

Relatório de **recomendação**

Outubro/2020

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Esclerose Múltipla



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla

Brasília – DF
2020



2020 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.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo 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 no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. 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 são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de 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 lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando 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 protocolos, 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

Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

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 sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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 e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde 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

A proposta de atualização do PCDT da Esclerose Múltipla é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo processo de elaboração considerou a Portaria SCTIE/MS nº 65, de 27 de dezembro de 2019, que incorporou o fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente no SUS. Este PCDT apresenta critérios de diagnóstico e classificação da esclerose múltipla, e condutas terapêuticas, incluindo o tratamento não farmacológico e o tratamento medicamentoso preconizado para cada linha terapêutica.

Assim, a proposta de atualização do PCDT com a inserção da tecnologia incorporada foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 91ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como sobre a eventual existência de recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 91ª reunião do Plenário, realizada nos dias 07 e 08 de outubro de 2020, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomediada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais que ainda não estão bem definidos. Até o momento, as interações entre esses vários fatores parece ser a principal razão para variações fenotípicas na EM, bem como diferentes respostas a medicamentos¹⁻³.

Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena⁴⁻⁶. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da Linha do Equador, sendo mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença⁵. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes, e assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste –1,36 por 100 mil habitantes – e maior na região Sul – 27,2 por 100 mil habitantes⁷.

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes. 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^{1,8,9}. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Neurite óptica, diplopia, paresia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas^{1,10}.



2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas diretrizes metodológicas¹¹. Foram realizadas duas novas revisões sistemáticas, seguindo a metodologia preconizada pelo manual de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde¹², para os seguintes tópicos: uso de natalizumabe quando comparado ao fingolimode como primeira linha de tratamento em pacientes com EMRR em alta atividade da doença e uso de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) em gestantes diagnosticadas com EMRR. Além disso, foram conduzidas oito revisões sistematizadas sobre o tratamento farmacológico dos sintomas relacionados à EM: espasticidade, transtorno depressivo, ataxia e tremor, fadiga, disfunção erétil, disfunção intestinal, disfunção vesical e infecção vesical. Para as questões sobre estratégias não farmacológicas em pacientes com EM, foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente e completa para os desfechos de interesse¹³.

Para a avaliação da qualidade da evidência disponível na literatura, foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da evidência ou o grau de certeza desta em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)¹⁴. Foram desenvolvidas tabelas com a sumarização das evidências na plataforma GRADEpro¹⁵. A partir disso, foram elaboradas as recomendações, a favor ou contra, para cada intervenção. A descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no Anexo (seção “Metodologia para elaboração desta diretriz”).

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

- G35 Esclerose Múltipla

4. DIAGNÓSTICO

A definição diagnóstica da Esclerose Múltipla é complexa, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico⁹. Ao longo da história, vários modelos foram esquematizados e propostos a fim de orientar e facilitar o diagnóstico da doença. Atualmente, os critérios de

McDonald, descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, são mais frequentemente utilizados^{16,17,18,19}. Em geral, o diagnóstico da Esclerose Múltipla é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por período no mínimo de um mês¹, ou seja, disseminados no tempo e no espaço^{17,19}. Exames radiológicos e laboratoriais, em especial a Ressonância Magnética (RM), podem, em conjunto às evidências clínicas, serem essenciais para compor o diagnóstico e excluir outras doenças de apresentação semelhante^{16,17,19}.

O diagnóstico da Esclerose Múltipla deve ser realizado utilizando os Critérios de McDonald revisados em 2017¹⁹, conforme descrito no Quadro 1. De acordo com os critérios revisados, não são necessários testes adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos, entretanto, para efeito deste PCDT, adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem (ressonância magnética) e, nos casos específicos, pode-se utilizar a presença de bandas oligoclonais no líquor em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo.

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Traduzido de Thompson *et al.*, 2017.¹⁹

Número de surtos^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC <li style="text-align: center;">OU • Ressonância Magnética^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <li style="text-align: center;">OU • Ressonância Magnética^(e) <li style="text-align: center;">OU • Presença de bandas oligoclonais no líquor^(f)

Número de surtos ^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
1 surto	1 lesão	<p>Disseminação no espaço demonstrada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC <li style="text-align: center;">OU • Ressonância Magnética^(d) <li style="text-align: center;">E <p>Disseminação no tempo demonstrada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <li style="text-align: center;">OU • Ressonância Magnética^(e) <li style="text-align: center;">OU • Presença de bandas oligoclonais no líquido^(f)

(a) Definição de surto constantes na seção “Diagnóstico” deste PCDT; **(b)** O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela; **(c)** Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem. **(d)** Ressonância Magnética para DIS conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT **(e)** Ressonância Magnética para DIT conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT **(f)** A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra DIT, contudo pode substituir a demonstração de DIT.
EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do Líquido cefalorraquidiano; IgG = Imunoglobulina G, DIT = Disseminação no Tempo, DIS = Disseminação no Espaço.

