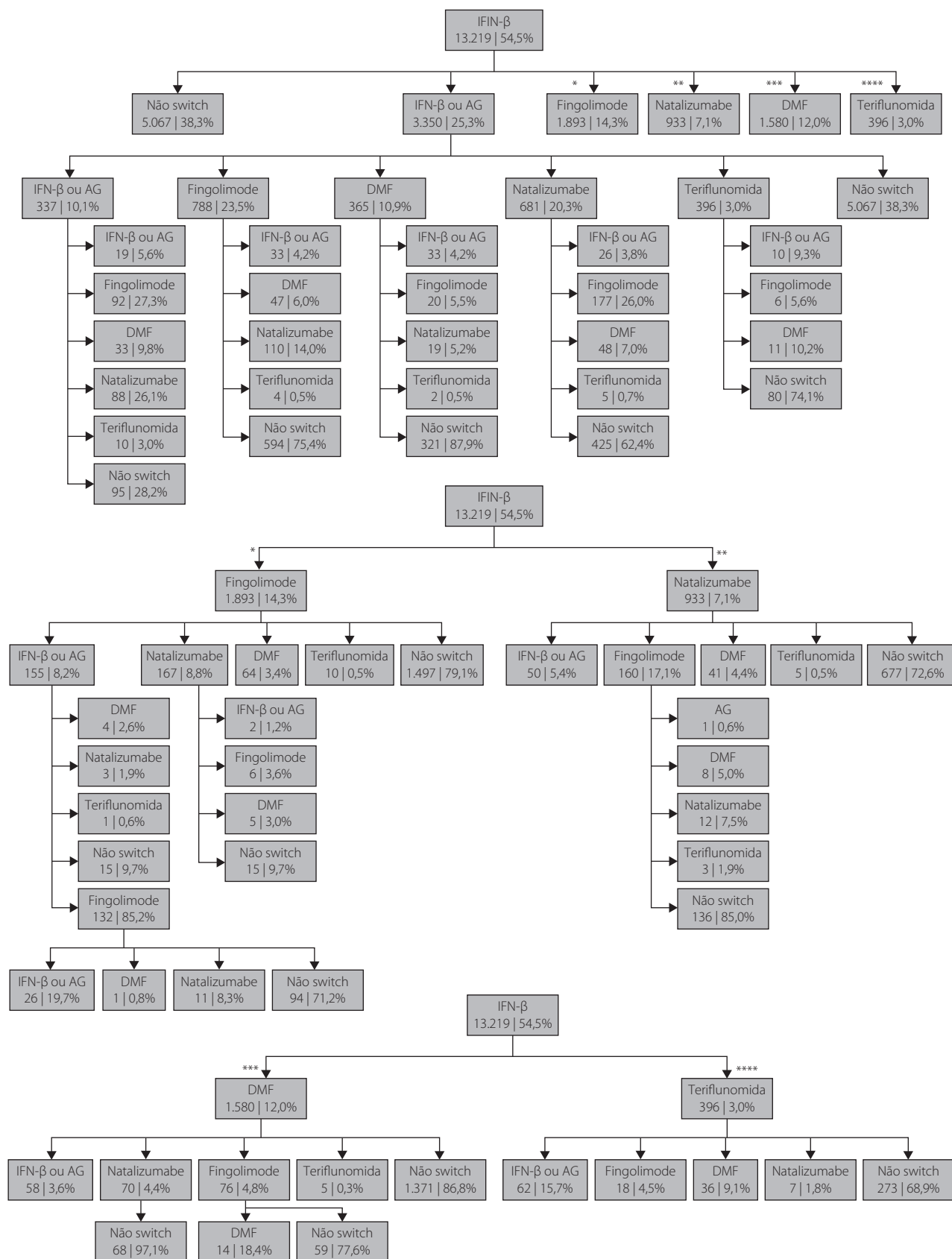


Figura 1. Fluxo do padrão de tratamento dos pacientes com EM em uso de MMCD.

autores, em sua revisão sistemática sobre a prevalência da EM no Brasil, observaram um aumento na prevalência da doença no decorrer dos anos e consideraram que os principais contribuintes do aumento dessa taxa ao longo dos anos são os avanços no diagnóstico e tratamento da EM, assim como o desenvolvimento de outros centros de referência em EM em hospitais públicos (da Gama *et al.*, 2015). Nesse cenário, é importante considerar as implicações do aumento do número de pacientes com EM para os sistemas de saúde. Deve-se avaliar, sobretudo, os custos adicionais ao sistema caso o diagnóstico seja tardio ou o tratamento seja inadequado (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2016).

Em uma análise mais detalhada por regiões e estados, foi observada maior prevalência e incidência nas regiões Sul e Sudeste, quando comparadas aos outros estados e regiões do Brasil. Os estados de São Paulo (21,7 pacientes/100 mil), Paraná (20,1 pacientes/100 mil) e Rio Grande do Sul (18,4 pacientes/100 mil) foram os que apresentaram maior taxa de prevalência. Por outro lado, a prevalência e a incidência nas regiões Nordeste e Norte foram as mais baixas desta análise, corroborando a evidência mencionada anteriormente sobre as diferenças latitudinais, acesso a profissionais especializados e hospitais terciários.

