

PORTARIA Nº 493, DE 23 DE SETEMBRO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a esclerose múltipla no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS No- 21, de 23 de abril de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS No- 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ESCLEROSE MÚLTIPLA.

§1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Esclerose Múltipla, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Esclerose Múltipla, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS No- 97, de 22 de março de 2001, publicada do Diário Oficial da União nº 58-E, Seção 1, página 114.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, em 08/02/2010, com os seguintes termos: "Multiple Sclerosis" and "Therapeutics" and ("Interferon beta" or "glatirâmer acetate" 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 "multiple sclerosis" 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", "pregnancy or gestation" 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.

2. 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 paralisia 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 revisados(5), 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 dentre o glatirâmer e as betainterferonas (1a ou 1b), que são igualmente eficazes no controle das recidivas(7-9).

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

- G35 Esclerose múltipla

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base nos Critérios de McDonald revisados⁵ (Tabela 1). 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 McDonald revisados⁽⁵⁾ 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 com 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 anexa.

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.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamentos os pacientes que apresentarem:

- diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados;
- EM-RR (forma surto-remissão) ou EM-SP (forma secundariamente progressiva);
- lesões desmielinizantes à RM; e
- diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

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

- devem ter apresentado falha terapêutica com glatirâmer e betainterferona anteriormente;
- 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 neutrófilos(42) acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento 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.

7. CASOS ESPECIAIS

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM

Esta definição clínica 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, 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 estudos(20-23) 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, metaanálise publicada pela Cochrane(24) demonstrou haver necessidade de mais estudos para recomendar tal indicação. .

Assim, este Protocolo recomenda que todo paciente que apresentar um único surto da doença deva primeiro ser acompanhado com RM de crânio a cada 3-6 meses, como 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. Não há ensaios clínicos para esta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento em crianças e adolescentes são séries de casos(25-27) em que se demonstra bom perfil de segurança. Quanto à escolha do medicamento, qualquer uma das opções - betainterferonas ou glatirâmer -pode ser utilizada. O natalizumabe não está aprovado para uso em idades menores de 18 anos.

GESTANTES

Na gestação, a doença fica mais branda, com redução de até 80% da taxa de surtos(28,29). 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.

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

8. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se o atendimento em Centros de Referência para avaliação diagnóstica e dispensação dos medicamentos.

9. 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.

O uso de imunossupressores não é a primeira opção, mas a azatioprina mostrou-se eficaz, como demonstrado em alguns ensaios clínicos e em meta-análise recente(10), sendo seu uso orientado neste protocolo. O uso de mitoxantrona, que parecia promissor, atualmente vem sendo evitado, pois diversas séries de casos demonstraram baixo perfil de segurança(11). O uso de corticosteroides a longo prazo não é recomendado no tratamento de EM(12), tampouco a associação de medicamentos devido à falta de evidências de benefício terapêutico(13).

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 interferonas¹⁴. Se após a troca persistirem os surtos e a progressão da doença, recomenda-se natalizumabe, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade(15-19). O natalizumabe é o medicamento indicado para casos de refratariedade ou falha terapêutica aos imunomoduladores (interferonas ou glatirâmer).

Portanto, a recomendação do natalizumabe deve ocorrer somente após ter sido tentado o uso de betainterferona e de glatirâmer. Se o paciente iniciou o tratamento para EM com glatirâmer e houve falha terapêutica, este deve ser substituído por betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumabe. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Se houver nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe.

Reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) já foi relatada quando 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.

Em suma, glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes, são os fármacos de primeira escolha. 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 eficaz(10). Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos refratários tanto a betainterferonas quanto a glatirâmer. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos.

9.1 FÁRMACOS

- Glatirâmer(31-34): frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg
- Betainterferonas (1a ou 1b)(35-38): 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), frascoampola de betainterferona 1b - 9.600.000 UI (300 mcg)
- Azatioprina¹⁰: comprimidos de 50 mg -Metilprednisolona(30): frasco-ampola de 500 mg - Natalizumabe(15-19): frasco-ampola de 300 mg

9.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Glatirâmer: 20 mg, por via subcutânea, 1 vez ao dia.
- Betainterferonas:
 - 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.
- Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
- Metilprednisolona (apenas para tratamento do surto de EM): 1 g/dia, por via intravenosa, 3-5 dias.
- Natalizumabe: 300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês.

9.3. 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 ad-versos 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 natalizumabe.

9.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

10 MONITORIZAÇÃO

BETAINTERFERONAS

A monitorização dos pacientes é clinicolaboratorial. 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.

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 anualmente(39).

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

Alterações de provas hepáticas(40)

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 < 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 alterações⁴¹:

-hemoglobina menor de 10 g/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.

GLATIRÂMÉR

A monitorização é clínica (taxa de surtos, EDSS e efeitos adversos). Alterações hepáticas não são frequentes. Os efeitos ad-versos 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 periodicamente⁽³⁷⁾. Não são exigidos testes laboratoriais.

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 podem ser seguidas.

