



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MAFALDA PROENÇA DA CUNHA CARVALHO PORTUGAL

Comparar a adesão terapêutica entre fármacos injetáveis e orais em doentes com Esclerose Múltipla em Portugal: estudo retrospectivo

ARTIGO CIENTÍFICO
ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:
DOUTORA LÍVIA MARIA ABREU FREIRE DIOGO DE SOUSA
DOUTORA INÊS MARTINS MALVA CORREIA

MARÇO/2017

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Comparar a adesão terapêutica entre fármacos injetáveis e orais
em doentes com Esclerose Múltipla em Portugal: estudo
retrospetivo**

Mafalda Proença da Cunha Carvalho Portugal ^{a,*}

Inês Martins Malva Correia ^b

Lívia Maria Abreu Freire Diogo de Sousa ^b

^a *Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal*

^b *Departamento de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof.Mota
Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal*

*Endereço de e-mail: mafaldapportugal@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	5
ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO.....	21
CONCLUSÃO.....	26
AGRADECIMENTOS.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMO

O tratamento da Esclerose Múltipla Forma Surto Remissão (EMSR) é um desafio, não só pela pluralidade de fármacos modificadores de doença (DMTs) disponíveis em formulações orais e injetáveis, mas também pela necessidade do cumprimento do regime terapêutico dado o cariz crónico da doença. Os DMTs injetáveis, mais antigos, estão associados a um melhor perfil de segurança a curto e longo prazo, com benefício demonstrado na estabilidade da doença e custo mais favorável. Têm, contudo, a desvantagem inerente às formulações injetáveis com dor e reações cutâneas no local da injeção, bem como outros efeitos sistémicos indesejáveis como a síndrome pseudo-gripal no caso dos interferões beta. Os novos fármacos orais de primeira linha têm a comodidade da via de administração, mas estão associados a efeitos secundários tais como alterações gastrointestinais e hematológicas com repercussões sistémicas. O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a adesão terapêutica entre formulações injetáveis e orais em doentes com EMSR, identificando preditores de insuficiente adesão ao tratamento.

Métodos: Estudo observacional, que incluiu doentes com EMSR, com idade superior a 18 anos, seguidos na consulta de Doenças Desmielinizantes, sob tratamento de primeira linha injetável ou oral, que adquirem a sua medicação nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Após o consentimento informado, foram aplicados questionários e recolhidos dados provenientes do processo clínico e dos registos informáticos relativos aos dados demográficos, clínicos e medicação na Farmácia Hospitalar. O estudo foi previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética do CHUC.

Resultados: Foram incluídos 60 doentes, dos quais 56.67% (n=34) estavam sob formulações injetáveis de primeira linha. A adesão global avaliada por questionário face ao cumprimento do regime terapêutico nas 4 semanas que antecederam o preenchimento do questionário foi de

85.5% (n=51), sendo que se registaram valores superiores de forma não significativa no grupo dos orais face ao dos injetáveis, de 88.46% e 82.35%, respetivamente. Bons níveis de adesão terapêutica (valores de ratio de posse de medicamento (MPR) $\geq 80\%$) foram registados em 93.33% (n=56) dos participantes, sem diferenças significativas entre grupos. Foram registados efeitos adversos associados diretamente com a administração do tratamento prescrito em cerca de 61.65% dos casos, sem diferenças significativas entre os dois grupos (67.65% no grupo de DMT injetável vs. 53.85% no grupo DMT oral, $p=0.276$).

Conclusão: Globalmente, a adesão aos fármacos modificadores de primeira linha, tanto nas formulações injetáveis como orais, nos doentes seguidos em consulta no CHUC, é muito boa, reforçando o acompanhamento dos doentes com EMSR e a sua educação sobre a história natural da doença, a existência de expectativas realistas relativamente ao tratamento, informação e gestão dos efeitos adversos associados à terapêutica.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla Forma Surto Remissão, Tratamento, Fármacos modificadores da doença, Adesão, Estudo observacional e retrospectivo.

ABSTRACT

The long-term therapy of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) can be challenging, not only due to the several disease-modifying therapies (DMTs) available but also because of the chronic nature of the disease. Self-injectable DMTs have historically been the most commonly used DMT and are associated with better safety and clinical stability profile at short and long term therapy and economic outcomes. Nevertheless, common barriers to adherence with injectable DMTs include adverse events like injection-site reactions and other systemic effects such as flu-like symptoms with Interferon beta. In recent years, newer oral DMTs have been approved for the treatment of MS and they will generate much interest because of the convenience of such administration, but common gastrointestinal and haematological adverse events with systemic repercussions are associated. The aim of this article was to compare adherence to DMTs in patients with MS treatment with an injectable versus an oral DMT and to identify which factors most influenced nonadherent behaviour.

Methods: This observational database study included patients with RRMS if they were at least 18 years of age at the time of enrolment, on monotherapy with their current injectable or oral DMT, followed in Demyelinating Diseases' appointments and who take their DMTs from the pharmacy of our hospital - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). After the local hospital ethics committee granted approval to conduct this observational study, patients received paper questionnaires regarding adherence to DMTs and data on MS patients' demographics, clinical characteristics, disability measures and pharmacy claims data were collected.

Results: The analysis included 60 patients, of whom 56.67% (n=34) were treated with first line injectable DMTs. The global adherence was measured by questionnaires based on the therapeutic regime of the previous four weeks was of 85.5% (n=51), but higher results were

reported without significant differences for oral DMT compared to injectable DMT, of 88.46% and 82.35%, respectively. Good levels of therapeutic adherence (values of medication possession ratio (MPR) $\geq 80\%$) were observed in 93.33% (n=56) of the patients and did not differ significantly between groups of DMTs. Adverse events were reported in 61.65% of the patients, without significant between-treatment differences (67.65% with injectable DMTs vs. 53.85% with oral DMTs, $p=0.276$).

Conclusions: Globally, this study has shown optimal adherence to injectable disease-modifying first-line therapies and so in oral routes of administration in patients followed in appointments in CHUC, supporting the need of the close monitoring of the patients with EM, their education about the natural history of the disease and the evidence of realistic expectations upon the current treatment, information and management of the associated adverse events.

Key-words: Relapsing-remitting Multiple Sclerosis, Treatment, disease-modifying therapies, adherence, Observational and retrospective study.

ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DMT – Fármacos modificadores de doença

EDSS – Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Krutzke

EM – Esclerose Múltipla

EMSR – Esclerose Múltipla forma surto remissão

GAP – *Global Adherence Project*

IFN – Interferão

MPR – Ratio de posse de medicamento

NEDA – *No Evidence of Disease Activity*

OMS – Organização Mundial de Saúde

RM – Ressonância Magnética

RM-ce – Ressonância Magnética crânio-encefálica

SNC – Sistema Nervoso Central

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica e progressiva do sistema nervoso central (SNC), mais frequente em mulheres, com início habitual entre os 20 e aos 40 anos. (1) Afeta aproximadamente 5.000 pessoas em Portugal, com uma prevalência em Portugal calculada em 46.3 por 100.000 habitantes. (2) Embora a sua etiologia permaneça desconhecida, está demonstrada a existência de um processo autoimune dirigido contra componentes da mielina ou dos oligodendrócitos, do qual resulta desmielinização e perda axonal. É a patologia desmielinizante primária mais frequente do SNC e a causa mais comum de incapacidade por doença neurológica não traumática do adulto jovem. (3) Existem vários subtipos de EM, sendo o mais frequente a forma surto remissão (EMSR), correspondendo a aproximadamente 85% dos diagnósticos de EM. (4) Este subtipo caracteriza-se por ataques bem definidos no tempo, conhecidos por surtos, de agravamento da função neurológica com períodos parciais a completos de recuperação entre os ataques. (5) Clinicamente, a EM apresenta um curso progressivo e imprevisível, sem cura, pelo que o impacto socioeconómico desta doença é substancial, principalmente porque os doentes com EM são jovens, resultando numa diminuição significativa da sua produtividade e da qualidade de vida em comparação com outras doenças. (6)

Foram desenvolvidos vários fármacos modificadores de doença (DMTs) de forma a reduzir o número de surtos, retardar a progressão da doença e alterar a sua história natural. Os DMTs injetáveis aprovados incluem o interferão β -1a intramuscular (i.m.) (IFN β -1a, Avonex[®]) uma vez por semana, interferão β -1a subcutâneo (s.c.) (IFN β -1a, Rebif[®]) três vezes por semana, interferão β -1b s.c. (IFN β -1b, Betaferon[®], Extavia[®]) em dias alternados e acetato de glatirâmico s.c. (Copaxone[®]) uma vez por dia. (7)

O benefício clínico e segurança destes DMTs foram comprovados em ensaios clínico e em estudos da vida real, com diminuição da taxa anualizada de surtos, modesta diminuição da progressão de incapacidade, com base no score da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Krutzke (EDSS), e estabilização da carga lesional em ressonância magnética crânio-encefálica (RM-ce), com excelente perfil de segurança. (8–11) Os surtos e agravamento da progressão da incapacidade medida pela EDSS são considerados bons indicadores da atividade clínica da doença, mas o seu uso como medidas isoladas é insuficiente. (8) A RM tem um importante valor na monitorização da resposta à terapêutica, uma vez que permite identificar atividade subclínica da doença. (11) Atualmente, o objetivo no tratamento da EMSR é a não evidência de atividade da doença, “*No Evidence of Disease Activity – NEDA*”, que contempla 4 dimensões: ausência de surtos, ausência de progressão de incapacidade, ausência de alterações de novo em RM e, mais recentemente, ausência de progressão de atrofia cerebral. (12)

No entanto, dada a natureza crónica da EM, a manutenção de um tratamento de longa duração pode ser desafiante. (13) A adesão à terapêutica é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o comportamento do doente de acordo com as recomendações do profissional de saúde, sendo crucial para que o doente obtenha o máximo de benefício com a terapêutica prescrita. (14) Calcula-se que os doentes com EM apresentem níveis de adesão entre os 41% e 88% (15) e que entre 10% a 20% dos doentes interrompam a terapêutica nos primeiros seis meses. (16) De entre os fatores que limitam a adesão aos DMTs destacam-se o esquecimento da administração da injeção, a perceção pelo doente da falta de eficácia com o tratamento e a ocorrência de efeitos adversos associados ao tratamento. (17) Sabe-se que os níveis de não-adesão correlacionam-se com doença mais ativa, associando-se ao aumento dos riscos dos surtos de EM e a maior número de hospitalizações, com deterioração do quadro clínico subjacente à doença e com aumento da carga lesional em RM-ce. (18)

Recentemente e disponíveis no CHUC desde setembro de 2015, dois novos DMTs orais foram aprovados como primeira linha para o tratamento da EM a Teriflunamida (Aubagio®) e o Fumarato de Dimetilo (Tecfidera®), ambos administrados diariamente, o primeiro sob a forma de um comprimido e o segundo sob a forma de uma cápsula duas vezes por dia. Ainda são conhecidos poucos dados relativamente à sua adesão, mas a comodidade da administração oral para uma doença crónica associada à saturação de injetáveis por parte dos doentes parecem favorecer o uso preferencial destes fármacos num futuro próximo. Neste contexto, o nosso trabalho tem como objetivo comparar a adesão terapêutica entre formulações injetáveis e orais em doentes com EMSR que adquirem a sua medicação nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), tentando identificar fatores de má adesão ao tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional com informação recolhida referente ao comportamento retrospectivo dos doentes, decorrido entre julho de 2016 e dezembro de 2016, que envolveu doentes com diagnóstico de EMSR, de acordo com os critérios de McDonald de 2010, (19) seguidos regularmente em consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUC, sob tratamento de primeira linha injetável e oral com pelo menos três meses de duração.

Após consentimento informado, foram aplicados questionários aos doentes e recolhidos dados provenientes dos registos informáticos relativos à cedência da medicação na Farmácia Hospitalar entre 1 de janeiro de 2016 e 30 de novembro de 2016. O questionário utilizado contemplou questões referentes ao tratamento em curso durante as últimas quatro semanas, avaliando o cumprimento do tratamento instituído, razões que justificaram a descontinuação do regime terapêutico, efeitos secundários, grau de satisfação, bem como perceção de benefício terapêutico. Os resultados foram comparados entre os dois grupos. O estudo foi previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética do CHUC.

População

Foram incluídos doentes com diagnóstico de EMSR, idade ≥ 18 anos, seguidos na consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUC, sob tratamento de primeira linha injetável (IFN β -1a i.m., IFN β -1a 22 μ g s.c., IFN β -1a 44 μ g s.c., IFN β -1b s.c. ou acetato de glatirâmero s.c.) ou oral (teriflunomida ou fumarato de dimetilo), adquirido na Farmácia Hospitalar dos CHUC.

Foram excluídos os doentes sem capacidade de compreensão do estudo.

Foram considerados dois grupos: doentes sob tratamento de primeira linha injetável (DMT injetável) ou oral (DMT oral).

Informação clínica e demográfica

As informações demográficas e clínicas foram obtidas através da consulta do processo clínico do doente e base eletrónica iMED. Os dados recolhidos incluíram: idade, género, idade de diagnóstico da doença, tratamento modificador da doença prévio e em curso. Relativamente à terapêutica atual foi avaliado perfil de efeitos secundários, taxa anualizada de surtos, evolução de carga lesional entre as duas RM crânio-encefálica mais recentes disponíveis, EDSS à data da avaliação clínica prévia ao preenchimento do questionário e nos seis meses que o antecederam.