De acordo com os critérios de McDonald, é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que sejam típicos de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época do sintoma. Alguns eventos históricos para os quais não haja achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir em múltiplos episódios com ocorrência em período superior a 24h.

Segundo os critérios McDonald (2017), a disseminação no espaço pode ser demonstrada por ≥ 1 lesões hiperintensas em T2 em RM, sintomáticas ou assintomáticas, que são característicos de EM, em dois ou mais das seguintes quatro áreas do sistema nervoso central: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. Já a disseminação no tempo pode ser demonstrada por presença simultânea de lesões captantes de gadolínio e lesões não captantes em qualquer

ressonância magnética, ou nova lesão hiperintensa em T2 e/ou captante de gadolínio quanto comparada a uma RM prévia, independentemente do momento em que foi realizada.

Após o estabelecimento do diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*), que se encontra no Apêndice, deve ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como para o monitoramento do paciente¹⁰. Essa escala foi proposta por Kurtzke²⁰ e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente²⁰. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

São exigidos relatório médico completo e exames de neuroimagem por RM para comprovação do diagnóstico utilizando os Critérios de McDonald de 2017¹⁹. O EDSS devidamente respondido também deve ser fornecido.

4.1. Classificação da Esclerose Múltipla

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à definição de terminologias para descrever os cursos clínicos da patologia, de acordo com a ocorrência de surtos e progressão²¹. Atualmente, a Esclerose Múltipla pode ser classificada em^{22,23}:

- **Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR)**, caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença.
- **Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)**, caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente-recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.
- **Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)**, caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas.
- **Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome - CIS*)**, que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de Esclerose Múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem e/ou liquor.

Esses fenótipos podem ainda ser estratificados de acordo com o prognóstico e atividade. A atividade, na esclerose múltipla, pode ser determinada pela instauração de episódios clínicos e/ou detecção de achados na ressonância magnética que indiquem lesões captantes de gadolínio e/ou lesões novas ou em T2. A atividade da doença reflete a existência de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, o qual pode afetar o prognóstico, bem como a terapia a ser implementada²².

As formas recorrentes (EMRR) e progressivas (EMSP e EMPP) podem ser estratificadas em alta, moderada e baixa atividade. A esclerose múltipla de atividade baixa ou moderada é considerada quando existe indícios de atividade da doença, contudo a mesma não se enquadra nos critérios para classificação como altamente ativa²⁴. Caracteriza-se como Esclerose Múltipla altamente ativa quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), os pacientes que apresentarem diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados¹⁹, nas formas remitente recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP); com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Ainda, para fins deste PCDT e direcionamento do uso de natalizumabe, serão definidos os seguintes critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR ²⁴:

- incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; ou
- atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD), na ausência de intolerância ou não

adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Os critérios deverão ser comprovados por relatório médico acompanhado dos exames de imagem pertinentes.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- Diagnóstico de EM na forma primariamente progressiva (EMPP);
- elevação basal das enzimas hepáticas e bilirrubina total acima do limite superior da normalidade (LSN): ALT >20 x LSN, AST > 20 x LSN, Gama GT, bilirrubina total ou icterícia >10; e
- linfócitos < 1.000.

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, apneia do sono grave não tratada ou uso de medicamentos que alterem o mecanismo de condução cardíaca.
- **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.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, e o uso de estratégias farmacológicas e não farmacológicas.



7.1. Tratamento farmacológico

O objetivo do tratamento farmacológico é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas. Os glicocorticoides são utilizados para tratar os surtos, e fornecem benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos¹. As terapias modificadoras do curso da doença visam a reduzir as células imunes circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio, e conseqüentemente reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente²⁵. Existem ainda os medicamentos para o tratamento dos sintomas relacionados à EM.

O fluxograma de tratamento esquematiza a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EM.

7.1.1. Tratamento do surto na EM

Deve ser considerado um surto ou recaída da EM o surgimento de novos sintomas ou piora dos sintomas existentes com duração superior a 24 horas, na ausência de febre e/ou infecção ou qualquer outra causa, após um período estável de pelo menos um mês. Assim, um surto da EM só é diagnosticado após a exclusão de infecções, principalmente do trato urinário e respiratório, e a diferenciação entre uma recaída e a progressão da doença^{13,26}.

O manejo dos surtos é um componente crucial do tratamento da EM. A base do tratamento da recidiva envolve o uso de corticosteroides em altas doses para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente^{13,26}.

