



A cladribina no tratamento da esclerose múltipla: uma revisão integrativa

Cladribine in the treatment of multiple sclerosis: an integrative review

Cladribina en el tratamiento de la esclerosis múltiple: una revisión integradora

Letícia Maria de Oliveira La Croix¹, Ana Carolina Delecrode de Souza¹, Victor de Souza Pena¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os benefícios para os pacientes com Esclerose Múltipla em tratamento com Cladribina avaliando, assim, a existência de primeira escolha terapêutica com melhores ganhos a longo prazo. **Métodos:** A abordagem metodológica deste estudo propõe uma compilação bibliográfica de pesquisa qualitativa de caráter descritivo a partir de uma revisão abrangente da literatura utilizando dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “multiple sclerosis”, “cladribine” e “treatment”. Os critérios de inclusão foram artigos de ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2017 a 2022. **Resultados:** Os artigos relatam como principal benefício para o tratamento com a cladribina a redução das recidivas da doença, a redução da linfopenia grave, tolerabilidade, modificador da doença, a redução dos eventos adversos, o controle da atividade grave, as lesões de ressonância magnética e a não alteração a longo prazo na repolarização cardíaca. **Considerações finais:** Dessa forma, o principal benefício do tratamento da EM com a CB é a redução das recidivas da doença e a redução da linfopenia grave.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Cladribina, Adesão à medicação.

ABSTRACT

Objective: To analyze the benefits for patients with Multiple Sclerosis in treatment with Cladribine, thus evaluating the existence of a first therapeutic choice with better long-term gains. **Methods:** The methodological approach of this study proposes a bibliographic compilation of qualitative research of descriptive character from a comprehensive literature review using data from the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals. The descriptors used were “multiple sclerosis”, “cladribine” and “treatment”. Inclusion criteria were articles from clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish and between 2017 and 2022. **Results:** The articles report as main benefit for cladribine treatment reduction of disease relapses, reduction of severe lymphopenia, tolerability, disease modifier, reduction of adverse events, control of severe activity,

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

MRI lesions, and long-term no change in cardiac repolarization. **Final considerations:** Thus, the main benefit of MS treatment with BC is the reduction of disease relapses and the reduction of severe lymphopenia.

Key words: Multiple sclerosis, Cladribine, Medication adherence.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los beneficios para pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con Cladribina, evaluando así la existencia de una primera opción terapéutica con mejores ganancias a largo plazo. **Métodos:** El enfoque metodológico de este estudio propone una recopilación bibliográfica de investigaciones cualitativas de carácter descriptivo a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron “esclerosis múltiple”, “cladribina” y “tratamiento”. Los criterios de inclusión fueron artículos de ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicados en inglés, portugués, español y entre 2017 y 2022. **Resultados:** Los artículos informan como principal beneficio para la reducción del tratamiento con cladribina de las recaídas de la enfermedad, reducción de la linfopenia grave, tolerabilidad, modificador de la enfermedad, reducción de los eventos adversos, control de la actividad grave, lesiones de resonancia magnética y ausencia de cambios a largo plazo en la repolarización cardíaca. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, el principal beneficio del tratamiento de la EM con CB es la reducción de las recaídas de la enfermedad y la reducción de la linfopenia grave.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Cladribina, Cumplimiento de la medicación.

INTRODUÇÃO

A Cladribina (CB) é um análogo sintético da purina e induz a depleção de linfócitos pelo acúmulo de trifosfato de cloro-desoxiadenosina intracelular, resultando em apoptose de linfócitos B e T. Além disso, possui sua apresentação em comprimidos de 10 mg e possui dose cumulativa de 3,5 mg/kg ao longo de 2 anos (REJDAK K, et al., 2021).

Inicialmente estabelecido para o tratamento de malignidades hematológicas, como leucemia de células pilosas, histiocitose ou leucemia mielóide aguda, a CB foi aprovada pela primeira vez para o tratamento de Esclerose Múltipla Recidivante (EMR) em 2017 na Europa e posteriormente em 2019 nos Estados Unidos após ter sido avaliados positivamente em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (ROCHA CF e MORRISON EH, 2021).

Embora finalmente comprovadamente segura dentro do estudo principal altamente controlado e sua extensão, pouco se sabe sobre a segurança e eficácia sob condições diversificadas do mundo real, especialmente quando usado após tratamento imunomodulador diferente de substâncias injetáveis (SCOTT TF, et al., 2020).