É importante salientar também que essas diferenças podem estar relacionadas às características ambientais e genéticas. Os estados da região Sul (Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina) e alguns da região Sudeste foram colonizados por imigrantes em sua maioria europeus e possuem um clima mais frio, características que, somadas, podem ser a causa da alta incidência de EM nessa região. A região Centro-Oeste teve uma prevalência e uma incidência intermediária, com destaque para o Distrito Federal (DF), onde se identificou a prevalência mais alta do Brasil. É importante ressaltar que o DF recebe pessoas de todo o país, na sua maioria caucasianos de maior renda, o que pode enviesar os valores encontrados e não representar o que ocorre nos demais estados da região. Além disso, ela pode estar recebendo pacientes de outros estados próximos, e nem todos os pacientes, necessariamente, residem no DF.

Em relação à escolha dos MMCD, essa pode ser influenciada por três principais fatores: 1) clínicos, 2) intrínsecos aos pacientes e 3) decisão compartilhada entre o médico e o paciente. Consideram-se como fatores clínicos a gravidade, o prognóstico, a progressão e a atividade da doença, quais terapias já foram utilizadas, entre outros. Quanto aos fatores intrínsecos ao paciente, estão a idade, comorbidades preexistentes e perfil de segurança e tolerabilidade do fármaco a ser utilizado. Como decisão compartilhada entre o médico e o paciente, a preferência do paciente deve ser considerada, assim como a comodidade, o custo e a disponibilidade do tratamento no sistema de saúde (Marques *et al.*, 2018). Considerando a disponibilidade de MMCD no sistema público de saúde e com

base no PCDT para o tratamento da EM, observou-se que as betainterferonas foram os medicamentos mais utilizados durante todo o período analisado, seguidas do acetato de glatirâmer e natalizumabe. Analisando apenas o período pós-2019, no qual se incluiu o fumarato de dimetila, o fingolimode e a teriflunomida, observa-se a mesma distribuição relativa para betainterferonas e glatirâmer, que foram seguidos por fumarato de dimetila, natalizumabe e fingolimode.

Atualmente, de acordo com o PCDT brasileiro, as opções de MMCD no SUS são distribuídas em quatro ordens diferentes de tratamento (exceto para pacientes diagnosticados com EM em alta atividade da doença): (i) primeiro tratamento: betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila; (ii) segundo tratamento: fingolimode ou outro medicamento de primeira linha; (iii) terceiro tratamento: natalizumabe; (iv) quarto tratamento: alemtuzumabe (não considerado para esta análise, visto que não constava no PCDT vigente no momento da análise em 2021) (Ministério da Saúde, 2021). A troca é permitida quando o paciente apresenta intolerância, reações adversas, falha terapêutica ou falta de adesão. As taxas de descontinuação do primeiro MMCD entre pacientes com EM são geralmente altas nos primeiros anos de tratamento, variando de 39% a 65,7% (Visaria *et al.*, 2018; Reynolds *et al.*, 2010; Cassiano *et al.*, 2020). Considerando o segundo tratamento, nossos resultados demonstraram, entre 2019 e 2021, que o medicamento mais utilizado foi o fingolimode, seguido pelo fumarato de dimetila e pelo natalizumabe. Esses achados correspondem aos observados em estudos anteriores com dados retrospectivos no Brasil (Cassiano *et al.*, 2020), Estados Unidos (Halpern *et al.*, 2011) e Canadá (Evans *et al.*, 2013). Vale ressaltar que foi considerada uma nova ordem de tratamento apenas quando houve a troca por um MMCD com diferente mecanismo de ação em relação ao tratamento anterior.

Considerando os últimos 12 meses, a análise após o terceiro tratamento (tardios) revelou que cerca de 1/5 dos pacientes é tratado com, pelo menos, o terceiro MMCD. Nessa análise, foi possível observar pacientes até o sétimo tratamento. A utilização de MMCD até o quarto tratamento está de acordo tanto com o PCDT atual quanto com o Consenso Brasileiro para o tratamento da EM.¹ Contudo, a alta porcentagem de pacientes em tratamentos tardios difere de resultados apresentados em outros estudos. Kern e Cepeda, por exemplo, demonstraram que entre pacientes recém-diagnosticados com EM e que receberam o primeiro tratamento com MMCD, apenas 28,2% estavam no segundo tratamento, 5,8%, no terceiro e 0,9%, no quarto tratamento (Kern & Cepeda, 2020). Isso possivelmente decorre do fato de que, por muitos anos, o PCDT incluía apenas possibilidades de uso de três betainterferonas e de glatirâmer.

O padrão de utilização de cada MMCD analisado neste estudo mostra que o uso em todas as ordens de tratamento

foi variável e muitas vezes não seguia as recomendações dos PCDTs vigentes. Vale ressaltar que o DataSUS deu início à organização de dados em 2008. Portanto, é possível que o paciente esteja em uma ordem posterior de tratamento no momento do registro do uso de MMCD no sistema, levando à falsa impressão de que o tratamento não está em conformidade com o PCDT.