Corticosteroides em alta dosagem consistem em opção eficaz para o tratamento de recidivas agudas da EM, não sendo recomendável o tratamento em doses baixas. A posologia recomendada de metilprednisolona intravenosa é 1 g diariamente por 3-5 dias. A equipe multidisciplinar deve ser informada da frequência do surto, para que possa avaliar a necessidade de alterar algum tratamento complementar em curso^{13,26}. Ao médico assistente cabe a decisão de escolher e individualizar a duração do tratamento para cada paciente, levando-se em consideração os efeitos adversos e seu manejo.

O paciente deve ser informado dos possíveis efeitos adversos temporários dos esteroides em altas doses: hipertensão arterial, perturbações gastrointestinais, distúrbios do paladar, palpitação, retenção hídrica, dores no corpo, rubor facial, exacerbação da acne, hiperglicemia e particularmente os efeitos para a saúde mental, tais como insônia, labilidade emocional, depressão, confusão e agitação^{13,26}.

Os corticoides podem ainda diminuir a resistência imunológica, sendo importante excluir infecções, principalmente as do trato urinário, antes do início da pulsoterapia e acompanhar o paciente, informando-o sobre a observância de qualquer sinal de infecção¹³.

A plasmaférese como terapia adjuvante é eficaz no manejo das exacerbações nas formas recorrentes de EM, com base em um único ensaio clínico Fase I (risco baixo de viés e boa qualidade de delineamento para o Ensaio Clínico Randomizado, de acordo com as Classes de Evidência - CoE). Com base em um único ensaio clínico Fase II (risco moderadamente baixo de viés e moderada ou pobre qualidade de delineamento para o Ensaio Clínico Randomizado, de acordo com as CoE), a plasmaférese é possivelmente eficaz para doenças desmielinizantes agudas do Sistema Nervoso Central (incluindo Esclerose Múltipla, Encefalomielite Aguda Disseminada, Neuromielite Óptica e Mielite Transversa) após não responderem ao tratamento com altas doses de corticosteroides. Contudo, este estudo não incluiu subgrupos de pacientes, o que possibilitaria identificar a eficácia em pacientes com diferentes doenças desmielinizantes²⁷.

7.1.2. Medicamentos modificadores do curso da doença

Betainterferonas

As betainterferonas (IFN- β) fazem parte dos medicamentos de primeira linha para o tratamento da EMRR. Atualmente, as IFN- β disponíveis no SUS são: betainterferona 1a (IFN-1a; Rebif[®], Avonex[®] e Bio-Manguinhos betainterferona 1a) e betainterferona 1b (IFN-1b; Betaferon[®]).

As interferonas (IFN) são citocinas com funções antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras e podem ser divididas em três classes principais de IFN: tipo 1 (α e β), tipo 2 (γ) e tipo 3 (λ)²⁸. Além disso, as IFNs podem ser produzidas por diferentes tipos de células dependendo da classe, no entanto, tipicamente, os fibroblastos produzem IFN- β e as células dendríticas IFN- α ²⁹.

Embora o mecanismo exato de ação das IFN- β não seja totalmente conhecido, acredita-se que as características anti-inflamatórias, além de seus efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, sejam a causa mais provável de melhora da EM após um período terapêutico com as IFN- β ³⁰. Além disso, as IFN- β são capazes de promover o aumento da expressão de IL-10, a diminuição da proliferação de Th1 e microglia, a diminuição da apresentação de antígenos, a regulação negativa do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na microglia e a limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC^{30,31}.

Acetato de glatirâmer

O Acetato de Glatirâmer (AG) faz parte dos medicamentos de primeira linha para o tratamento da EMRR. O AG medeia efeitos imunomoduladores pleiotrópicos capazes de alterar as respostas autoimunes específicas da EM^{32,33}. O mecanismo de ação do AG ainda não está completamente elucidado, no entanto, sabe-se que a imunização repetida com AG promove o desenvolvimento de células apresentadoras de antígeno tipo II anti-inflamatórias (Th2) responsáveis pela secreção de interleucina (IL) 4, 5, 10, 13, 27 e fator β de transformação de crescimento (TGF β)^{33,34}. Ademais, estudos demonstraram que, além de induzir a produção de células Th2, o AG também aumenta a frequência e a função das células T reguladoras CD4+ CD25+ FoxP3+³⁵⁻³⁹.

Além disso, foi demonstrado que o AG diminui a diferenciação de células T17, considerada um dos principais fatores patogênicos para doenças autoimunes do SNC⁴⁰.

Teriflunomida

A teriflunomida é também um medicamento indicado como primeira opção para o tratamento de pacientes com EMRR. Trata-se de um medicamento imunomodulador, com propriedades anti-inflamatórias, que inibe seletiva e reversivelmente a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase. Essa enzima ocupa a quarta posição na via biossintética da pirimidina, ocasionando, consequentemente, a inibição de nova síntese da pirimidina e um efeito citostático subsequente na proliferação de linfócitos T^{41,42}. No entanto, o mecanismo de ação exato para efeitos terapêuticos em pacientes com EM ainda é desconhecido, e as evidências sugerem que envolve uma redução no número de linfócitos ativados capazes de migrarem para o SNC^{41,43}.

