

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Esclerose Múltipla

Nº 357

Março/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de



diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

O PCDT de Esclerose Múltipla (EM) do Ministério da Saúde a ser atualizado refere-se ao publicado no Diário Oficial da União por meio da Portaria SAS/MS nº 391 de 05 de maio de 2015. A atualização deste PCDT ocorre devido à aprovação da incorporação no SUS dos medicamentos teriflunomida e fumarato de dimetila para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla e o fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. Essa inclusão foi amplamente discutida na CONITEC e ratificada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 10 de 02 de abril de 2018.

Assim, cumprindo as orientações da Lei nº 12.401/2011, propôs-se a atualização do PCDT da referida doença a fim de contemplar as condições em que esta nova apresentação farmacêutica será disponibilizada no tratamento às pessoas acometidas pela esclerose múltipla.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes^{1,2}.

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos^{3,4}.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parêstesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados⁵, sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Estes critérios são os adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de esclerose múltipla.

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais⁶. O tratamento inicial deve ser feito com



uma das opções entre o glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b) ou com teriflunomida.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose múltipla. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE(CID-10)

- G35 Esclerose Múltipla

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base nos Critérios de McDonald revisados e adaptados⁵ (Tabela1). Exame de ressonância magnética (RM) do encéfalo demonstrará lesões características de desmielinização; devem ser realizados alguns exames laboratoriais (exames de anti-HIV e VDRL e dosagem sérica de vitamina B12) no sentido de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. Deficiência de vitamina B12, neurolues ou infecção pelo HIV (o vírus HIV pode causar uma encefalopatia com imagens à RM semelhantes às que ocorrem na EM) apresentam quadros radiológicos semelhantes aos de EM, em alguns casos. O exame do líquido será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica (por exemplo, suspeita de neurolues, ou seja, VDRL positivo no sangue e manifestação neurológica). O Potencial Evocado Visual também será exigido apenas quando houver dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença.



Tabela 1- Critérios de McDonald⁵ revisados e adaptados

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff, presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares; (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.

Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM; uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão



impregnada pelo contraste no encéfalo; lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff.

A necessidade de o paciente apresentar 2 surtos para o diagnóstico atualmente pode ser substituída por 1 surto associado à progressão de lesões à RM (novas lesões ou surgimento de impregnação pelo gadolínio em lesões anteriormente não impregnadas, ou aumento do tamanho de lesões prévias), após o primeiro surto.

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS), que se encontra no **Apêndice 2**.

O EDSS é a escala mais difundida para avaliação de EM. Possui vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorizar o seguimento do paciente.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;
- EM-RR (remitente recorrente) ou EM-SP (forma secundariamente progressiva);
- Lesões desmielinizantes à RM; e
- diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Para receber o finngolimode, os critérios de inclusão são os seguintes:

- diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;
- lesões desmielinizantes à RM;
- diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas;



- pacientes que apresentam a forma Remitente-Recorrente (EM-RR);
- falha terapêutica à betainterferona ou ao glatirâmer ou à teriflunomida;
- ausência de contraindicação ao uso do fingolimode (ou seja, uso concomitante de beta-bloqueadores ou antiarrítmicos, ECG com intervalo QTc acima de 470 ms em mulheres ou QTc acima de 450 ms em homens, pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave não tratada); e
- disponibilização de centro especializado, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes que utilizarem o medicamento, conforme especificamente estabelecido para o fingolimode nos itens 7.CENTRO DE REFERÊNCIA e 9.MONITORIZAÇÃO.

Para receber o natalizumabe, os pacientes, além dos critérios citados,

- devem ter apresentado falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode;
- devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa;
- devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax; e
- devem apresentar ao hemograma neutrófilos⁷ acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³.



5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- EM-PP ou EM-PP com surto;
- incapacidade de adesão ao tratamento e de monitorização dos efeitos adversos; ou
- intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos.

Adicionalmente, serão excluídos:

Para o uso de fingolimode : pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada ou apneia do sono grave não tratada e elevação basal das aminotransferases/transaminases mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade.

Para o uso de natalizumabe : pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), pacientes que apresentem maior risco de infecções oportunistas, como pacientes imunocomprometidos, e pacientes com câncer, exceto se carcinoma basocelular de pele⁸.

6 CASOS ESPECIAIS

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM:

Esta condição se refere a pacientes com o primeiro surto sugestivo de EM, sem fechar todos os critérios diagnósticos atuais da doença, mas que possuem ao menos 2 lesões típicas de EM à RM cerebral. Estas lesões são desmielinizantes, com pelo menos 1 ovalada, periventricular ou infratentorial, medindo ao menos 3 mm de diâmetro. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o sistema nervoso central (SNC), doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O preenchimento dos critérios deve ser feito de acordo com o previsto pelos



Critérios de McDonald revisados e adaptados, em que há necessidade de demonstrar disseminação no espaço e no tempo. Entende-se por disseminação no espaço RM preenchendo os Critérios de Barkhoff ou RM com pelo menos duas lesões sugestivas de EM e líquido cefalorraquidiano (LCR) positivo (presença de bandas oligoclonais pelo método qualitativo ou aumento do índice de IgG pelo método quantitativo). Entende-se por disseminação no tempo a presença de um segundo surto (pelo menos 30 dias após o surto inicial) ou RM com nova lesão em T2 (pelo menos 30 dias após a RM anterior) ou nova impregnação pelo gadolínio em lesão situada em topografia diferente da do surto anterior (após pelo menos 3 meses da RM anterior). Quatro estudos⁸⁻¹¹ sugerem redução da taxa de conversão para EM nos pacientes tratados com glatirâmer ou betainterferona em relação ao placebo que receberam medicamento imediatamente após o surto inicial. Tal redução da taxa de conversão para EM variou de 37%-44% na análise dos estudos após 2 anos de seguimento. Contudo, meta-análise publicada pela Cochrane¹² mostrou haver necessidade de mais estudos para recomendar tal indicação.