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica incapacitante que está associada a efeitos negativos na qualidade de vida relacionada à saúde devido à redução do funcionamento físico e psicossocial. Afeta o sistema nervoso central estimada em mais de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, é a causa não traumática mais comum de incapacidade adquirida para adultos jovens no mundo industrializado (CALLEGARO D, et al., 2020).

Estima-se que 40.000 pessoas no Brasil convivam com EM, com média de 15 casos por 100.000 pessoas. Em nosso país, existem atualmente poucas opções de medicamentos modificadores da doença disponíveis para uso oral e injetável. Em setembro deste ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou mais uma opção de medicamento para pacientes com EM Remitente Recorrente. O CB, que já foi aprovado em vários países, inclusive nos Estados Unidos, é um medicamento oral que é administrado por um curto período de tempo (LANA-PEIXOTO MA, et al., 2020).

A maioria das pessoas com EM experimenta duas fases clínicas que refletem processos patológicos distintos, mas inter-relacionados que é uma inflamação focal conduzindo a fase remitente-recorrente (EMRR), enquanto a neurodegeneração representa o principal substrato da progressão secundária (EMSP). A conversão para EM progressiva secundária ocorre em torno de 2% a 5% ao ano (tipicamente 10 a 15 anos na trajetória da doença) e é caracterizada por incapacidade acumulada e irreversível em uma série de funções, como andar, equilíbrio, visão, cognição, continência e controle da dor (ALLEN-PHILBEY K, et al., 2021).

Em contraste com o número crescente de tratamentos anti-inflamatórios eficazes modificadores da doença para doença remitente-recorrente, a escassez de terapias para doença progressiva representa uma grande necessidade clínica não atendida. A terapia adequada oferece a vantagem de apenas alguns dias de tratamento por ano, mas proporcionando eficácia duradoura na ausência de tratamento. Geralmente é administrado em dois cursos de 5 dias com 4 semanas de intervalo no ano 1 e 2, respectivamente (REJDAK K, et al., 2021; GIOVANNONI G, et al., 2018).

De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar os benefícios para os pacientes com EM em tratamento com CB. Avaliando, assim, a existência de primeira escolha terapêutica com melhores ganhos a longo prazo.

MÉTODOS

A abordagem deste trabalho é uma revisão integrativa da literatura e as bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “*multiple sclerosis*”, “*cladribine*” e “*treatment*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *newspaper article*, *randomized controlled trial*, *clinical study* e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol.

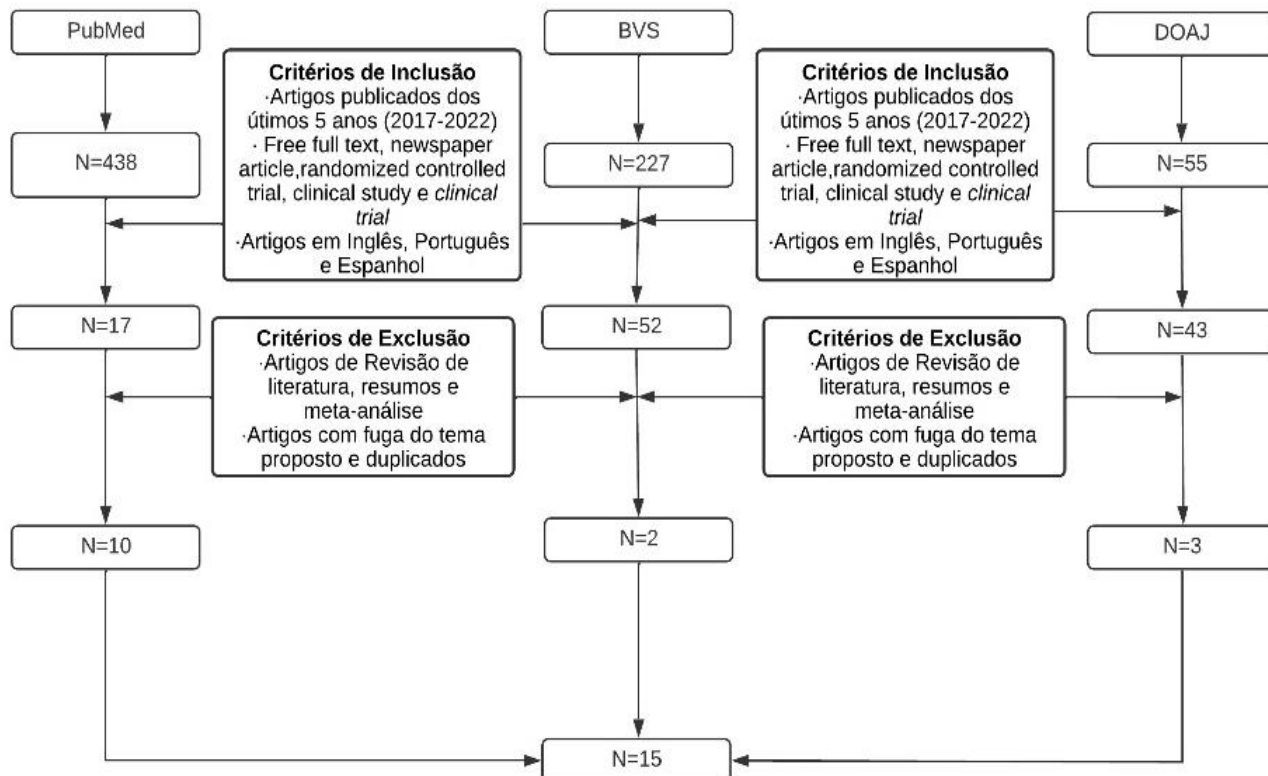
Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022.

Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 720 artigos. Foram encontrados 438 artigos na base de dados PubMed, 227 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 55 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 artigos na base de dados PubMed, três artigos no DOAJ e dois artigos na BVS, totalizando para análise completa 15 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: La Croix LMO, et al., 2022.

Os 15 artigos selecionados, foram avaliados os resultados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação e principais benefícios do tratamento com CB conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais benefícios do tratamento.

Autor e Ano	N	Benefícios
Brochet B, et al. (2022)	482	Boa tolerabilidade e satisfação
Rejdak K, et al. (2021)	52	Modificador da doença
Bose G, et al. (2021)	46	Redução dos eventos adversos
Allen-Philbey K, et al. (2021)	208	Boa tolerabilidade
Giovannoni G, et al. (2021)	1.326	Reduzir o risco de recaídas
Garbo R, et al. (2021)	1	Controle da atividade grave
Maniscalco GT, et al. (2020)	1	Redução da linfopenia grave
Pfeuffer S, et al. (2020).	270	Redução de recidivas e lesões na ressonância magnética
Leist T, et al. (2020).	923	Modificador da doença
Signori A, et al. (2020)	945	Redução de recidivas
Hermann R, et al. (2019)	135	Sem alteração a longo prazo na repolarização cardíaca
Giovannoni G, et al. (2019)	870	Redução de recidivas
Terranova N, et al. (2019)	1.319	Redução da linfopenia grave
Giovannoni G, et al. (2018)	806	Redução da linfopenia grave
Connick P, et al. (2018)	440	Redução de recidivas

Fonte: La Croix LMO, et al., 2022.

Dos 15 artigos selecionados, cinco artigos relatam como principal benefício para o tratamento da EM com a CB a redução das recidivas da doença. Já a redução da linfopenia grave foi abordada em três artigos como

destaque no tratamento. A boa tolerabilidade e o fato de agir como modificador da doença de base apresentam como principal ganho do uso de CB em dois artigos.

Por fim, a redução dos eventos adversos, o controle da atividade grave, as lesões de ressonância magnética e a não alteração a longo prazo na repolarização cardíaca foram abordados em apenas um artigo como vantagem da medicação citada.

DISCUSSÃO

A EM é a doença neuroinflamatória mais comum do sistema nervoso central. O sistema imunológico desempenha um papel significativo em sua patogênese. Sendo assim, o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras e imunossupressoras tem sido fundamental para o tratamento. O arsenal terapêutico em expansão ajudou a alterar o curso clínico com seu impacto na minimização da atividade da doença inflamatória (BROCHET B, et al., 2022).

Surtos ou agudos são as manifestações mais comuns do quadro clínico, podendo levar ao uso espontâneo ou de corticoide. Aproximadamente 80 a 85 por cento das pessoas com EM têm um ciclo recidivante, enquanto os outros 15 a 20% têm uma doença que progride desde o início. Por um lado, a sua apresentação clínica é uma das causas mais comuns de incapacidade nesta população, por outro lado, seus sintomas podem parecer tão pequenos que você não procura ajuda médica por meses ou anos (REJDAK K, et al., 2021).