A incorporação da teriflunomida para o tratamento de pacientes com EMRR foi baseada em evidências disponíveis acerca da eficácia e segurança da teriflunomida comparada às atuais opções de primeira linha para EMRR. De acordo com o relatório de incorporação, não foram encontradas

diferenças significativas em relação à eficácia e a segurança entre a teriflunomida e as IFN- β ou o glatirâmer⁴⁴.

Fumarato de dimetila

O fumarato de dimetila (DMF, do inglês *Dimethyl Fumarate*) uma das opções de primeira linha para o tratamento de pacientes com EM. Trata-se de um medicamento cujo mecanismo de ação pelo qual exerce efeito terapêutico na EM não é totalmente compreendido. No entanto, sua eficácia clínica tem sido atribuída, principalmente, a um efeito modulador nas células T. Foi demonstrado que o fumarato de dimetila diminui o número total de células T circulantes, com uma redução desproporcional do subconjunto CD8⁺⁴⁵. Além desses efeitos diretos nas células T, estudos indicam que o DMF reduz a atividade pró-inflamatória das células apresentadoras de antígeno, como monócitos e células dendríticas^{46,47}.

Ademais, recentemente, foi proposto que o mecanismo molecular chave do DMF pode ser decorrente de uma regulação negativa geral de glicólise, especialmente em células com alto *turnover* metabólico, o que explica, de modo plausível, o motivo do DMF, principalmente, afetar células T efectoras e de memória⁴⁸. Além disso, presume-se que o DMF diminua as respostas inflamatórias por várias outras propriedades, incluindo a ativação do fator nuclear eritroide-2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) da via de transcrição^{49,50}.

A incorporação do DMF para o tratamento de pacientes com EMRR baseou-se em evidências disponíveis sobre efetividade e segurança do medicamento em comparação ao fingolimode, natalizumabe, IFN- β e AG⁵¹. De acordo com o relatório de incorporação, as evidências de eficácia e segurança foram baseadas em ensaios clínicos identificados em revisões sistemáticas com comparação indireta; além de poucas evidências de mundo real, que foram avaliadas como de qualidade baixa à moderada. Os dados de efetividade avaliados sugerem que o DMF não seja uma opção superior ao fingolimode e natalizumabe, embora haja potenciais benefícios em relação segurança, além de um melhor perfil de adesão e efeitos adversos⁵¹.

Fingolimode

O fingolimode é o medicamento de segunda opção para o tratamento de pacientes com EMRR, indicado em pacientes com intolerância ou histórico de falha nas opções de primeira linha (fluxograma de tratamento). Trata-se de um composto altamente lipofílico e um pró-fármaco que é metabolizado *in vivo* pela enzima esfingosina quinase no metabólito ativo fingolimode-fosfato

(fingolimod-P), um modulador não seletivo dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1PRs)⁵². Embora não totalmente esclarecida, a atividade moduladora do S1PR se traduz em um bloqueio da migração de linfócitos T dos linfonodos para o SNC, reduzindo assim a atividade inflamatória e as respostas autoimunes específicas da mielina^{52,53}. Desse modo, o fingolimode reduz os surtos e atrasa a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR⁵².

A incorporação do fingolimode foi embasada nas evidências disponíveis a respeito da efetividade e segurança em comparação ao natalizumabe, IFN- β e AG, por meio de estudos de revisão sistemática com comparação indireta de ensaios clínicos, e estudos observacionais em contexto de mundo real com tempos de seguimento relevantes. De acordo com o relatório de incorporação, por meio da análise dos estudos, o fingolimode não é uma opção superior ao natalizumabe em termos de efetividade, mas apresenta benefícios clínicos frente às terapias disponíveis nas primeiras linhas de tratamento (IFN- β e GA)⁵⁴.

Natalizumabe

O natalizumabe é o medicamento recomendado como terceira linha de tratamento de pacientes com EMRR intolerantes ou com histórico de falha terapêutica aos medicamentos de primeira e segunda linha (Fluxograma de Tratamento). Além disso, o natalizumabe é indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, sejam eles virgens de tratamento ou não (ou seja, aqueles que já estão em uso de outros medicamentos modificadores do curso da doença) (Anexo). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado inibidor seletivo de molécula de adesão e liga-se à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, altamente expressa na superfície de todos os leucócitos com exceção dos neutrófilos⁵⁵. Essa ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato – a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) –, expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina^{56,57}.