Assim, este Protocolo preconiza que todo paciente que apresentar um único surto da doença deva primeiro ser acompanhado com RM de crânio a cada 3-6 meses, com o objetivo de identificar o surgimento de novas lesões desmielinizantes ou lesões impregnadas pelo contraste que não apresentavam esta característica antes ou, ainda, aumento das dimensões de lesões previamente existentes. Qualquer das alterações configura quadro evolutivo, permitindo o diagnóstico de EM de forma antecipada.

Crianças e adolescentes

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nestes casos, recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para afastar leucodistrofias. Confirmada a doença, pode-se tratar com betainterferonas (qualquer representante) ou glatirâmer. Inexistem ensaios clínicos para esta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento em crianças e adolescentes séries de casos¹³⁻¹⁵ em que se demonstra bom perfil de segurança. Quanto à escolha do medicamento,



qualquer uma das opções - betainterferonas ou glatirâmer - pode ser utilizada. A teriflunomida, o fumarato de dimetila, o fingolimode e o natalizumabe não estão aprovados para uso em menores de 18 anos, não havendo ensaios clínicos com crianças e adolescentes^{8,16}, razões pelas quais não são preconizados neste Protocolo para essa faixa etária.

Gestantes

Na gestação, a doença fica mais branda, com redução de até 80% da taxa de surtos^{16,17}. Contudo, no primeiro trimestre, pode voltar a ficar muito ativa, com risco de surtos mais graves. Em casos de evolução favorável da doença (EDSS estável e baixo, baixa taxa de surtos), recomenda-se não usar imunomoduladores nem imunossupressores por possuírem perfil de segurança desfavorável na gestação. Seu uso deve ser oferecido para casos em que a evolução clínica da doença vem sendo desfavorável. De qualquer forma, esta decisão é do médico assistente. Caso o fingolimode venha a ser indicado, recomenda-se o uso de método anticoncepcional eficaz durante e até dois meses após o término do tratamento com este medicamento conforme orientação do fabricante, pois é o tempo que o medicamento leva para ser completamente eliminado do organismo¹⁶.

Há dúvidas acerca dos riscos de amamentar, e não há dados na literatura para apoiar qualquer decisão. Assim, recomenda-se não amamentar.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se o atendimento dos pacientes em serviços especializados para avaliação diagnóstica por médicos neurologistas e prescrição dos medicamentos. O fingolimode deve ter a sua primeira dose administrada em serviços especializados, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes que utilizarem o medicamento – emergências dos hospitais, enfermarias dos hospitais, clínicas de cardiologia com recursos humanos e equipamentos adequados para atendimento de



urgências e emergências cardiológicas, clínicas de neurologia com recursos humanos e equipamentos adequados para atendimento de urgências e emergências cardiológicas ou consultórios médicos com possibilidade de realizar Eletrocardiograma basal e após 6 horas e médico monitorando os sinais vitais a cada hora durante 6 horas.

8 TRATAMENTO

O tratamento de EM é baseado em ensaios clínicos da década de 1990, em que quatro fármacos foram testados contra placebo, todos com resultados favoráveis. Atualmente, há novos estudos *head-to-head* e também meta-análises de diferentes tratamentos.

A betainterferona foi o primeiro medicamento a demonstrar eficácia^{18,19}, independentemente de sexo²⁰, e é o fármaco de referência no tratamento da EM. Sua utilização foi testada até mesmo em pacientes sem o diagnóstico completo de EM, mas que apresentavam síndrome clínica isolada com elevado risco para o seu desenvolvimento^{21,22}. Observaram redução da taxa de relapso, mas sem benefício em taxa de incapacidade ou de alterações na RNM. Comparação de apresentações diferentes de betainterferonas também não demonstrou diferenças de efetividade e tolerância entre as apresentações testadas^{23,24}.

O acetato de glatirâmer na dose de 40 mg administrado 3 vezes por semana foi avaliado em um ensaio clínico randomizado comparativamente com placebo, que incluiu 1.404 pacientes²⁵. Esse esquema demonstrou eficácia (34% de redução de relapso e 34,7% de redução de novas lesões na ressonância) bem como foi bem tolerada.

Após análise de recente e extensa revisão sistemática da literatura, observou-se que nenhuma das opções terapêuticas é superior a betainterferona em todos os desfechos avaliados: ausência de surto, ausência de progressão clínica e ausência de progressão na ressonância magnética²⁶.



O uso de imunossupressores não é a primeira opção, mas a azatioprina mostrou-se eficaz, como demonstrado em alguns ensaios clínicos²⁷ e em meta-análise recente²⁸, sendo seu uso orientado neste Protocolo. O uso de mitoxantrona, que parecia promissor²⁹, atualmente vem sendo evitado, pois diversas séries de casos demonstraram baixo perfil de segurança³⁰. O uso de corticosteroides a longo prazo não é recomendado no tratamento de EM³¹, tampouco a associação de medicamentos devido à falta de evidências de benefício terapêutico³². Meta-análise que objetivou comparar o uso de corticoide intravenoso com o oral incluiu 5 estudos e 215 pacientes e não observou diferença entre as duas vias no escore de EDSS³³.