A taxa anualizada de surtos foi definida como o número de surtos confirmados estimados para um intervalo de 12 meses. A progressão da incapacidade através da escala de EDSS foi considerada se aumento de pelo menos um ponto no EDSS confirmada aos três meses e mantida até aos 24 meses, enquanto que uma melhoria no grau de incapacidade corresponde a uma diminuição de pelo menos um ponto no EDSS no período de tempo de seis meses. (20) As RM-ce estudadas foram realizadas com uma duração média entre ambas de 30.29 meses e, em média, 17.07 meses previamente à realização do questionário, tendo sido consideradas estáveis na ausência de novas lesões em T2, ou aumento de dimensões de outras pré-existentes, e de novas lesões “ativas” em exames repetidos, com acentuação do sinal em T1 após gadolínio. (21)

Quantificação da adesão

A quantificação da adesão foi realizada de duas formas, recorrendo aos questionários efetuados pelos doentes e pelo registo de levantamento dos fármacos na Farmácia Hospitalar. Com base nas respostas do questionário, foi considerada falha na adesão à terapêutica sempre que o doente respondeu que ocorreu falha de pelo menos uma toma de medicamento durante o período de 4 semanas que antecedeu o questionário.

Através do registo de levantamento dos fármacos na Farmácia Hospitalar foi possível calcular o ratio de posse de medicamento (*Medication Possession Ratio* – MPR). (22) O MPR permite estimar o valor da adesão, em percentagem, sendo calculado como o número de formulações levantadas na farmácia hospitalar pelo doente sobre o número de administrações esperado durante os seis meses que precederam o preenchimento do questionário. Em doentes com duração de tratamento inferior a seis meses foi considerado esse intervalo. Caso estivessem disponíveis registos posteriores à realização do questionário, foram considerados os meses antes do questionário e também os meses após o seu preenchimento até perfazer o total de seis meses. Com base em estudos anteriores, um valor de MPR $\geq 80\%$ foi considerado como bom indicador de adesão e $< 80\%$ como indicador de má adesão. (23–26)

Análise estatística

De forma a averiguar se as variáveis quantitativas provinham de uma população com distribuição normal, as mesmas foram avaliadas recorrendo a testes *Shapiro-Wilk*. Variáveis que não seguiam distribuição normal foram representadas pela sua mediana, amplitude interquartil (IQR), mínimo (min) e máximo (max). Variáveis numéricas com distribuição normal foram representadas pela sua média, desvio padrão (SD), mínimo e máximo. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Apenas as variáveis duração de doença e tempo de tratamento apresentaram uma distribuição normal, pelo que na comparação destas variáveis foi utilizado teste *T-student* independente). Para as restantes comparações foram utilizados testes não-paramétricos, nomeadamente teste *Mann-Whitney U* entre 2 grupos independentes e variáveis quantitativas, *Qui-quadrado* entre variáveis nominais independentes e *McNemar* entre variáveis nominais emparelhadas. Foi considerado como estatisticamente significativo $p < 0.05$. A análise foi efetuada com recurso ao software *IBM SPSS Statistics 22*.

RESULTADOS

Num total de 842 doentes com diagnóstico de EMSR seguidos na consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUC, foram incluídos 60 doentes. As características demográficas e clínicas estão expressas na Tabela 1. A maioria dos doentes era do sexo feminino (70.0%), com mediana de idade de 49 anos (24.0-70.0±10.76) e de idade de diagnóstico de 37 anos (16.0-64.0±11.25). Em média, estavam sob tratamento com DMT há 39.35 meses (3.0-182.0, 56.25), com uma taxa anualizada de surtos mediana de 0.0 (0.0-0.84, 0.0). No global, os doentes apresentavam uma mediana de EDSS de 1.5, variando os valores entre 0.0 e 7.5.

O grupo de DMT injetável correspondeu a 56.67% dos casos (n=34), seguindo a seguinte distribuição de tratamentos: IFN β -1a i.m, 38.23% (n=13); IFN β -1b s.c., 20.59% (n=7); acetato de glatirâmero s.c., 17.65% (n=6); IFN β -1a 22 μ g, 5.88% (n=2); IFN β -1a μ 44 μ g, 17.65% (n=6). O grupo DMT oral correspondeu aos restantes 43.33% dos casos (n=26), com a seguinte distribuição: teriflunomida, 76.92% (n=20); fumarato de dimetilo, 23.08% (n=6). Verificou-se tratamento prévio com outro DMT em 55.0% (n=33) dos doentes selecionados. Destes, o tempo médio de descontinuação da terapêutica instituída foi de 46.79 meses (2-168, 54).

Características dos participantes

O grupo DMT injetável foi comparado com o grupo DMT oral quanto à idade, duração da doença e do tratamento, taxa anualizada de surtos e EDSS atual (Tabela 1). Não se verificaram diferenças significativas quanto à idade à data do estudo (média de 44.53 vs. 50.0 anos, p=0.05), género (sexo feminino em 70.59% vs. 69.23%, p=0.91), idade de diagnóstico (média de 34.94 vs. 39.15 anos, p=0.15), ou duração de doença (mediana de 8.0 vs. 9.0 anos, p=0.40). O grupo DMT injetável apresentou um tempo de tratamento significativamente

superior (mediana de 51.0 vs. 9.50 meses, $p<0.001$), taxa anualizada de surtos superior (mediana 0.0 com IQR 0.29 no grupo DMT injetável vs. DMT oral com mediana e IQR de 0.0), mas EDSS inferior (1.5 AIQ 0.5 vs. 2.0 IQR 2.5, $p=0.067$).

A utilização prévia de outro DMT foi significativamente superior no grupo de DMT oral (37.84% vs. 82.76, $p<0.001$).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos doentes em estudo.				
	População Total (n=60)	DMT Injetável (n=34)	DMT Oral (n=26)	P
Idade, anos (min-max, SD)	46.90 (24-70 ±10.76)	44.53 (24-6, ±10.05)	50.0 (25-70, ±11.07)	$p=0.05$ (CI - 10.95-0.0)
Sexo feminino, n (%)	42.0 (70.0)	24.0 (70.59)	18.0 (69.23)	$p=0.91$
Idade de diagnóstico de EMSR, anos (min-max, SD)	36.77 (16-64, ±11.25)	34.94 (18-54, ±9.60)	39.15 (16-64, ±12.91)	$p=0.15$ (CI - 10.03-1.60)
Duração da doença, anos (min-max, IQR)	8.50 (0.25-27.0, 10.0)	8.0 (0.25-27.0, 9.0)	9.0 (0.25-26.0, 12.25)	$p=0.40$
Duração do tratamento, meses (min-max, IQR)	17.50 (3-182, 56.25)	51 (3-182, 60.25)	9.50 (3-57, 7.25)	$p<0.001$
Taxa anualizada de surtos (min-max, IQR)	0.0 (0.0-0.84, 0.0)	0.0 (0-0.84, 0.29)	0.0 (0.0-0.0)	$p=0.001$
EDSS (min-max, IQR)	1.5 (0.0-7.5, 1.8)	1.5 (0.0-6.0, 0.5)	2.0 (1.0-7.5, 2.5)	$p=0.067$
Utilização prévia de outro DMT, n (%)	33 (55.0)	14 (37.84)	24 (82.76)	$p<0.001$