O mecanismo específico do natalizumabe na EM não foi totalmente definido. No entanto, sabe-se que, no quadro da inflamação do SNC, é a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que medeia a adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral, podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC⁵⁶. O bloqueio das interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro devido à EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM⁵⁶.

Já para a recomendação do natalizumabe como primeira opção para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, foram avaliados 12 estudos: uma revisão sistemática com meta-análise em rede comparando a eficácia e segurança do natalizumabe *versus* fingolimode no tratamento da EMRR de alta atividade; e 11 coortes avaliando a efetividade do natalizumabe em pacientes com EMRR de alta atividade, quando comparado ao fingolimode. Os resultados indicam superioridade do natalizumabe nos desfechos de ausência de surto, ausência de atividade radiológica e ausência de atividade da doença (Anexo).

7.1.2.1. Linhas de tratamento da EMRR

As seguintes linhas terapêuticas são preconizadas para o tratamento medicamentoso da EMRR:

1ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila.

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

2ª LINHA: Fingolimode

Em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta subótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por fingolimode.

3ª LINHA: Natalizumabe

Em casos de falha terapêutica no tratamento da segunda linha ou contraindicação ao fingolimode, indica-se o natalizumabe. O natalizumabe é indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem, sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento. Após o tratamento e controle da fase ativa da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha subjacente.

7.2. Tratamento dos sintomas

A EM é uma doença neurológica com sintomas variáveis em múltiplos sistemas. Dentre as principais manifestações da EM, estão déficits cognitivos e de memória, disfunção intestinal, tremores, ataxia, espasticidade (que engloba rigidez e espasmos musculares), mobilidade reduzida (a qual pode ocorrer com o declínio gradual da função, devido à fraqueza muscular, espasticidade, alterações de equilíbrio, coordenação e déficits visuais), e fadiga. A abordagem terapêutica da EM envolve intervenções não farmacológicas que visam à redução da incapacidade e à melhoria da qualidade de vida, o que, em geral, requer uma equipe multidisciplinar que inclua fisioterapeuta, enfermeiros, psicólogo e médicos de diferentes especialidades. A qualidade da evidência para as intervenções é insuficiente, não sendo possível fazer recomendações de abordagens específicas para a maioria desses sintomas.¹³

A avaliação e acompanhamento multidisciplinar são recomendados: com psicólogo e psiquiatra para tratar depressão e outras manifestações psíquicas, e com fisioterapeuta, incluindo aconselhamento sobre postura. Os profissionais de saúde devem incentivar os pacientes a se exercitarem continuamente para obter benefícios a longo prazo, alertando que exercícios não supervisionados e treinamento resistido de alta intensidade apresentam risco de lesões. Mas programas de exercícios supervisionados envolvendo treinamento resistido progressivo moderado, exercícios aeróbicos em pacientes com mobilidade reduzida e/ou fadiga, e reabilitação vestibular para aqueles com desordem do equilíbrio, além de alongamento e ioga, podem ser abordagens benéficas. As necessidades das pessoas com EM e o tipo de reabilitação apropriada variam. Os fatores que influenciam o cenário apropriado da reabilitação incluem a disponibilidade de assistência para as pessoas em casa, a localização geográfica, as metas dos indivíduos e o tipo de reabilitação necessária. Porém, não se sabe até o momento qual tipo de reabilitação apresenta maior eficácia (Anexo).^{13,24-34,58,59}

Nos casos de fadiga, espasticidade, disfunção intestinal, disfunção erétil e disfunção vesical, devido à complexidade dos sintomas, diagnósticos diferenciais, comorbidades e especificidades da EM, recomenda-se preferencialmente referenciar para serviço especializado, e que a escolha da opção terapêutica seja individualizada. O tratamento da infecção urinária em pacientes com EM é semelhante ao tratamento em pacientes hígidos. Em geral, o tratamento consiste em uma sucessão ou combinação de antimicrobianos. A determinação do melhor antimicrobiano para o tratamento



irá depender dos resultados dos exames do paciente, como por exemplo a urocultura, e da escolha médica. Mobilidade, oscilopsia, tontura e vertigem não apresentam opção de tratamento farmacológico incorporado pelo SUS; para mobilidade está disponível apenas tratamento não farmacológico.^{35-38, 40, 134}

É estimado que a dor crônica afete mais de 40% dos pacientes com EM. O manejo da dor deve ser realizado de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Com relação à dor neuropática, os estudos apresentam alto risco de viés e evidência insuficiente. Há um PCDT para abordagem da dor neuropática, e quando necessário, deve-se referenciar para serviços especializados na abordagem da dor. Deve-se avaliar dor musculoesquelética, que são comuns em pessoas com EM, e usualmente secundárias a alterações de mobilidade e postura. A acupuntura é comumente utilizada no tratamento de distúrbios osteomusculares e de dor. Alguns benefícios para função e dor foram demonstrados e alguns eventos adversos foram identificados. A qualidade da evidência para o tratamento com acupuntura foi considerada de baixa a muito baixa, logo, insuficiente para recomendá-lo para pacientes com EM.^{13, 35-38, 40, 134}