Em casos de EM-RR refratários a betainterferona, preconiza-se trocá-la por glatirâmer, pois há elevada taxa de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia das interferonas³⁴. A associação de betainterferona com glatirâmer não demonstrou benefício em ensaio clínico que incluiu 1.008 pacientes seguidos por 3 anos³⁵.

A adição de estatinas à terapia com betainterferona não demonstrou benefício em relação à monoterapia com betainterferona conforme observado em meta-análise³⁶ e ensaios clínicos^{37,38}. A associação de colestiferol ao tratamento com betainterferona foi avaliada em ensaio clínico que não demonstrou diferença entre os grupos (colecalciferol ou placebo) exceto por ter apresentado menor número de lesões nas raízes nervosas (T1)³⁹.

Também não demonstraram benefício os estudos que avaliaram o uso de ômega-3 em monoterapia ou associado a betainterferona⁴⁰ e ginkgobiloba⁴¹.

Em 2017, foram incorporados para o tratamento de EM-RR a teriflunomida e o fumarato de dimetila.

A teriflunomida foi incorporada como opção na primeira linha de tratamento, como o são também a betainterferona e o glatirâmer. Trata-se de um agente imunomodulador e anti-inflamatório que atua no bloqueio da proliferação de linfócitos ativados, diminuindo a inflamação e dano à mielina no sistema nervoso central⁴². Os benefícios com uso deste medicamento são, por exemplo, via de



administração oral, maior adesão ao tratamento, facilidade de administração, tolerabilidade, maior eficácia, possibilidade de *washoute* facilidade de armazenamento⁴³.

Em suma, glatirâmer, betainterferonas e teriflunomida são os fármacos de primeira escolha indicados neste Protocolo. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz²⁸.

O fumarato de dimetila foi incorporado como opção terapêutica após falha de algum dos medicamentos da primeira linha de tratamento. Este medicamento atua regulando positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2⁴²⁻⁴⁶.

Dois revisões sistemáticas com meta-análise e comparação indireta apontaram melhores resultados de eficácia para desfechos clínicos relevantes, quando comparado o fumarato de dimetila com os medicamentos da primeira linha de tratamento^{47,48}. Todavia, apresentou menor eficácia e melhor perfil de segurança quando comparado ao fingolimode e natalizumabe⁴⁷⁻⁴⁹.

Ainda em 2017, foi aprovado o uso de fingolimode para o tratamento de pacientes adultos com EM-RR após falha terapêutica ou resposta sub-ótima aos medicamentos da primeira linha de tratamento. Se trata de um modulador do receptor esfingosina-1-fosfato que atua no bloqueio de receptores nas células T (esfingosina-1-fosfato)⁵⁰. Ele está associado a reduções significativas apresenta benefícios na redução da incidência de surtos, da taxa anualizada de surtos e da progressão de incapacidade⁵¹⁻⁵³.

O fingolimode foi avaliado em dois ensaios clínicos randomizados, um comparado com placebo⁵⁵ e outro a betainterferona 1a⁵⁶. Os dois estudos incluíram pacientes com EM-RR que haviam apresentado pelo menos dois surtos durante os dois anos antes da randomização ou pelo menos um surto no ano anterior à randomização, e que tinham obtido um escore na EDSS entre 0 e 5,5. A taxa de surtos foi significativamente menor para os grupos que utilizaram o fingolimode em relação à betainterferona (0,16 versus 0,33) e ao placebo (0,18 versus 0,40). A



porcentagem de pacientes que não apresentaram surtos foi de 83% versus 69% quando comparado à betainterferona e de 70% versus 46% quando comparado ao placebo, sendo a diferença estatisticamente significativa em ambos os estudos. Nos dois estudos foram comparadas duas doses de fingolimode (0,5 mg e 1,25 mg), sendo que a dose menor mostrou-se igualmente eficaz e mais segura.

Outros estudos que também avaliaram o fingolimode apontaram também redução da incidência de novos surtos⁵¹⁻⁵³, da taxa anual destes⁵¹⁻⁵³, da progressão da incapacidade⁵¹⁻⁵³, além de se mostrar seguro, com maior incidência apenas de cefaleia e fadiga⁵⁷.

O início do tratamento com fingolimode está associado à ocorrência de atrasos na condução atrioventricular, geralmente bloqueios atrioventriculares de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Bloqueios atrioventriculares de segundo grau, geralmente Mobitz tipo I (Wenckebach), foram observados em menos de 0,2% dos pacientes. Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível, caracterizados por início repentino de cefaleia grave, náusea, vômitos, alteração do estado mental, distúrbios visuais e convulsões, foram relatados na dose de 0,5 mg em estudos clínicos e na pós-comercialização. O fingolimode leva à redução da contagem de linfócitos periféricos, que é dependente da dose, para 20%–30% dos valores basais, devido ao sequestro reversível de linfócitos em tecidos linfoides. As reações adversas mais frequentes (incidência igual ou acima de 10%) na dose de 0,5 mg foram cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas^{55,56}.

O natalizumabe, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade³⁸⁻⁴³ é o medicamento indicado para casos de falha terapêutica ao fingolimode, tendo seu benefício definido em ensaios clínicos e meta-análise⁵⁸.

Reações adversas graves, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) foi relatada com natalizumabe⁵⁹, principalmente quando usado em associação com betainterferona. Em função dos casos de LEMP, preconiza-se o uso do natalizumabe sem qualquer associação com outro imunomodulador ou



imunossupressor, sendo esta uma condição indispensável para sua administração. Neste sentido, preconiza-se o uso de natalizumabe em caso de falha terapêutica ou história de alergia ao fingolimode.