Legenda: DMT – fármaco modificador de doença; p – valor p; CI – intervalo de confiança a 95%; EMSR – Esclerose Múltipla Forma Surto Remissão; min – mínimo; max – máximo; SD – desvio padrão; IQR – intervalo interquartil. P calculado entre DMT Injetável vs. Oral

Adesão

- Global

A adesão ao regime terapêutico prescrito calculado através da utilização dos questionários foi de 85.5% (n=51). Calculando a adesão com base no MPR, obteve-se MPR mediano de 93.44% (44.40-100%, IQR 10.99), com 93.33% (n=56) dos doentes apresentando boa adesão à terapêutica (MPR $\geq 80\%$) (Figura 1).

Não se verificaram diferenças significativas entre os dados de adesão obtidos nos questionários e os da Farmácia Hospitalar ($p=0.267$).

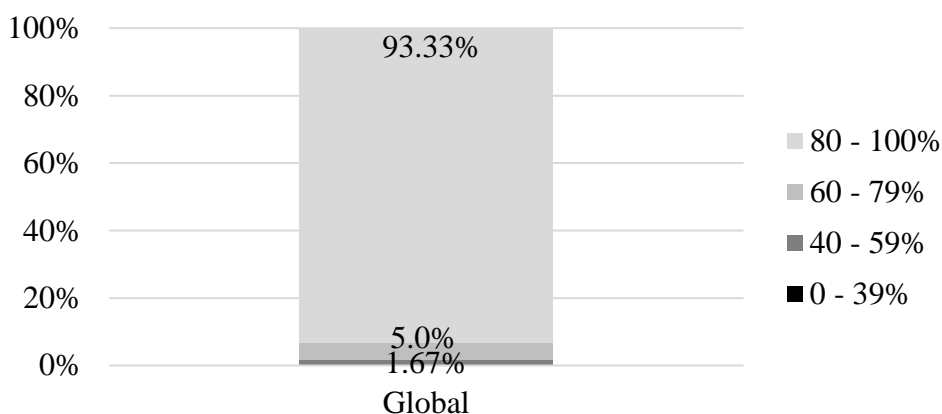


Figura 1 – Ratio de posse de medicamento (MPR) considerando os seguintes intervalos 0-39%, 40-59%, 60-79% e 80-100%.

- DMT injetável vs. Oral

Não se verificaram diferenças significativas na adesão avaliada em questionário ou MPR entre os dois grupos. A adesão calculada com base em questionário no grupo DMT injetável foi de 82.35% (n=28), com mediana de MPR de 94.5% (44.40-100%, IQR 11.77%), e no grupo DMT oral foi de 88.46% (n=23), com mediana de MPR de 92.43% (78.15-100%, IQR 10.01%) (p=0.778).

No grupo DMT injetável, a adesão avaliada em questionário foi superior no tratamento com IFN β -1a i.m. (100%) e IFN β -1a 22 μ g e 44 μ g s.c. (100% e 83.33% respetivamente), comparativamente ao tratamento com IFN β -1b s.c. (57.14%) e acetato de glatirâmero s.c. (66.67%). No entanto, avaliando a adesão com base em MPR, esta foi inferior nos doentes tratados com IFN β -1a i.m. (84.62%) e IFN β -1a 44 μ g s.c. (83.33%), sendo de 100% nos restantes. Dentro do grupo DMT orais, verificaram-se valores mais elevados de adesão avaliada por questionários e por MPR (MPR \geq 80%) nos doentes tratados com teriflunomida (95% e 100%, respetivamente) comparativamente ao fumarato de dimetilo (66.67% e 83.33%, respetivamente) (Tabela 2). Os níveis de MPR por fármaco estão apresentados na Figura 2.

	Grupo DMT Injetável					Grupo DMT Oral	
	Acetato de glatirâmero s.c. (n=6)	IFN β-1a i.m (n=13)	IFN β-1a 22μg s.c.(n=2)	IFN β-1a 44 μ44 s.c.(n=6)	IFN β-1b s.c. (n=7)	Teriflunomida (n=20)	Fumarato de dimetilo (n=6)
Adesão relatada em questionário, n (%)	4 (66.67)	13 (100)	2 (100)	5 (83)	4 (57.14)	19 (95)	4 (66.67)
MPR, % (min-max, IQR)	100 (82.71-100, 4.32)	92.59 (44.40-100, 10.77)	92.93 (92.31-93.55, NA)	94.40 (77.42-100, 16.36)	95.45 (85.98-100, 13.46)	92.32 (80.50-100, 9.75)	94.525 (78.15-100, 12.96)
- 0 - 39%, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- 40 – 59%, n (%)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- 60 – 79%, n (%)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	1 (16.67)	0 (0)	0 (0)	1 (16.67)
- 80 – 100%, n (%)	6 (100)	11 (84.62)	2 (100)	5 (83.33)	7 (100)	20 (100)	5 (83.33)

Legenda: DMT – fármaco modificador de doença; IFN β – interferão beta; s.c. – subcutâneo; i.m. – intramuscular; MPR – Ratio de posse de medicamento; min – mínimo; max – máximo; IQR – intervalo interquartil; NA – não aplicável