Todos os pacientes com EM devem ser questionados acerca do funcionamento intestinal. A origem da disfunção intestinal é muitas vezes multifatorial, envolvendo polifarmácia, efeitos colaterais de medicamentos, dieta pobre em fibras, sedentarismo, elementos comportamentais, dificuldade de acesso ao banheiro e alterações neurológicas. A intervenção inicial consiste em mudanças de aspectos do estilo de vida e do hábito intestinal. Disfunção neurogênica intestinal ocorre em 50-80% dos pacientes com EM devido a lesões na inervação do cólon e pode se manifestar com constipação ou incontinência fecal, que muitas vezes coexistem. A constipação decorre usualmente do tempo de trânsito colônico lento e pode ser exacerbada por dissinergia do assoalho pélvico. Ocorre atraso na transmissão do estímulo motor para o esfíncter anal, assemelhando-se aos pacientes com lesão da medula espinal. As primeiras medidas são conservadoras, como modificação da dieta com aumento de consumo de fibras e de líquidos, mas em casos de constipação mais importante e persistente, podem ser necessárias outras intervenções mais invasivas.³⁵⁻³⁷

Transtornos do humor, principalmente depressão e ansiedade, são comuns em pessoas com EM e são muitas vezes desencadeados ou agravados por uma dificuldade em lidar com a doença. O transtorno depressivo apresenta prevalência entre 36% e 54% na EM. O transtorno depressivo está associado com piora da qualidade de vida, dias de trabalho perdidos, diminuição de adesão ao

tratamento e aumento do risco cumulativo de suicídio. O funcionamento cognitivo (processamento mental de memória, concentração, raciocínio e julgamento) também pode ser afetado. Portanto, ferramentas de triagem, como o *Beck Depression Inventory* e o *2-question tool*, devem ser consideradas pelos clínicos para rastrear transtornos depressivos, assim como o *General Health Questionnaire* para detectar transtornos emocionais mais amplos. Intervenções psicológicas podem ajudar as pessoas com EM inclusive no manejo de sintomas como dor e fadiga.

A gravidade da depressão melhorou em nove ensaios clínicos com tratamentos psicológicos. As intervenções psicológicas variaram de aconselhamento motivacional à Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) em grupo ou individual, sendo que a maioria dos estudos avaliou a TCC. Em uma meta-análise, foi calculada a média padronizada das diferenças (do inglês, *Standardized Mean Differences* - SMD) e o tamanho do efeito encontrado. Ao analisar os nove estudos (SMD= -0,45), sugere que as intervenções psicológicas são ao menos moderadamente eficazes para tratar depressão em pacientes com EM [N=307; SMD= -0,45 (IC 95%: -0,74, -0,16)]. Não houve diferença quando se comparou TCC com outra terapia ($p=0,91$). Com relação às evidências farmacológicas, estas ainda são incipientes e os estudos apresentam pequeno tamanho amostral e muitas limitações. Por isso, muitas vezes os profissionais de saúde se baseiam na literatura da psiquiatria da população geral, porém, as características da EM podem afetar a segurança, a tolerabilidade e a efetividade do tratamento antidepressivo, sendo necessárias investigações direcionadas e específicas. Até o momento, apenas três ECR, placebo controlados, foram realizados para avaliar a eficácia do tratamento farmacológico de transtornos depressivos na EM. Dois fármacos eram Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e um era tricíclico. ^{13,41-54,105-113}

A labilidade emocional, também conhecida como efeito pseudobulbar, necessita ser diferenciada de transtorno de humor, pois requer abordagem específica, pode ser debilitante, comprometer a funcionalidade e ser acompanhada de outros transtornos psiquiátricos. Um ECR cruzado avaliou a eficácia da amitriptilina comparado ao placebo. Foi demonstrado um benefício clínico importante em relação ao placebo, sem eventos adversos relatados. ^{54,105-113}

No SUS, para o tratamento do transtorno depressivo e da labilidade emocional, estão disponíveis a amitriptilina, além de medicamentos tricíclicos e inibidores seletivos da recepção de serotonina, como a fluoxetina e a nortriptilina, pertencentes à mesma classe dos antidepressivos estudados. Recomenda-se que os clínicos individualizem o tratamento de acordo com as especificidades do paciente, observando a resposta, a tolerabilidade e o acompanhamento clínico em cada caso. Além

disso, recomenda-se tratamento psicológico para os pacientes com EM e transtorno depressivo. Há evidência suficiente de que o tratamento psicológico é eficaz em ajudar as pessoas com EM a lidar com essa condição e em melhorar sintomas de transtornos depressivos.^{13,42,47}

7.3. Fármacos e Esquema de Administração

O Quadro 2 apresenta as recomendações para o tratamento farmacológico da EMRR.