Portanto, tendo o paciente iniciado o tratamento para EM-RR com algum dos medicamentos da primeira linha (glatirâmer, betainterferona ou teriflunomida) e, por intolerância, reações adversas ou falta de adesão ao tratamento, o medicamento deve ser substituído por outro da primeira linha ou pelo fumarato de dimetila. Já para os casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer um dos medicamentos de primeira linha, este pode ser substituído por outro da primeira linha, fumarato de dimetila ou fingolimode. Apenas nos casos de falha terapêutica com fingolimode ou contraindicação a este, deve-se prescrever o natalizumabe.

A metilprednisolona é indicada para o tratamento de surto de EM durante 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos.

8.1 ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

PRIMEIRA LINHA (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida)

Betainterferona, glatirâmer e teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa)²⁸.

SEGUNDA LINHA (betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode)

a) Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila.

b) Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer



outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.

TERCEIRA LINHA (fingolimode)

Em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.

QUARTA LINHA (natalizumabe)

Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contra-indicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado, indica-se o natalizumabe.

8.2 FÁRMACOS

- Glatirâmer(60-63): frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg.
- Betainterferonas (1a ou 1b)(64-67): seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000 UI (30 mcg)), seringa preenchida de betainterferona 1a (12.000.000 UI (44 mcg)), frasco-ampola de betainterferona 1b (9.600.000 UI (300mcg)).
- Teriflunomida (42): comprimidos de 14mg.
- Azatioprina(7): comprimidos de 50mg.
- Metilprednisolona(60): frasco-ampola de 500mg.
- Fumarato de dimetila: comprimidos de 120 mg e 240 mg.
- Fingolimode: cápsulas de 0,5 mg.
- Natalizumabe(68-72): frasco-ampola de 300mg.

8.3 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- Glatirâmer: 20 mg, por via subcutânea, 1 vez ao dia.
- Betainterferona 1a: 22 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.



- Betainterferona 1a: 44 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.
- Betainterferona 1a: 30 mcg, por via intramuscular, 1 vez por semana.
- Betainterferona 1b: 300 mcg, por via subcutânea, de 48 em 48 horas
- Teriflunomida: 14mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
- Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
- Metilprednisolona(apenas para tratamento do surto de EM):1g/dia, por via intravenosa durante 3-5 dias.
- Fumarato de dimetila: 120 mg, por via oral, duas vezes por dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para 240 mg, duas vezes ao dia (46).
- Fingolimode: 0,5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Natalizumabe: 300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês.

8.4 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de efeitos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação. Consideram-se falha terapêutica dois ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significantes, pouco responsivas à pulsoterapia) ou evolução do EDSS em 1 ponto, ou progressão significativa de lesões em atividade da doença. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados, inclusive com fingolimode e natalizumabe

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora sintomática.
- Diminuição da frequência e gravidade das recorrências.
- Redução do número de internações hospitalares.



8.6 MONITORIZAÇÃO

Betainterferonas

A monitorização dos pacientes é clínico-laboratorial. Devem ser observados taxa e gravidade dos surtos, escala de incapacidade (EDSS), efeitos adversos e perfil laboratorial (hemograma, TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TSH).

Os parâmetros clínicos (taxa e gravidade dos surtos, bem como EDSS) e o perfil laboratorial deverão ser observados. Os efeitos adversos devem ser monitorizados com a avaliação do perfil laboratorial em 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses.

O TSH deverá ser realizado antes do início do tratamento, devido à concomitância de EM e doença da tireoide em aproximadamente 8% dos casos. Alterações da disfunção tireoideana deverão ser monitorizados anualmente⁷³⁻⁷⁵.

Em caso de efeitos adversos clínicos ou alteração laboratorial, a conduta médica deve seguir as recomendações a seguir.

Alterações de provas hepáticas^{69,70}.

Para valores de TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT e fosfatase alcalina, deve-se seguir a classificação de gravidade em grau 1 (1-2,5 vezes acima do limite superior da normalidade), grau 2 (2,5-5 vezes acima do limite superior da normalidade), grau 3 (5-20 vezes acima do limite superior da normalidade) e grau 4 (mais de 20 vezes acima do limite superior da normalidade).

Para valores de bilirrubinas, deve-se seguir a classificação de gravidade em grau 1 (1-1,5 vezes acima do limite superior), grau 2 (1,5-3 vezes acima do limite superior), grau 3 (3-10 vezes acima do limite superior) e grau 4 (mais de 10 vezes acima do limite superior). As seguintes condutas são preconizadas, de acordo com a classificação de gravidade:

- Grau 4 ou icterícia - suspender a betainterferona definitivamente;
- Grau 3 - interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem menos de 2,5 vezes acima do limite superior;



- Grau 3 “de forma recorrente” - suspender a betainterferona definitivamente;
- Grau 2 - interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem menos de 2,5 vezes acima do limite superior.

Alterações de hemograma - reduzir a dose pela metade ou suspender, frente a qualquer uma das seguintes alterações(75):

- hemoglobina menor de 10g/dl;
- leucócitos abaixo de 3.000/mm³;
- neutrófilos abaixo de 1.500/mm³;
- linfócitos abaixo de 1.000/mm³;
- plaquetas abaixo de 75.000/mm³.

Alguns eventos adversos, como depressão, alterações menstruais, inflamação ou necrose de pele nos locais de injeção subcutânea e sintomas gripais, devem ser monitorizados durante o tratamento.