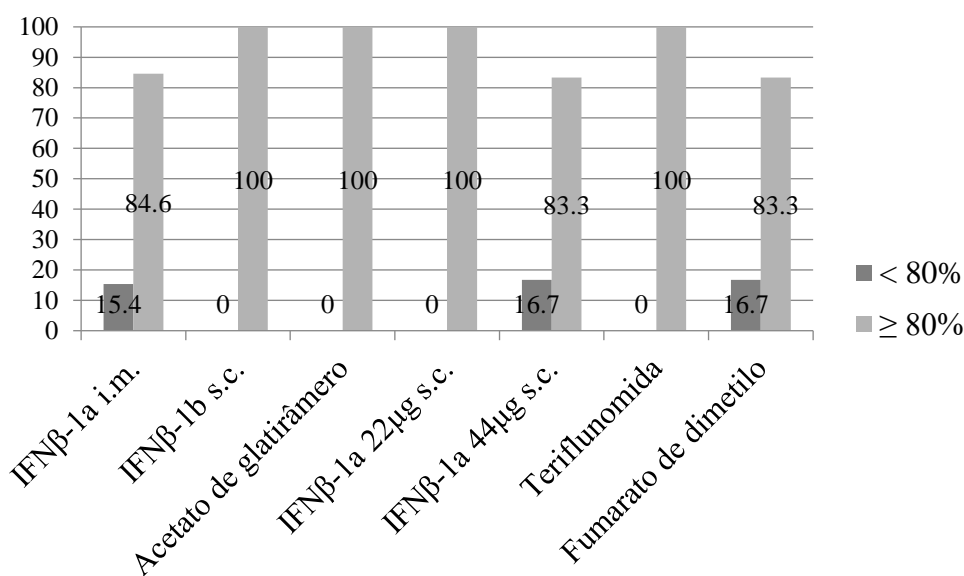


Figura 2 – Ratio de posse de medicamento (MPR), considerando MPR $\geq 80\%$ e MPR $< 80\%$, em função do tipo de DMT.

De entre os participantes que assumiram falhar pelo menos uma administração do DMT em curso (15%, n=9), os doentes sob formulações injetáveis (77.78%, n=7) apontam o facto de

estarem muito ocupados (42.86%, n=3), a ansiedade (28.57%, n=2) e a repulsa pelo tipo de administração (28.57%, n=2) como sendo as razões mais comuns que justificam a falha na toma da medicação. Os doentes sob formulações orais (22.22%, n=3) referem, na sua totalidade, o esquecimento da sua administração como principal justificação para o incumprimento do regime terapêutico.

Cerca de 61.67 % dos participantes referiram efeitos adversos associados diretamente com a administração do tratamento, sem diferenças significativas entre os dois grupos (67.65% no grupo DMT injetável vs. 53.85% no grupo DMT oral, $p=0.276$). Entre os vários fármacos, os que se associaram menos frequentemente a efeitos adversos foram o acetato de glatirâmero (66.67%), o IFN β -1a 22 μ g e 44 μ g (50% e 33.33% respetivamente) e a teriflunomida (45.0%) (Tabela 3). Verificou-se que as formulações injetáveis se associam mais comumente a efeitos sistémicos indesejáveis como síndrome pseudo-gripal (29.41%) e cefaleias (23.53%), bem como tumefação e eritema cutâneo no local de injeção (23.53%). As formulações orais associam-se mais frequentemente a dor abdominal (23.08%) e *flushing* (19.23%), mais frequentemente associados ao fumarato de dimetilo.

Quando questionados quanto à facilidade do cumprimento da terapêutica em curso (Figura 3), houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0.003$). No grupo DMT injetável 26.47% e 47.06% dos doentes referiram ser respetivamente muito fácil e fácil cumprir o regime terapêutico, em comparação com 73.07% e 23.08% respetivamente no grupo DMT oral. No primeiro grupo 11.76% dos doentes referiram ser difícil cumprir o regime terapêutico, enquanto nenhum dos doentes a fazer terapêutica oral o referiu.

Quando questionada a satisfação com o tratamento também se verificou diferença significativa ($p=0.025$). Enquanto os doentes sob formulações injetáveis referem estar “completamente satisfeitos” ou “muito satisfeitos” em 58.82%, no grupo DMT oral verificou-se em 88.46% dos doentes (Figura 4).

Tabela 3 – Efeitos secundários entre os diferentes fármacos.										
	Grupo DMT Injetável						p	Grupo DMT Oral		
	Acetato de glatirâmero s.c. (n=6)	IFN β-1a i.m (n=13)	IFN β-1a 22µg (n=2)	IFN β-1a µ44 (n=6)	IFN β-1b s.c. (n=7)	Global (n=34)		Global (n=26)	Teriflunomida (n=20)	Fumarato de dimetilo (n=6)
Efeitos secundários, n (%)	4 (66.67)	10 (76.92)	1 (50)	2 (33.33)	6 (85.71)	23 (67.65)	0.276	14 (53.85)	9 (45.0)	5 (83.33)
- Síndrome gripal, n (%)	0 (0)	5 (38.46)	1 (50)	2 (33.33)	2 (28.57)	10 (29.41)	0.027	1 (3.85)	1 (5.0)	0 (0)
-Obstipação, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (2.94)	1.0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Dor abdominal, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.001	6 (23.08)	2 (10.0)	4 (66.67)
- Diarreia, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.047	3 (11.54)	2 (10.0)	1 (16.67)
- Náuseas, n (%)	1 (16.67)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.88)	1.0	1 (3.85)	0 (0)	1 (16.67)
- Vômitos, n (%)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.94)	1.0	1 (3.85)	0 (0)	1 (16.67)
- Tumefação/eritema cutâneo, n (%)	2 (33.33)	0 (0)	0 (0)	1 (16.67)	5 (71.43)	8 (23.53)	0.112	1 (3.85)	1 (5.0)	0 (0)
- Cefaleia, n (%)	1 (16.67)	4 (30.77)	1 (50.0)	0 (0)	2 (28.57)	8 (23.53)	0.260	2 (7.69)	1 (5.0)	1 (16.67)
- Flushing, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.005	5 (19.23)	0 (0)	5 (83.33)
- Palpitações, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.378	1 (3.85)	1 (5.0)	0 (0)

Legenda: DMT – fármaco modificador de doença; IFN β – interferão beta; s.c. – subcutâneo; i.m. – intramuscular; P calculado entre DMT Injetável vs. Oral

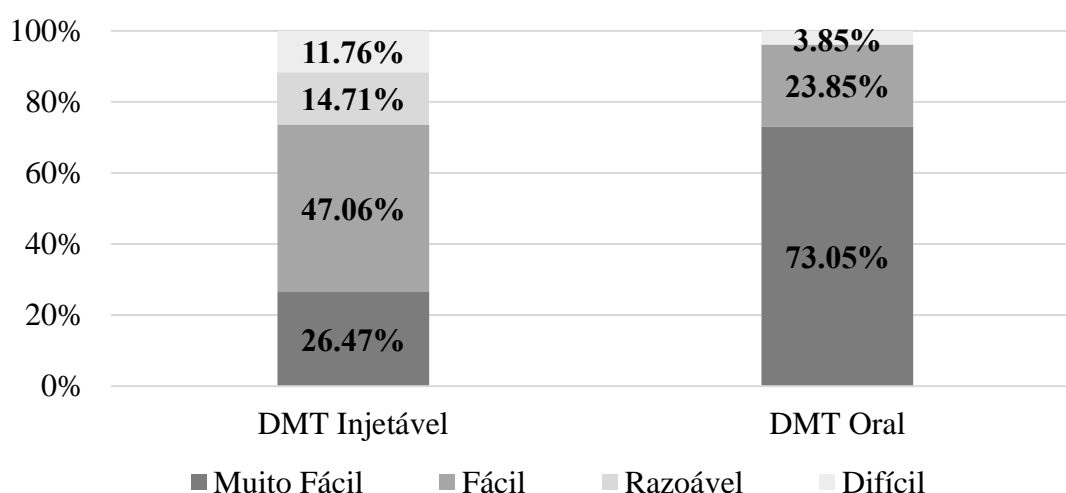


Figura 3 – Facilidade de cumprimento do regime terapêutico e tipo de DMT (p=0.003).