A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) lista os seguintes sintomas como os mais comuns: fadiga, transtornos visuais, equilíbrio e coordenação de problemas, espasticidade, transtornos cognitivos e alterações, e condições que afetam a sexualidade. No entanto, de acordo com o Atlas de Esclerose Múltipla publicado pela Federação Internacional de Esclerose Múltipla em 2013, os sintomas mais comuns em pacientes com EM foram sensoriais e motores (CONNICK P, et al., 2018).

Lamentavelmente, ainda não há cura para EM. No entanto, ela pode ser gerenciada, permitindo que os pacientes vivam com conforto por muitos anos. Por se tratar de uma doença inflamatória que afeta o intestino e causa sintomas recorrentes, o tratamento tem dois objetivos principais: diminuir o número de convulsões e diminuir a gravidade da deficiência (GIOVANNONI G, et al., 2018).

Os imunomoduladores visam reduzir a atividade inflamatória e a agressão da mielina, reduzindo a intensidade e a frequência dos surtos, reduzindo assim a perda de capacidade ao longo do tempo (PFEUFFER S, et al., 2020; SIGNORI A, et al., 2020).

Interferon beta, Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida, Fumarato de Dimetila, Fingolimode, Natalizumabe, Alentuzumabe, Ocrelizumabe e Cladribina são alguns dos medicamentos atualmente disponíveis para auxiliar pacientes com EM. O tratamento escolhido será baseado principalmente nas características da doença, como resultado, é fundamental falar com um neurologista o mais rápido possível para escolher o melhor curso de ação (ALLEN-PHILBEY K, et al., 2021).

O tratamento não deve se limitar a medicamentos e deve ser acompanhado de um tratamento complementar que contemple outras necessidades, como fisioterapia, fonoterapia, terapia ocupacional e apoio psicológico. O diagnóstico é principalmente clínico com suporte laboratorial, embora em alguns casos os exames sejam insuficientes para determinar se uma pessoa tem ou não a doença. Isso ocorre porque os sintomas são semelhantes aos de outras doenças neurológicas. Nesses casos, a confirmação diagnóstica pode demorar mais (GIOVANNONI G, et al., 2018).

Outras doenças inflamatórias e infecciosas podem apresentar sintomas e sinais semelhantes aos da EM. Como resultado, é fundamental descartar outras etiologias combinando o histórico médico do paciente e o histórico médico com exames físicos, neurológicos e laboratoriais (SIGNORI A, et al., 2020).

Um curso mais agressivo da EM tem sido associado a uma variedade de fatores clínicos e paraclínicos. Pacientes do sexo masculino e afro-americanos/negros ou hispânicos, com idade de início mais tardia, recaídas frequentes com má recuperação, particularmente com envolvimento motor, cerebelar e esfinteriano,

ou com evidência de disfunção cognitiva precoce parecem estar em risco de fenótipos mais incapacitantes de EM (GIOVANNONI G, et al., 2018; GIOVANNONI G, et al., 2010).

Além disso, alta carga de lesões na ressonância magnética, localização da lesão (tronco cerebral, cerebelo, medula espinhal), desenvolvimento de novas lesões nos primeiros anos após o início dos sintomas, alterações precoces na Tomografia De Coerência Óptica (OCT) e presença de oligoclonal bandas podem aumentar o risco de EM mais agressiva (BOSE G, et al., 2021; PFEUFFER S, et al., 2020; CONNICK P, et al., 2018).

Existem diferentes abordagens de tratamento na EM e especificamente na EMR. Neste momento, não está claro qual abordagem de tratamento é melhor, especialmente no início da EM. Tradicionalmente, a abordagem de tratamento escalonado tem sido utilizada e ainda é uma prática comum entre os médicos. Com esta abordagem, os pacientes são iniciados em Terapias Modificadoras da Doença (TMDs) com eficácia moderada na atividade inflamatória e permanecem até que haja evidência de nova atividade clínica ou radiológica (ALLEN-PHILBEY K, et al., 2021).

No entanto, com os avanços no tratamento da EM, existem hoje vários agentes que parecem ter um impacto maior na inflamação (classificada como alta eficácia) em comparação com terapias moderadamente eficazes. Portanto, tem havido muito interesse nos últimos anos em considerar iniciar tratamentos de alta eficácia mais cedo (GIOVANNONI G, et al., 2021).