Glatirâmer

A monitorização é clínica (taxa de surtos, EDSS e efeitos adversos). Alterações hepáticas não são frequentes. Os efeitos adversos mais comuns são as reações de pele (lipoatrofia) em 45% dos pacientes. Podem ocorrer desde quadros leves até mais graves. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação. Outras reações menos comuns são dor torácica (21%), dispneia (19%), ansiedade (23%) e linfadenopatia (12%). Quando qualquer uma destas reações ocorrer, as doses subsequentes do glatirâmer devem ser reduzidas para 25% da dose preconizada por alguns dias; recomenda-se aumento de 25% da dose de forma progressiva até que seja atingida a dose usual. Devido ao risco de linfadenopatia, os pacientes devem ter os linfonodos cervicais, axilares e inguinais palpados periodicamente⁶⁴. Não são exigidos testes laboratoriais.



Teriflunomida

A monitorização é clínico-laboratorial (pressão sanguínea, sintomas de infecção e hemograma antes de iniciar o tratamento e durante a terapia).

Dentre as reações adversas mais frequentes destacam-se a cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da enzima alanina aminotransferase (ALT/TGP). As condutas preconizadas são as mesmas dadas relativamente às betainterferonas.

Azatioprina

A monitorização é clínico-laboratorial (taxa de surtos, EDSS, efeitos adversos, TGO/AST, TGP/ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma), realizada 30-60 dias após o início e depois de 6/6 meses. As mesmas condutas de monitorização para o uso de betainterferonas devem ser seguidas.

Fumarato de dimetila

Exame de hemograma completo com contagem de linfócitos recente (até 6 meses) deve ser solicitado antes de iniciar o tratamento e a cada 6 meses⁴⁶.

Entre os eventos adversos foi relatada a ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em situação de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração deste medicamento. Recomenda-se a interrupção do tratamento diante do primeiro sinal ou sintoma sugestivo da doença, seguida da investigação diagnóstica.

Fingolimode

Antes de iniciar o tratamento, deve ser solicitado contagem de leucócitos e após dois meses de finalizado o tratamento. Nos casos de pacientes com infecção ativa grave, o início do tratamento deve ser adiado até a sua resolução. Devido ao risco de LMP, em caso de sintomas clínicos ou resultados de imagem de ressonância magnética sugestivos da doença, o tratamento deve ser suspenso até que o



diagnóstico tenha sido totalmente excluído. Durante o tratamento e até os dois meses subsequentes, as vacinações podem ser menos eficazes^{55,56,75}.

Deve-se solicitar AST/TGO, ALT/TGP e bilirrubinas antes de iniciar o tratamento; caso haja sintomas sugestivos de disfunção hepática (náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados ou urina escura), repetir essas dosagens. Em caso de hepatotoxicidade grave (aumento de 5 vezes o valor basal de aminotransferases/transaminases) o tratamento com fingolimode deve ser suspenso.

Devido ao risco de edema macular, caso pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia com fingolimode, uma avaliação de fundo dos olhos, incluindo a mácula, deve ser realizada. Pacientes com esclerose múltipla e diabetes melito ou com histórico de uveíte devem ser submetidos a uma avaliação oftálmica antes do início da terapia com fingolimode e ter avaliações de acompanhamento enquanto recebem esse medicamento.

Deve-se estar atento para sintomas sugestivos de encefalopatia e carcinoma basocelular; caso ocorram, o fingolimode deve ser suspenso.

Recomenda-se a realização de eletrocardiograma de repouso antes e após seis horas do término da administração do medicamento. A primeira dose de fingolimode deve ser realizada sob supervisão médica, com aferição da pressão arterial e do pulso a cada hora durante um período de seis horas. Caso sintomas relacionados à bradiarritmia ocorram, ações apropriadas devem ser iniciadas conforme necessário, e o paciente deve ser observado até que os sintomas tenham sido resolvidos. Se o paciente necessitar de intervenção farmacológica durante o período de observação da primeira dose aplicada, deve ser instituído monitoramento durante a noite, em um centro médico, e a estratégia de vigilância da primeira dose deve ser repetida na segunda dose. Todos os cuidados que se deve ter com a primeira dose do fingolimode também devem ser tomados à reintrodução do tratamento se houver interrupção de uso superior a duas semanas, pois os efeitos adversos sobre a frequência cardíaca e a condução atrioventricular poderão ocorrer após a reintrodução. Da a mesma forma, os mesmos cuidados deverão ser



aplicados se houver interrupção de um ou mais dias nas duas primeiras semanas do tratamento e de sete ou mais dias nas terceira e quarta semanas.

Em centro médico especializado (urgências e emergências de hospitais e clínicas cardiológicas com atendimento 24 horas) até a resolução dos eventos adversos também é requerida:

- Se o ritmo cardíaco em seis horas após a aplicação da dose for abaixo de 45 batimentos por minuto ou for o menor valor pós-dose aplicada (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado); neste caso pode-se estender o período de observação por mais duas horas antes de encaminhar o paciente a algum centro médico.
- Se o ECG de seis horas após a aplicação da primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior;
- Se o ECG mostrar um intervalo QT igual ou acima de 500 milissegundos na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por toda a noite.

Antes de se iniciar o tratamento, uma contagem recente (menos de seis meses) de leucócitos deve estar disponível. O início do tratamento com fingolimode deve ser postergado em pacientes com infecção grave.

Natalizumabe

A monitorização é clínico-laboratorial. As reavaliações deverão ser semestrais, necessitando de laudo que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e EDSS realizado a cada 3 meses), efeitos adversos e hemograma. Hemograma deve ser realizado mensalmente antes de cada infusão. Em caso de alteração, deve-se repetir o exame a cada 15-30 dias até a melhora das contagens. Se não houver melhora, o medicamento não deve ser utilizado até que haja normalização das contagens.