Fatores clínicos

De entre os 60 doentes incluídos na amostra, 30 doentes sob DMTs injetáveis (88.2%) e 21 doentes sob DMTs orais (80.8%) tinham RM-ce disponíveis no sistema iMED. Verificou-se que a maioria dos doentes sob formulações injetáveis e orais apresentaram RM-ce sem agravamento da carga lesional (70.0% vs. 71.4%, $p=0.912$). Não se registaram diferenças significativas entre a estabilidade da RM-ce e os valores de adesão em questionários ($p=0.102$) ou MPR ($p=0.302$). Dos doentes que referiram não ter falhado uma única dose nas últimas quatro semanas e do grupo de doentes com $MPR \geq 80\%$, 76.2% e 79.2%, respetivamente, não apresentam aumento da carga lesional da RM-ce.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o EDSS seis meses antes do preenchimento do questionário e o EDSS aquando da sua realização ($p=0.202$). O EDSS manteve-se estável em 90.2% e 89.3% dos doentes que relataram cumprir o tratamento nas últimas quatro semanas e com $MPR \geq 80\%$, respetivamente.

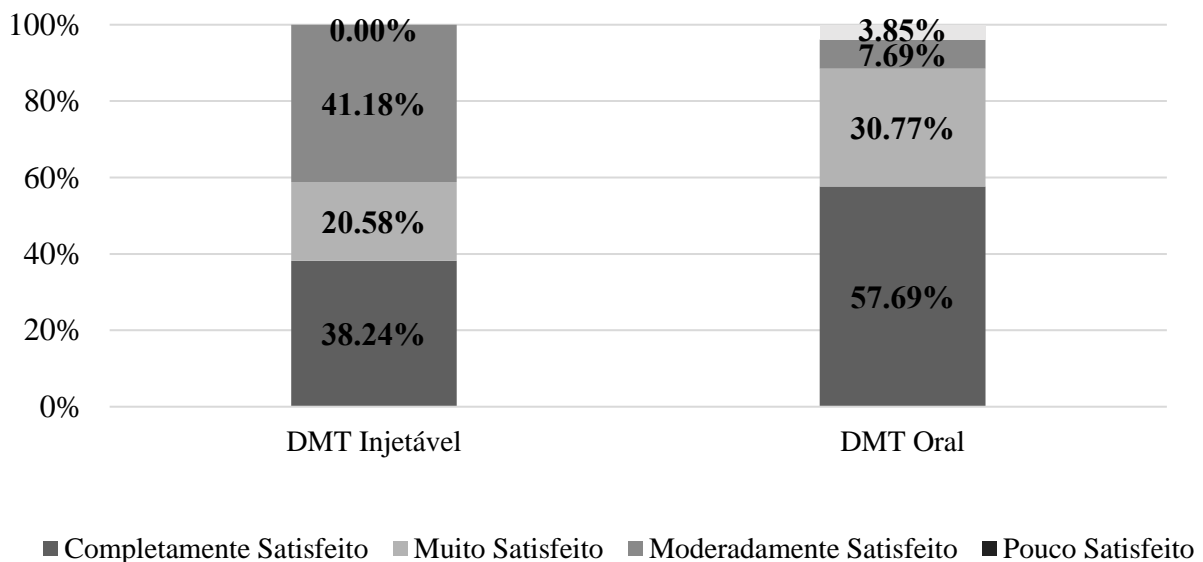


Figura 4 – Níveis de satisfação do regime terapêutico e tipo de DMT.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi caracterizar a resposta ao tratamento de primeira linha de doentes com EMSR do CHUC seguidos em consulta de Doenças Desmielinizantes, comparar a adesão terapêutica entre formulações injetáveis e orais e identificar os fatores associados com a resposta à terapêutica. Verificou-se um maior número de doentes do sexo feminino, com idade mediana de diagnóstico dos inquiridos de acordo com a literatura e de acordo com a prevalência da EM em Portugal. (1) Tal como em estudos anteriores, não se verificaram diferenças significativas entre a adesão à terapêutica e os dois grupos de DMTs e as variáveis demográficas. (17,26,27) Apenas se constatou que o grupo de DMTs injetáveis apresentava duração de doença superior, fato congruente com o aparecimento mais recente dos DMTs orais no mercado.

Alguns estudos revelaram que a descontinuação do tratamento ocorre, frequentemente, no início da terapêutica, entre os primeiros 6 meses e os 2 anos. (16,28,29) Nos primeiros 3 meses após início do tratamento, geralmente, há uma atenuação da intensidade dos efeitos adversos, (30) pelo que os doentes com EM que persistiram com a terapêutica após este período crítico têm maior probabilidade em manter a adesão à terapêutica a longo prazo. (31) Deste modo, decidiu-se incluir no estudo apenas os doentes sob formulações injetáveis e orais com pelo menos 3 meses de tratamento, preferencialmente com mais de 6 meses de duração. No nosso estudo, ao contrário do verificado na literatura, constatou-se que aqueles que estiveram medicados anteriormente com outro DMT o seu tempo médio de tratamento até descontinuação foi de 46.79 meses.

Respeitante a adesão terapêutica, as definições de variáveis de adesão tornam a comparação direta entre estudos desafiante. (32) Neste estudo a adesão foi definida de duas formas: primeiro com base no número de formulações injetáveis ou orais não administradas nas 4

semanas que precederam o preenchimento do questionário e, em segundo lugar, no valor de MPR. No presente estudo não se verificaram diferenças significativas relativamente aos níveis de adesão obtidos através dos questionários aplicados e MPR ($MPR \geq 80\%$), com valores muito elevados em ambos os grupos, nomeadamente de 82.35% e 94.5% no grupo de tratamentos injetáveis e 88.46% e 92.43% no grupo de tratamentos orais.

Existem, contudo, algumas limitações quanto à utilização destas duas abordagens como forma de avaliar a adesão ao tratamento da EM. Em primeiro lugar, os doentes foram questionados quanto ao número de doses falhadas nas últimas 4 semanas, pois é um intervalo de tempo favorável ao doente para relembrar a rotina da administração da terapêutica em curso, porém continua por ser especulado o impacto da falha de uma única dose em cada fármaco individualmente, não tendo sido avaliado neste estudo. Já a medida MPR não tem em conta possíveis descontinuações, o que poderá levar a uma estimativa de níveis de adesão erróneas.