Há uma escassez de diretrizes baseadas em evidências para determinar qual estratégia abordagem de tratamento é melhor para esses pacientes. Embora os ensaios clínicos tenham mostrado que a eficácia das terapias para EM varia, isso não se traduz necessariamente nas mesmas diferenças na eficácia do mundo real (GARBO R, et al., 2021; TERRANOVA N, et al., 2019).

CB é indicado para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla progressiva recorrente e secundária. No entanto, para alguns pacientes, o medicamento é contraindicado e, portanto, não deve ser administrado. São pacientes com cirrose, doença renal crônica, câncer, HIV ou tuberculose. Outra contraindicação é o uso prévio de agentes imunossupressores como ciclofosfamida, azatioprina ou metotrexato. O medicamento também não é para mulheres grávidas e lactantes e homens que planejam engravidar durante o tratamento. Isto é devido ao risco de malformações fetais. Por esse motivo, é importante usar anticoncepcional durante o tratamento e deixar pelo menos seis meses entre a última dose e a gravidez (TERRANOVA N, et al., 2019).

Antes de iniciar o tratamento, é importante confirmar a ausência das contraindicações mencionadas acima para formular o medicamento mais adequado. Recomenda-se também obter uma ressonância magnética inicial no início do tratamento. É um medicamento aprovado em vários países do mundo e estudos comprovam sua eficácia. A droga também tem benefícios orais e parece reduzir as taxas anuais de recaída em pacientes que a recebem. Além disso, uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão da incapacidade persistente e no número de lesões cerebrais foi observada na ressonância magnética. Este é mais um avanço no cuidado e tratamento de pessoas com esclerose múltipla (PFEUFFER S, et al., 2020).

Os objetivos do tratamento usando CB para pacientes com EMR incluem reduzir o risco de recaídas e retardar o acúmulo de comprometimento neurológico. A CB é um TMD oral administrado com pouca frequência que se mostra altamente eficaz no tratamento da EM. É administrada em uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg ao longo de 2 anos de tratamento, dividida em dois ciclos de tratamento (cada 1,75 mg/kg) distribuídos por 2 meses a cada ano (CONNICK P, et al., 2018).

Segundo Giovannoni G, et al. (2019), os pacientes tratados com CB apresentaram taxas mais altas de permanecer livre de recidiva, durações mais longas para a primeira recaída e menos atividade da doença na ressonância magnética (marcada por menos lesões com realce de gadolínio, 86%). Essa análise mostrou uma redução de 47% no risco de progressão sustentada da incapacidade ao longo de 6 meses em pacientes tratados com cladribina versus placebo (47%) (MANISCALCO GT, et al., 2020; GIOVANNONI G, et al., 2019).

Simpson A, et al. (2021) usou correspondência e análise de escore de propensão para comparar a CB com outros TMDs, mesclando dados de 945 pacientes no estudo e 2.204 pacientes em um banco de dados italiano de pacientes com EM. Os pacientes tratados com CB tiveram uma redução significativa na recidivas

quando comparados com a terapia com interferon (52%), acetato de glatirâmero (51%) e fumarato de dimetila (40%). Também avaliou um subgrupo revelou que a CB reduziu a recidiva em aproximadamente 70% em pacientes com alta atividade da doença (≥ 2 recidivas no ano) versus interferon, acetato de glatirâmero e fumarato de dimetila (LEIST T, et al., 2020; SIMPSON A, et al., 2021).

Os efeitos colaterais comuns e ainda assim reduzidos, incluem fadiga e dor de cabeça. Os efeitos colaterais mais graves incluem risco de mielossupressão, infecções oportunistas, nefrotoxicidade e possível aumento do risco de malignidade que não houve apresentação no presente estudo de Bose G, et al. (2021). A medicação é contraindicada em pacientes com malignidade ativa e em pacientes que estão ou desejam engravidar durante o curso do tratamento devido ao seu efeito teratogênico (SIGNORI A, et al., 2020; HERMANN R, et al., 2019; BOSE G, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EM é uma doença do sistema nervoso central desmielinizante, inflamatória e imunomediada. Como resultado, observou-se que o principal benefício do tratamento da EM com CB foi a redução da recorrência da doença e a redução da linfopenia grave. Como a EM não tem cura, mas é possível diminuir a atividade da doença e as incapacidades por ela causadas, é necessária conscientização e capacitação profissional. Como resultado, é fundamental que o paciente que foi diagnosticado com a doença inicie o tratamento o mais rápido possível. Além disso, informações simples sobre o tratamento e sua utilização podem melhorar a qualidade de vida e adequação do indivíduo