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus políoma), que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos, e que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. O vírus é amplamente difundido na população, de



modo que o teste para o vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP. A positividade do teste isoladamente não deve ser critério para contraindicar o uso do natalizumabe, pois são os exames periódicos de imagem (ressonância magnética) que evidenciam precocemente a LEMP e contribuem para a redução dos possíveis danos a ela relacionados.

Devido ao aumento do risco de desenvolver LEMP, os benefícios e riscos do tratamento com natalizumabe devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e pelo paciente: Pacientes que tenham todos os três fatores de risco para desenvolver LEMP (resultado positivo para anticorpo anti-VJC, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP. Para pacientes que tenham todos os três fatores de risco, o tratamento com natalizumabe deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos⁸.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes de esclerose múltipla devem ser atendidos em serviços especializados, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes, mormente os que utilizem o fingolimode.

Deverão ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Deve ser, ainda, demonstrada a capacidade (do paciente ou familiar) de assegurar que a adesão ao tratamento será mantida e que a monitorização dos efeitos adversos será adequadamente realizada e relatada ao médico prescritor.

Verificar na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo



10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS

1. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(4):208-13.
2. YD F, M P. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;479- 82.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
4. A F, MA S. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia 2008. 351-62p.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
6. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, E C. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
7. Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W, et al. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol.* 2007;187(1-2):156-8.
8. Bula do medicamento Natalizumabe. Disponível em: <http://www.biogenidec.com.br/produtos.aspx?ID=14070>
9. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357(9268):1576-82.
10. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(13):898-904.
11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007;370(9585):389- 97.
12. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503-11.



13. M C, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, L D. Recombinant interferon beta or glatirâmer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane DatabaseSyst Rev.*2008.
14. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.*2006;66(4):472-6.
15. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;67(3):511-3.
16. Bula do medicamento Fingolimode.
Disponível em:
<http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1823.pdf>
17. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.*2009;30(3):193-9.
18. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med.*1998;339(5):285-91.
19. Fragoso YD, Finkelsztein A, Comini-Frota ER, da Gama PD, Grzesiuk AK, Khouri JM, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *ArqNeuropsiquiatr.* 2009;67(3A):657-60.
20. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *ClinTher.*2010;32(11):1871-88.
21. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci.*2012;312(1-2):97-101.
22. Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, Clanet M, Phillips JT, Herndon RM, et al. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. *MultScler.*2011;17(3):353-60.
23. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
24. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High- Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol.*2012;69(2):183-90.
25. Nafissi S, Azimi A, Amini-Harandi A, Salami S, shahkarami MA, Heshmat R. Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: a double blind randomized clinical trial. *ClinNeurolNeurosurg.*2012;114(7):986-9.
26. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *ClinTher.*2012;34(4):857-69.e9.



27. Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddlestone J, Bennett R, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferonbeta-1a versus subcutaneous interferon beta-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol.*2012;12:154.
28. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Group GS. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.*2013;73(6):705-13.
29. Benedetti MD, Massacesi L, Tramacere I, Filippini G, La Mantia L, Solari A, et al. Non-inferiority of azathioprine versus interferon beta for relapsing remitting multiple sclerosis: A multicenter randomized trial. *Neuroepidemiology.*2012;39(3-4):218-9.
30. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.*2007(4):CD003982.
31. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2011;82(12):1344-50.
32. Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology.*2008;71(6):457-8.
33. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.*2008(1):CD006264.
34. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *MultScler.*2009;15(8):965-76.
35. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.*2012;12:CD006921.
36. Allen FL, Osei-assibey G, Arnold R, Deniz B. Indirect treatment comparison (itc) analysis of therapies that are often considered for treatment-experienced patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Value in Health.* 2012;15(4):A141.
37. Campbell J, McQueen RB, Corboy J, Vollmer T, Nair K. New versus old: Long-term comparative effectiveness research projections for disease modifying therapies in relapse-remitting multiple sclerosis. *Neurology.*2012;78(1).
38. Sorensen PS, Lycke J, Eralinna JP, Edland A, Wu X, Frederiksen JL, et al. Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):691-701.
39. Kamm CP, El-Koussy M, Humpert S, Findling O, von Bredow F, Burren Y, et al. Atorvastatin added to interferon beta for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2012;259(11):2401-13.
40. Bhardwaj S, Coleman CI, Sobieraj DM. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.*2012;69(17):1494-9.
41. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M,



- et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. 2012;83(5):565-71.
42. SANOFI-GENZYME. Bula profissional Aubagio. 2015. p. 1–23.
43. Relatório de incorporação da CONITEC nº 259 de abril de 2017, teriflunomida
44. Linker RA, Haghikia A (2016) Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 7:198–207. doi: 10.1177/2040622316653307
45. Bompreszi R (2015) Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord* 8:20–30. doi: 10.1177/1756285614564152
46. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda (2016) Tecfidera. Bula do medicamento.
47. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. (2015) Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2
48. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, et al. (2016) Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 9:23–30. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.001
49. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. (2016) Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* 5:45–57. doi: 10.1007/s40120-016-0042-8.
50. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Mar;33(2):91–101.
51. Braune S, Lang M, Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Feb 8;263(2):327–33.
52. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of Switch to Fingolimod or Interferon Beta/Glatiramer Acetate in Active Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015 Apr 1;72(4):405.
53. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, Capkun G, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88472.
54. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Houry SJ. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J Neuroimmunol*. 2015 Dec;289:93–7.
55. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo- controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387- 401.
56. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*.2010;362(5):402-15.
57. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the