Quadro 2. Doses e principais efeitos adversos dos medicamentos para EMRR disponíveis na RENAME

Medicamento	Via de administração	Dose inicial	Principais efeitos adversos
MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA			
Betainterferona 1a ⁵⁸	Via intramuscular	30 µg (6 MUI), 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea
Betainterferona 1a ⁵⁹	Via subcutânea	22 µg (6 MUI), 3x semana	
		44 µg (12 MUI), 3x semana	
Betainterferona 1b ⁶⁰	Via subcutânea	0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer ³²	Via subcutânea	20 mg, 1x ao dia	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsoalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida ⁴³	Via oral	14 mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de dimetila ⁵⁰	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7 dias e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior)
Fingolimode ⁵³	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náuseas, diarreia, bradicardia
Natalizumabe ⁵⁶	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas

Azatioprina ⁶¹	Via oral	1-3 mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática.
MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona ⁶²	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 ou 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos

7.4. Casos Especiais

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM

Caracteriza-se pela primeira manifestação clínica sugestiva de desmielinização inflamatória no SNC, na qual o paciente apresente uma ou mais lesões típicas em T2 comprovadas por exame de ressonância magnética, e não atribuível a outras doenças. Para esses pacientes, o risco de desenvolver EM varia de 48% a 81%, dependendo do número de lesões^{22,24}. Nessa situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o SNC, doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O diagnóstico deve ser feito de acordo com o previsto pelos critérios de McDonalds revisados e adaptados. Existem evidências que a utilização de MMCDs, em especial os de primeira linha de tratamento, podem retardar a conversão da CIS em EM⁶³⁻⁶⁸.

Em termos de tratamento, é importante considerar as quatro medidas principais da atividade da doença: (i) surtos, (ii) lesões por ressonância magnética, (iii) progressão da incapacidade e dano difuso por neurodegeneração e (iv) perda de volume cerebral. Além disso, deve-se considerar os perfis de risco, eficácia do mundo real, preocupações específicas de segurança e riscos associados ao uso de cada medicamento a longo prazo⁶⁹. Nesse contexto, uma vez que o paciente seja diagnosticado como CIS, este protocolo preconiza que o tratamento seja iniciado apenas após a confirmação de EM, conforme critérios de inclusão estabelecidos neste PCDT, bem como recomenda que o paciente seja acompanhado com RM de crânio a cada 3-6 meses e/ou liquor com banda oligoclonal, com o objetivo de identificar o surgimento de novas lesões desmielinizantes ou lesões impregnadas pelo contraste que não apresentavam esta característica antes ou, ainda, o aumento das dimensões de lesões previamente existentes. Qualquer das alterações descritas configura quadro evolutivo, permitindo o diagnóstico precoce de EM.



Crianças e adolescentes

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nesses 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 casos⁷⁰⁻⁷² 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^{43,50,53,56}, razões pelas quais não são preconizados neste Protocolo para essa faixa etária.

Gestantes

Na gestação, as manifestações clínicas da doença ficam mais brandas, com redução importante da taxa de surtos principalmente no primeiro trimestre; e aumento da incidência de surtos imediatamente após o puerpério⁷³⁻⁷⁶. 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 incerto na gestação. A teriflunomida é contraindicada para uso em gestantes⁴³, assim como as betainterferonas 1a Rebif® e Avonex®^{58,59}. A betainterferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos é classificada na categoria de risco B para gravidez, e pode ser utilizada sob recomendação médica⁷⁷.

Com relação aos demais MMCDs, seu uso deve ser considerado para casos em que a evolução clínica da doença se mostra desfavorável, de forma que os benefícios do tratamento para a mãe superem o risco para o feto. As evidências sugerem não haver diferença entre mães expostas ou não-expostas aos MMCDs (IFN-b, glatirâmer e natalizumabe) para a incidência dos desfechos de morte fetal, aborto espontâneo, aborto induzido, anomalias congênitas, nascimentos prematuros e número de nascidos vivos. Na comparação específica entre mães expostas e não-expostas ao IFN-1b, foi identificada maior incidência de aborto espontâneo entre as mães que utilizaram IFN-1b durante a gestação. Similarmente, foram identificados mais casos de abortos induzidos entre mães expostas ao glatirâmer durante a gestação, em comparação com as não-expostas. Não foram identificadas evidências sobre a segurança do uso de fingolimode e fumarato de dimetila em mulheres grávidas. A indicação do tratamento, à luz das evidências, deve ser realizada pelo médico assistente, considerando tanto a saúde da mãe quanto do bebê (Anexo).