Relativamente aos doentes que referiram não ter falhado em pelo menos uma formulação nas últimas quatro semanas, não se verificaram diferenças significativas entre ambos os grupos de DMTs, ao contrário do verificado no estudo apresentado no *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2015 Annual Meeting*, (33) em que se constatou que os grupos de DMTs orais e de injetáveis referem ter cumprido o regime terapêutico nas últimas quatro semanas em 45% e 70.8%, respetivamente ($p < 0.005$). O mesmo se constatou noutro estudo, (34) em que, apesar de a média da medida de MPR ter sido significativamente superior ($p = 0.0002$) nos DMTs injetáveis face aos DMTs orais, a proporção de doentes com boa adesão ao regime terapêutico foi semelhante entre ambos os grupos (54.1% para os DMTs injetáveis vs. 53.0% para os DMTs orais, $p = 0.075$).

Por outro lado, neste estudo conclui-se que no grupo DMT injetável, a adesão avaliada em questionário foi menor para o IFN β 1-b s.c. e para o acetato de glatirâmero s.c, e no grupo DMT oral os níveis de adesão em questionário e MPR foram menores referentes ao fumarato

de dimetilo. No entanto, a adesão avaliada com base no MPR no grupo DMT injetável revelou boa adesão para a totalidade das formulações injetáveis. Contudo, na literatura, dada a variação na frequência da administração dos fármacos de primeira linha do tratamento da EMSR, Tremlett *et al.* (29) e o estudo de GAP (18) defendem que os DMTs com doses menos frequentes de administração têm melhores níveis de adesão, verificando-se, então, níveis de não adesão à terapêutica superiores com o IFN β 1-b s.c., acetato de glatirâmero s.c. e com o fumarato de dimetilo *per os*. Já um estudo mais recente que compara ambas as formulações refere que níveis de adesão associados à teriflunomida, ao fumarato de dimetilo, ao IFN β 1-a s.c. e ao IFN β 1-a i.m. foram significativamente superiores face aos valores de adesão com o IFN β 1-b s.c. e o acetato de glatirâmero s.c. (34)

Apesar dos efeitos secundários estarem associados com a descontinuação da terapêutica (16), não parece haver uma relação óbvia com a não adesão ao tratamento. (27) No presente estudo, apesar da duração média de tratamento ter sido de 39.35 meses e dos bons níveis de adesão ao tratamento, a maioria dos participantes referiu a ocorrência de efeitos de secundários com o DMT em curso, sem diferenças significativas entre os dois grupos de DMTs, contrariamente a um estudo recente que também compara as duas formulações ($p=0.276$ vs. $p<0.0001$). (33) Os efeitos secundários são uma razão comum que motiva a descontinuação do tratamento prescrito noutras doenças de carácter crónico, (35) no entanto a falta de relação evidente na EM pode ser devida a várias razões: primeiro, os efeitos adversos tendem a diminuir em frequência e severidade com o aumento da duração do tratamento, (36,37) segundo os doentes que continuam a terapêutica, a longo termo desenvolvem estratégias de *coping* de modo a atenuar os fatores preditores de não-adesão; e, em terceiro lugar, os DMTs são conhecidos por serem eficazes na diminuição da atividade da doença e os sintomas e consequências das exacerbações da EMSR são muito severos para serem ignoradas, ao contrário dos efeitos adversos decorrentes da própria medicação. Ora, os DMTs injetáveis estão associados mais

comumente a síndrome gripal, cefaleias, bem como tumefação e eritema cutâneo no local de injeção, enquanto que os DMTs orais se associam a dor abdominal e diarreia, dados congruentes com a literatura. (38,39)

Relativamente aos fatores que determinaram a não adesão à terapêutica nas quatro semanas precedentes ao preenchimento do questionário, os doentes sob formulações injetáveis apontam o fato de estarem muito ocupados, a ansiedade e a repulsa pelo tipo de administração, enquanto que os doentes sob formulações orais referem o esquecimento da sua administração como principal justificação para o incumprimento do regime terapêutico. Apesar do número reduzido de doentes que assume ter falhado pelo menos uma formulação nas últimas quatro semanas, as razões enunciadas vão ao encontro do estudo de Devonshire *et al.* (18) e dos resultados apresentados no *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2015 Annual Meeting*, (33) ambos durante um período de estudo de 4 semanas, em que mais de 30% dos doentes sob formulações injetáveis referiram razões associadas à injeção e 37.6% dos doentes sob DMTs orais referem esquecer-se de tomar a medicação, respetivamente.

Outros fatores associados de forma independente à adesão terapêutica, anteriormente estudados, (18) são facilidade no cumprimento da administração medicamentosa ($p=0.0020$) e a satisfação global do doente com o tratamento para a EM ($p=0.0007$). Para tal, estudou-se, ainda, a facilidade em cumprir o regime terapêutico, verificando-se diferenças significativas entre os dois grupos de DMT, com resultados semelhantes ao publicado na literatura (33) – 26.47% vs. 33% para o grupo DMT injetável e 73.07% vs. 77% para o grupo de DMT oral. Por fim, os participantes apresentaram-se, na globalidade, satisfeitos face ao impacto do tratamento da EMSR na progressão da doença, apresentando-se o grupo de DMTs orais com respostas mais favoráveis.

A taxa anualizada de surtos foi estatisticamente superior nos DMTs injetáveis. No entanto, este fato estará sobretudo relacionado com um viés de amostra, na medida em que apenas são

selecionados doentes para início de terapêuticas orais após um tratamento injetável se este se encontrar clinicamente estável.

Na perspetiva do doente, o principal objetivo do tratamento é reduzir a incapacidade associada à progressão para EMSR. A progressão da doença pode ser avaliada clinicamente, através do cálculo do *score* de EDSS, ou imagiologicamente, através de vários parâmetros sendo o mais acessível a carga lesional da RM-ce na ponderação T2 ou FLAIR. Neste estudo não se detetou diferenças significativas entre o *score* de EDSS registado aquando do preenchimento do questionário e o *score* de EDSS calculada nos seis meses precedentes, independentemente dos níveis de adesão, que poderá estar relacionado com a limitação temporal do estudo. (40) Relativamente aos dados da RM-ce, também não se verificaram diferenças significativas entre grupos de DMTs e os níveis de adesão.

Até à data, este é o único estudo observacional comparativo da adesão terapêutica dos DMTs que incluiu as novas formulações orais em doentes com EMSR do CHUC. É um estudo retrospectivo com uma amostra pequena de doentes para a população total, reduzindo o poder influenciável dos resultados.