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.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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 capacidade (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.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Callegaro D, Goldbaum M, Morais L. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.
2. Frago YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10:479-482.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C Rodriguez M, et.al. Medical progress: multiple sclerosis. *NEJM* 2000;343:938-952.
4. Finkelsztejn A. Esclerose Múltipla. In: Chaves ML, Finkelsztejn A, Stefani MA. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Artmed, 2008. Porto Alegre.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et.al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
6. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. In: *Cochrane database of systematic reviews* 2009:1 (CD006643).
7. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et.al. Interferons in relapsing remitting MS: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1825.
8. O'Connor P, Filipi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D et. al. 250 micrograms or 500 micrograms interferon-beta 1b versus 20 mg glatirâmer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicenter study. *The Lancet Neurology* 2009;8:889-897.
9. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatirâmer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatirâmer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14.

10. Ilaria C, Gerardo I, Filippini G, et.al. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art.No. CD003982.
11. Bosca I, Pascual AM, Casanova B, et.al. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology* 2008;71:457-458.
12. Ciccone A, Beretta S, Brusafferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. In: Cochrane database of systematic reviews (on line) 2008:1 (CD006264)
13. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I et. al. Randomized study if interferon beta 1a, low-dose azathioprine, and low dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:965-976
14. Hemmer B, Stuve O, Kieseier B. Immune response to immunotherapy: the role of neutralizing antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:403-412.
15. Polman CH, O'Connor PW, Havdova E, et.al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006;354:899-910.
16. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et.al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006;354:911-923.
17. Goodman AD, Rossman H, Miller A, et.al. GLANCE results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009;72:806-812.
18. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et.al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *Neurology* 1999;53:466-472.
19. Dalton CM, Miskiel KA, Barke GJ, et.al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:407-413.
20. Comi G, Filippi M, Barkhof F et.al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-1582.
21. Jacobs LD, Beck RW, Simon J et.al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *NEJM* 2000;343:898-904.
22. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miler DH, et.al. Effect of early 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 Neurology* 2007;7:389-397.
23. Comi G, Martinelli M, 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-1511.
24. Clerico M, Faggiano F, Paleci J, Rice G, Tintore M, Duelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. In: Cochrane database of systematic reviews (on line) 2008:2 (CD005278).
25. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tennemaum S, Eraksoy M, Alexey B, et.al. *Neurology* 2006;66:472-476.
26. Tennemaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:511-513

27. Ghezzi A, Amato MP, Annovazi P, et.al. Long term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009;30:193-19.
28. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et.al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *NEJM* 1998;339:285-291.
29. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-frota ER, et.al. Pregnancy and multiple sclerosis - The initial results from a Brazilian database. *Arq Neuropsiq* 2009;67: 657-660.
30. Finkelsztejn A. Tratamento do surto de esclerose múltipla em hospital-dia: estudo de custo-minimização. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.
31. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et.al. A pilot trial of COP 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 1987;317:408-414.
32. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP. Extended use of glatirâmer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998;50:701-708.
33. Comi G, Filippi M, Wolinsky J, et.al. European/Canadian multicenter, Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatirâmer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:290-297.
34. Boneschi FM, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky J, Ladkani D, et.al. Effects of glatirâmer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Multiple Sclerosis* 2003;9:349-355.
35. INFB Multiple Sclerosis Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-relapsing multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
36. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et.al. Intramuscular interferon beta 1-A for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
37. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-relapsing MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999;53:679-686
38. Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta Interferons in clinically isolated syndromes. *Arq Neuropsiq* 2008;66:8-10.
39. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, ET.al. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:3525-3532.
40. Francis G, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J, et.al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1a. *Drug safety* 2003;26:815-827
41. Moses Jr H, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2679-2690
42. Gold R, Jawad A, Miller DH, et.al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *Journal of Neuroimmunology* 2007;187:156-158.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, METILPREDNISOLONA, GLATIRÂMÉR, BETAINTERFERONAS 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, METILPREDNISOLONA, GLATIRÂMÉR, 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 e natalizumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina e metilprednisolona, 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 da metilprednisolona - retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
- 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 bran-cas, 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 do natalizumabe - dores 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 este 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.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

()		azatioprina
()		metilprednisolona
()	betainterferona	1a
()	betainterferona	1b
()		glatirâmer
()	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: _____		

OBSERVAÇÃO: Este Termo é obrigatório para solicitação de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

NOTA: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ESCLEROSE MÚLTIPLA

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 e/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, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/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 e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/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 < ou igual uma vez por semana	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia	4
Caracterização contínua	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência	1
Obstipação diária sem incontinência	2
Incontinência < uma vez semana	3
Incontinência > uma vez semana mas não diária	4

Sem controle de esfíncter retal	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal	0
Alteração apenas do humor	1
Diminuição discreta da mentação	2
Diminuição normal da mentação	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica	5
Desconhecido	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma	0
Qualquer outro achado devido à EM	1
Desconhecido	(*)

Escala de EDSS - Sistemas funcionais para a escala EDSS.

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	EDSS
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	4,5

SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	
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 "Escalas em Neurologia".