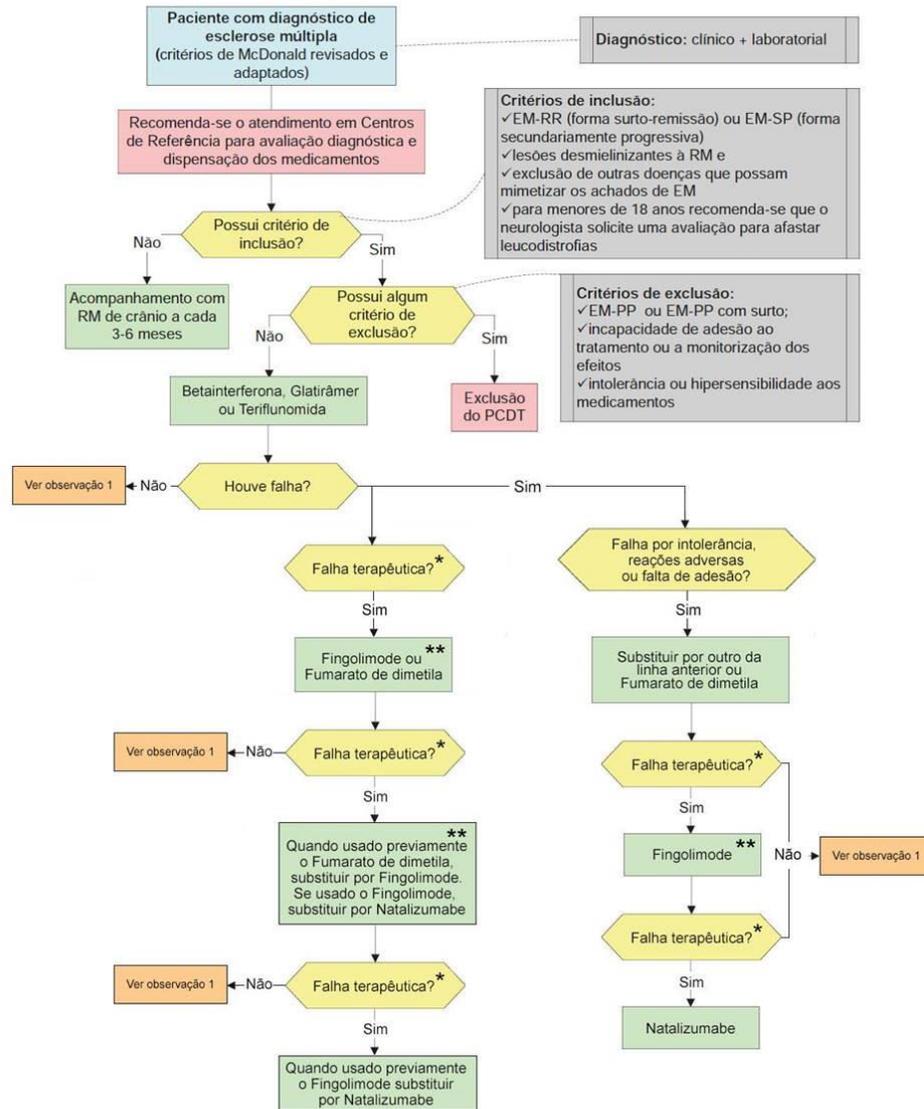
- randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Sep;3(5):607–19.
58. Dalton CM, Miszkief KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(4):407-13.
59. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012;259(5):898-905.
60. Tyas D, Roskell N, Zimovetz E, Rycroft C, Eckert B. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Neurology*. 2012;78(1).
61. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. *Value in Health*. 2011;14(7):A317-A8.
62. MB B, A M, S S, M W, H C, E D. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 1987:408-14.
63. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998;50(3):701-8.
64. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-- measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-7.
65. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler*. 2003;9(4):349-55.
66. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993:655-61.
67. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *The Multiple Sclerosis*.
68. Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung HP. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(7):403-12.
69. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):327-40.
70. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
71. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911-23.



72. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*.2009;72(9):806-12.
73. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study.1999:[679-86pp.].
74. Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta- analysis. *ArqNeuropsiquiatr*.2008;66(1):8-10.
75. Novartis Biociências SA. GILENYA™ - cloridrato de fingolimode. Bula profissional. Anvisa; 2016.



Fluxograma de Tratamento para Esclerose Múltipla



Observação 1: Manter tratamento e monitorar.

*Falha terapêutica:

- ✓ 2 ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivos à pulsoterapia) ou
- ✓ evolução do EDSS em 1 ponto, ou
- ✓ progressão significativa de lesões em atividade da doença.

** Nos casos de contraindicação ao Fingolimode, substituir por Natalizumabe.

Situações Especiais:

- ✓ **Pacientes pouco aderentes a terapia parenteral:** azatioprina, em monoterapia, pode ser considerada para tratamento.
- ✓ **Surto:** metilprednisolona pode ser utilizado para tratamento por curto período (3-5 dias). Suspende o uso de outros medicamentos durante esse período.
- ✓ **Gestantes:** não é recomendado o tratamento. Para pacientes com evolução desfavorável, o médico pode considerar a utilização dos imunomoduladores ou imunossupressores.