REFERÊNCIAS

1. ALLEN-PHILBEY K, et al. Cladribina subcutânea para tratar a esclerose múltipla: experiência em 208 pacientes. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021; 14: 175628642110576.
2. BOSE G, et al. Uma análise de centro único do mundo real de alemtuzumab e cladribina para esclerose múltipla. *Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados*, 2021; 52: 102945
3. BROCHET B, et al. Satisfação do tratamento, segurança e tolerabilidade de comprimidos de cladribina em pacientes com esclerose múltipla recorrente altamente ativa: estudo CLARIFY-MS análise interina de 6 meses. *Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados*, 2022; 57103385.
4. CONNICK P, et al. Ensaio de Randomização Multi-Braço Progressivo de Esclerose Múltipla Secundária (MS-SMART): um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multi-braço fase IIb que compara a eficácia de três drogas neuroprotetoras na esclerose múltipla secundária progressiva. *BMJ Open*, 2018; 8(8): e021944.
5. GARBO R, et al. Oportunidades e Obstáculos Associados à Terapia de Reconstituição Imune Sequencial para Esclerose Múltipla: Relato de Caso. *Front Neurol*, 2021; 12: 664596.
6. GIOVANNONI G, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5): 416-26.
7. GIOVANNONI G, et al. Eficácia de Cladribine Tablets em subgrupos de alta atividade da doença de pacientes com esclerose múltipla recorrente: Uma análise post hoc do estudo CLARITY. *Mult Scler*, 2019; 25(6): 819–827.
8. GIOVANNONI G, et al. Estabilidade da doença a longo prazo avaliada pela escala expandida de status de incapacidade em pacientes tratados com comprimidos de cladribina 3,5 mg/kg para esclerose múltipla recorrente: uma análise exploratória post hoc dos estudos de extensão CLARITY e CLARITY. *Adv Ther*, 2021; 38(9): 4975–4985.
9. GIOVANNONI G, et al. Segurança e eficácia dos comprimidos de cladribina em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente: Resultados do estudo de extensão randomizado do estudo CLARITY. *Mult Scler*, 2018; 24(12): 1594–1604.
10. HERMANN R, et al. Efeitos de comprimidos de cladribina na frequência cardíaca, condução atrioventricular e repolarização cardíaca em pacientes com esclerose múltipla recorrente. *Br J Clin Pharmacol*, 2019; 85(7): 1484–1494.
11. LEIST T, et al. Dados de segurança a longo prazo do programa de desenvolvimento clínico de comprimidos de cladribina na esclerose múltipla. *Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados*, 2020; 46: 102572.
12. MANISCALCO GT, et al. Remissão de neutropenia induzida por cladribina persistente precoce após terapia com filgrastim em um paciente com Esclerose Múltipla Recorrente - Remitente. *Mult Scler Relat Disord*, 2020; 102151.
13. PFEUFFER S, et al. Eficácia e segurança da cladribina na EM: Experiência do mundo real de dois centros terciários. *Mult Scler*, 2022; 28(2): 257–268.
14. REJDAK K, et al. Segurança e eficácia a longo prazo da cladribina subcutânea usada em dosagem aumentada em pacientes com esclerose múltipla recorrente: estudo observacional de 20 anos. *JCM*, 2021; 10(21): 5207.
15. ROCHA CF, MORRISON EH. Cladribine. Treasure Island (FL): StatPearls, 2021
16. SCOTT TF, et al. Outcomes in a Modern Cohort of Treated Patients with Multiple Sclerosis from Diagnosis Up to 15 Years. *Int J MS Care*, 2020; 22(3): 110-1
17. SIGNORI A, et al. Cladribine vs outras drogas em MS: Mesclando estudo randomizado com dados da vida real. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020; 7(6): e878.
18. SIMPSON A, et al. Abordagens de Tratamento Agressivo Precoce para a Esclerose Múltipla. *Curr Treat Options Neurol*, 2021; 23(7): 19.
19. TERRANOVA N, et al. Efeitos do adiamento do tratamento no segundo ano de administração de Cladribine: Análise de simulação de ensaio clínico de contagens absolutas de linfócitos e taxa de recaída em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente. *Clin Pharmacokinet*, 2019; 58(3): 325–333.