Surge, portanto, a necessidade de se iniciarem estudos observacionais com maior tempo de *follow-up* e de amostra e a realização de questionários mais completos e adaptados, pois estes terão a capacidade de acrescentar um valor mais fidedigno a este estudo, permitindo a correlação entre ensaios clínicos com a prática clínica diária.

Assim, a educação do doente sobre a história natural da doença, a motivação do doente e uma boa comunicação entre o doente e o seu médico assistente e equipa de enfermagem (41,42) de forma a tornar realistas as expectativas do doente face ao tratamento, e a enumeração dos efeitos adversos associados ao tratamento representam algumas das mais importantes estratégias para otimizar a adesão terapêutica, antecipando problemas que os doentes poderão vir a desenvolver com o regime terapêutico instituído e com os DMTs em geral.

CONCLUSÃO

Clinicamente, a EMSR apresenta um curso progressivo e imprevisível, sem cura, pelo que o impacto da doença em termos pessoais, familiares e socioeconómicos é muito importante.

Os resultados descritos neste estudo são bastante satisfatórios, não existindo diferenças significativas entre os dois grupos de DMTs, ambos apresentando bons níveis de adesão apesar dos efeitos secundários também aqui demonstrados.

É, portanto, necessário, reforçar a educação do doente sobre a história natural da EM, a motivação do mesmo no cumprimento do regime terapêutico instituído e uma boa comunicação entre o doente e o seu médico assistente e equipa de enfermagem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dr.^a Inês Correia pela orientação e disponibilidade prestadas ao longo de todo o trabalho.

Agradeço à Dr.^a Lúvia Sousa pela orientação desta tese e pelas mensagens de apoio.

Agradeço à equipa de enfermagem do Hospital de Dia do Serviço de Neurologia do CHUC pela dedicação e empenho na disponibilização dos questionários.

Agradeço à Dr.^a Marisa Loureiro pela ajuda prestada no tratamento estatístico deste estudo.

Por fim, um agradecimento especial à minha mãe por toda a coragem e incentivo e à Laura, Francisca, Letícia, Sofia, Mariana, Raquel e Manuel por toda a confiança que depositaram em mim.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
2. De Sá J, Paulos A, Mendes H, Becho J, Marques J, Roxo J. The prevalence of multiple sclerosis in the District of Santarém, Portugal. *J Neurol*. 2006;253(7):914–8.
3. Abreu PM. Esclerose Múltipla: epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. In: *Sinapse*. Sociedade Portuguesa de Neurologia; 2012; 5–14.
4. Diagnosed L. Multiple Sclerosis: Just the Facts. [updated 2007 August].
5. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58(2):169–78.
6. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2010;70(13):1677–1691.
7. Brandes DW, Callender T, Lathi E, O’Leary S. A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Currunt Medical Research Opinion*. 2009;25(1):77–92.
8. Montalban X, Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(10):553–60.
9. Sormani MP, Río J, Tintorè M, Signori a, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605–12.
10. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):307–323.

11. Simon JH. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis lesions. Measuring outcome in treatment trials. *West J Med.* 1996;164:502–509.
12. Matta AP da C, Nascimento OJM, Ferreira ACA de F, Magalhães TN, Benevides TPR, Kirmse A, et al. No evidence of disease activity in multiple sclerosis patients. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2016;7175(July):1–6.
13. Riñon A, Buch M, Holley D, Verdun E. The MS Choices Survey: Findings of a study assessing physician and patient perspectives on living with and managing multiple sclerosis. *Dove Press Journal: Patient Preference and Adherence.* 2011;5:629–43.
14. Sabaté E, ed.. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
15. Neilley K, Griflin C, Stieblin B. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis up on initiating interferon beta-1b: Relationship to adherence to treatment. *Multiple Sclerosis,* 1996; 222–226.
16. Rio J, Porcel J, Tellez N, Sanchez-Betancourt A, Tintore M, Arevalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2005;11(3):306–9.
17. 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;256(4):568–76.
18. 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. *European Journal of Neurology.* 2011;18(1):69–77.
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302.

20. Correia I, Batista S, Marques IB, Sousa M, Ferreira R, Nunes C, et al. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Related Disord*. 2016;6:41–8.
21. Rui Pedrosa, Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla e a Acção de Fingolimod a longo prazo. In *Sinapse, Soc Port Neurol*. 2012;46–50.
22. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiest K, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler J*. 2016;1–9.
23. Siegel SD, Turner AP, Haselkorn JK. Adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Does caregiver social support matter? *Rehabil Psychol*. 2008;53(1):73–9.
24. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med*. 2010;33(3):219–27.
25. 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;5:73–84.
26. Turner AP, Kivlahan DR, Sloan a P, Haselkorn JK. Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model. *Mult Scler*. 2007;13(9):1146–52.
27. Hellen T, Ingrid VM, Fotini P, Leigh B, Glenys P, TerenceD, et al. Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17:565–576.
28. Ruggieri RM, Settapani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, et al. Long-term interferon- β treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2003;24(5):361–4.

29. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology*. 2003;61(4):551–4.
30. Mohr DC, Likosky W, Boudewyn AC, Marietta P, Dwyer P, Van der Wende J, et al. Side effect profile and adherence to in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a. *Mult Scler*. 1998;4(6):487–9.
31. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15(6):e22–33.
32. Joseph M, Christina C, Christine N, Leigh A.W, Mark F, Michael W. Narrative review of the literature on adherence to disease- modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(SUPPL.1):S24–41.
33. Caitlin D, Rik G, Ann C, Claudia C. Do Oral Disease Modifying Agents (DMTs) Improve Adherence to MS Treatment? A Comparison of Oral and Injectable Drugs. *MSTAQ postersize for CMSC [updated for print 5.6.15]*.
34. Munsell M, Locklear JC, Phillips AL, Freaan M, Menzin J. An assessment of adherence among multiple sclerosis patients newly initiating treatment with a self-injectable versus oral disease-modifying drug. 2015;54.
35. Mchorney CA, Spain C V. Frequency of and reasons for medication non-fulfillment and non-persistence among American adults with chronic disease in 2008. *Heal Expect*. 2011;14(3):307–20.
36. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Forrestal F, Jongen P, Pollard J, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients. *Neurology*. 2006;67:944–53.
37. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(12):1628–36.

38. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):1026–34.
39. Palmer AM. New and emerging immune-targeted drugs for the treatment of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014.
40. Miller DH. Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US Multiple Sclerosis Society’s task force. 1996; 335–8.
41. Ha JF, Longnecker N. Doctor-patient communication: a review. *Ochsner J.* 2010;10(1):38–43.
42. Haskard-Zolnieriek KB, DiMatteo MR. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment: A Meta-analysis. *Med Care.* 2009;47(8):826–34.