Critérios de exclusão para fingolimode:

- ✓ apresentar bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada.
- ✓ apresentar apnéia do sono grave não tratada
- ✓ apresentar elevação basal das aminotransferases/transaminases mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade

Critérios de exclusão para natalizumabe:

- ✓ apresentar leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)
- ✓ apresentar maior risco de infecções oportunistas



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, GLATIRÂMÉR, BETAINTERFERONAS, TERIFLUNOMIDA,
FURAMATO DE DIMETILA, FINGOLIMODE E NATALIZUMABE.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de azatioprina, glatirâmer, betainterferonas e natalizumabe, indicados para o tratamento de esclerose múltipla.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas;
- redução do número de internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da betainterferona, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos;
- é pouco provável que o glatirâmer apresente risco para o bebê; os benefícios potenciais provavelmente sejam maiores que os riscos;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos das betainterferonas: reações no local de aplicação, sintomas de tipo gripal, distúrbios menstruais, depressão (inclusive com ideação suicida),



ansiedade, cansaço, perda de peso, tonturas, insônia, sonolência, palpitações, dor no peito, aumento da pressão arterial, problemas no coração, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, falta de ar, inflamação na garganta, convulsões, dor de cabeça e alterações das enzimas do fígado;

- efeitos adversos do glatirâmer: dor e irritação no local da injeção, dor no peito e dores difusas, aumento dos batimentos do coração, dilatação dos vasos, ansiedade, depressão, tonturas, coceira na pele, tremores, falta de ar e suor;

- efeitos adversos da teriflunomida: cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da enzima alanina aminotransferase (ALT/TGP);

- efeitos adversos do furamato de dimetila: rubor, eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior), linfopenia, leucopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de aminotransferases. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade;

- efeitos adversos do fingolimode: dor de cabeça, dor nas costas, diarreia, tosse, tontura, fraqueza, queda de cabelo, falta de ar, elevação das enzimas do fígado, infecções virais, sinusite, problemas de visão e diminuição dos batimentos no coração que podem acontecer logo após a administração da primeira dose do medicamento e até seis horas após. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade;

- efeitos adversos do natalizumabe: dor de cabeça, tontura, vômitos, náuseas, alergias, arrepios, cansaço e alterações nas enzimas do fígado. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade.



Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() azatioprina

() betainterferona 1a

() betainterferona 1b

() glatirâmer

() teriflunomida

() fumarato de dimetila

() fingolimode

() natalizumabe

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			



Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, em 08/02/2010, com os seguintes termos: "MultipleSclerosis" and "Therapeutics" and ("Interferonbeta" or "glatirâmeracetate" or "azathioprine" or "cyclophosphamide" or "natalizumab" or "methylprednisolone"). Foram estabelecidos limites para ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados. Na base de dados Cochrane, foram realizadas, na mesma data, buscas de revisões sistemáticas completas que contivessem a expressão "multiplesclerosis" no título. Foram selecionadas as que tratavam de fármacos voltados ao tratamento da história natural da doença. Não foram localizados estudos clínicos relevantes para o uso de ciclofosfamida no tratamento da esclerose múltipla.

Para busca de artigos do tratamento em crianças e gestantes, foram também incluídos os unitermos "children", "pregnancyorgestation" e "diagnosis", ampliando-se os limites com a inclusão de artigos de coorte ou séries de casos.

As buscas não foram restritas para data, e de todos os artigos revisados foram incluídos aqueles de interesse para a elaboração do PCDT. Também foram incluídos artigos não indexados. Outras fontes consultadas foram livros-texto e o UpToDate versão 17.3.

Em 21/08/2013 foi feita atualização de busca desde 08/02/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "MultipleSclerosis" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, RandomizedControlledTrial", a busca resultou em 168 artigos sendo 24 meta-análises e 144 ensaios clínicos randomizados. Entre as meta-análises, 5 foram excluídas por não avaliarem desfechos clínicos considerados clinicamente relevantes, 10 por não avaliarem terapia farmacológica, 1 por não avaliar eficácia



terapêutica de intervenções, 1 por ser revisão narrativa e 1 por ser em idioma chinês e outro em alemão. Considerando que a meta-análise mais abrangente incluiu os estudos publicados até janeiro de 2011, a avaliação dos ensaios clínicos foi limitada aos 108 artigos publicados após esta data: 10 foram excluídos por serem protocolos de ensaios clínicos, subanálises post-hoc de ensaios clínicos ou ainda extensão de ensaios clínicos, 41 por não avaliarem terapia farmacológica da esclerose múltipla, 7 por não avaliarem desfechos clínicos clinicamente relevantes, 17 por não serem estudos de fase III, 12 por avaliarem medicamentos não registrados no Brasil para o tratamento da esclerose múltipla e 3 por idioma russo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos "MultipleSclerosis" e "therapy" e as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed, foram encontradas 25 publicações. Destas, 17 foram excluídas por não avaliarem terapia farmacológica da esclerose múltipla e 2 por não avaliarem desfechos clínicos clinicamente relevantes. Os demais artigos não excluídos pelos motivos acima citados foram incluídos no corpo do texto do Protocolo.

O presente Protocolo considera o relatórios de recomendação nº257 – Março de 2017, nº259 – Abril de 2017 e nº286 – Agosto de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que versam, respectivamente, sobre o uso do fingolimode, da teriflunomida e do fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla, bem como fontes avulsas consideradas pelos autores. Com isso, cinco referências foram adicionadas à versão do Protocolo de 2015.



APÊNDICE 2

ESCALA DE EDSS – SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EDSS

FUNÇÕES PIRAMIDAIS:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal.	0
Somente sinais anormais.	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos.	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5



Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal.	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1
Incontinência menor ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4

A soma dos escores é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,0



Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (Combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado.)	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria(combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

Fonte: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre. Artmed, 2008. Capítulo “Escala em Neurologia”.