É consenso que se deve considerar a mudança para diferentes MMCD em caso de falha terapêutica, ausência de respostas satisfatórias, intolerância ou preocupações de segurança com várias betainterferonas ou glatirâmer (Marques *et al.*, 2018; Montalban *et al.*, 2018). Contudo, a presença de outros MMCD como primeiro tratamento e a necessidade de utilização de até sete possibilidades de tratamento para uma resposta adequada ao tratamento, com a repetição de vários MMCD durante o curso do tratamento, revelam a constante necessidade de revisão dos parâmetros de diagnóstico da EM, assim como da reativação da doença (Ziemssen *et al.*, 2016; Peterka & Potužník, 2021; Kern & Cepeda, 2020). Não obstante, a utilização de novas terapias que possam aumentar a eficácia e/ou a segurança do tratamento e, se possível, sem representar incremento de alto custo é de extrema importância para melhorar a qualidade de vida do paciente (Piehl, 2021; Tremlett & Marrie, 2021; Bross *et al.*, 2020).

Convém ressaltar que este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, os dados são baseados exclusivamente no DataSUS, podendo gerar alguns vieses de aquisição. Apesar de o DataSUS representar a maioria dos pacientes em tratamento para EM, deve-se considerar que neste estudo não utilizamos nenhum dado do Sistema de Saúde Suplementar ou de pacientes que não utilizam MMCD. A escolha dos MMCD no SUS é baseada no que é preconizado pelo PCDT e, portanto, consideramos as mudanças no PCDT durante os anos das análises, bem como o aumento na oferta de MMCD. Padrões migratórios de pacientes (mudança de estado de tratamento) podem influenciar na análise demográfica, reduzindo a prevalência da doença no estado de origem e aumentando-a no estado onde se realiza o tratamento. Por último, é comum alguns pacientes usarem endereços de terceiros para retirar a medicação fora do local onde moram, portanto esse fator pode influenciar os valores demonstrados no estudo.

Apesar das limitações deste estudo, estabelecer uma análise epidemiológica dos pacientes que usam MMCD para o tratamento da EM no Brasil, além do padrão de tratamento, é essencial para a promoção do tratamento da EM de forma adequada, bem como para a implementação de políticas públicas locais, regionais e nacionais.

Referências bibliográficas

Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742-68.

- Bentzen J, Meulengracht Flachs E, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Mult Scler J*. 2010;16(5):520-5.
- Bross M, Hackett M, Bernitsas E. Approved and emerging disease modifying therapies on neurodegeneration in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4312.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with wide-spread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
- Buijs S, Krol M, de Voer G. Healthcare utilization and costs of multiple sclerosis patients in the Netherlands: a healthcare claims database study. *J Comp Eff Res*. 2018;7(5):453-62.
- Cassiano DP, dos Santos AHR, de Christo Esteves D, Araújo GN, Cavalcanti IC, Rossi M, et al. Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no Brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019. *Braz J Health Rev*. 2020;3(6):19850-61.
- Cavenaghi VB, Dobrianskyj FM, Olival GS do, Carneiro RPCD, Tilbery CP. Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135:222-5.
- Cerqueira JJ, Compston DAS, Gerales R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):844-50.
- Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. 2006;253(1):98-108.
- da Gama ABCN, Lacativa MCS, da Costa Pereira FFC, Alvarenga RMP. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572-9.
- Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):195-210.
- Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clin Ther*. 2012;34(2):341-50.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269-85.
- 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;68(1):25-38.
- Halpern R, Agarwal S, Dembek C, Borton L, Lopez-Bresnahan M. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:73.
- Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. Multiple sclerosis-etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71:551-63.
- Kennedy P. Impact of delayed diagnosis and treatment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2013;45(6):53-13.
- Kern DM, Cepeda MS. Treatment patterns and comorbid burden of patients newly diagnosed with multiple sclerosis in the United States. *BMC Neurol*. 2020;20(1):1-8.
- Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
- Marques VD, Passos GRD, 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;76:539-54.

- Ministério da Saúde. Esclerose Múltipla. Published 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220203_Relatorio_680_PCDT_EMRR_final.pdf. Accessed on: June 13, 2022.
- Ministério da Saúde – Brasil. Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010. Published 2010. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0493_23_09_2010.html. Accessed on: June 3, 2021.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(2):96-120.
- Owens B. Multiple sclerosis. *Nature*. 2016;540(7631):S1.
- Peterka M, Potužník P. Časná diagnostika a léčba roztroušené sklerózy. *Neurol Pro Praxi*. 2021;22(2):128-31.
- Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2021;289(6):771-91.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
- Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):663-74.
- 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(2A):184-7.
- Scheffer M, et al. Demografia médica no Brasil 2018. Published online 2018.
- Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132-41.
- Taylor B V, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IA, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler J*. 2010;16(4):398-405.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
- Tremlett H, Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler J*. 2021;27(1):6-12.
- Visaria J, Thomas N, Gu T, Singer J, Tan H. Understanding the patient's journey in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in clinical practice. *Clin Ther*. 2018;40(6):926-39.
- Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-65.