Há dúvidas acerca dos riscos de amamentar e não há dados na literatura para apoiar qualquer decisão. Assim, recomenda-se não amamentar em uso dos medicamentos modificadores da doença.

8. MONITORAMENTO

Betainterferonas

A monitorização dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, escala de incapacidade (EDSS) e relatos de efeitos adversos. O perfil laboratorial basal deve ser solicitado: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas e bilirrubina (TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total) e TSH. As reavaliações deverão ser semestrais, contendo: laudo que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e EDSS realizado a cada 3 meses), relato de efeitos adversos e exames laboratoriais (a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses).

Os efeitos adversos mais frequentes com o uso da betainterferonas são: síndrome gripal e/ou uma combinação de febre, calafrios, mialgia, indisposição e sudorese; distúrbios psiquiátricos (depressão, ansiedade e instabilidade emocional); cefaleia; dor abdominal; incontinência urinária; alterações menstruais; erupção cutânea; reação no local de injeção (inflamação, abscesso, necrose ou outro tipo)⁵⁸⁻⁶⁰.

Alterações das funções hepáticas. O uso do medicamento pode causar disfunção hepática com elevação das enzimas e da bilirrubina. Casos de lesão hepática, incluindo hepatite, também foram relatados com o uso da betainterferonas. A ocorrência de elevação nos níveis de enzimas hepáticas e da bilirrubina deve ser investigada e monitorada minuciosamente. Se os níveis se tornarem significativamente elevados ou se existirem sintomas clínicos associados, como desenvolvimento de icterícia, deve-se considerar a interrupção do tratamento. Após a normalização das enzimas hepáticas e na ausência de evidência clínica de lesão hepática, pode-se considerar a reintrodução do tratamento com acompanhamento apropriado⁵⁸⁻⁶⁰ (Quadro 3).

Quadro 3: Orientações para monitoramento da função hepática de pacientes em uso de IFN- β



Monitoramento do uso de IFN- β e disfunção hepática ^{78,79}		
Medicamentos	Alterações hepáticas	Monitoramento
IFN- β (1a ou 1b): - IFN-1a (22 mcg) - IFN-1a (30 mcg) - IFN-1a (44 mcg) - IFN-1b (300 mcg)	Grau 1 ALT 1 a ≤ 3 vezes (x) LSN AST 1 a ≤ 3 x LSN FA 1 a ≤ 2.5 x LSN BT 1 a ≤ 1.5 x LSN	Manter tratamento e monitorar.
	Grau 2 ALT 3 a 5 x LSN AST 3 a 5 x LSN FA 2,5 a 5 x LSN BT 1,5 a 3 x LSN	Interromper a IFN- β , reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem: ALT e AST abaixo de 3 x LSN; FA abaixo de 2,5 x LSN; BT abaixo de 1,5 x LSN.
	Grau 3 ALT >5 a 20 x LSN AST >5 a 20 x LSN FA >5 a 10 x LSN BT >3 a 10 x LSN	Interromper a IFN- β , reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem: ALT e AST abaixo de 3 x LSN; FA abaixo de 2,5 x LSN; BT abaixo de 1,5 x LSN. Grau 3 de forma recorrente, suspender tratamento.
	Grau 4 ALT >20 x LSN AST >20 x LSN FA >20 x LSN BT ou icterícia >10 x LSN	Suspender tratamento.

TGO/AST: *transaminase glutâmico-oxalacética/aspartato aminotransferase*; TGP/ALT: *transaminase glutâmico-pirúvica/alanina aminotransferase*; FA: *Fosfatase Alcalina*; BT: *Bilirrubina Total*

Alterações da função tireoidiana. Alterações da função tireoidiana foram observadas em pacientes em uso de betainterferonas⁸⁰⁻⁸⁴. Pacientes em tratamento com betainterferonas podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireoide⁵⁸⁻⁶⁰. Recomenda-se a realização do exame de TSH e testes de função tireoidiana na linha de base e o seu monitoramento, caso estejam fora dos limites normais.

Alterações de hemograma. As anormalidades laboratoriais mais comumente observadas são linfopenia, neutropenia e leucopenia. Essas alterações raramente são graves e sempre reversíveis. Contagens sanguíneas completas e diferenciais devem ser obtidas basalmente e acompanhadas regularmente pelo médico responsável. Se as alterações laboratoriais excederem os limites sugeridos, a dosagem deverá ser temporariamente reduzida⁸⁵⁻⁸⁷:

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

Se ocorrerem desvios extremos dos valores normais, recomenda-se a descontinuação. Quando os valores se normalizam, geralmente é possível um aumento gradual da dose, sem que ocorram complicações ou intercorrências⁸⁵.

Acetato de glatirâmer

O monitoramento é clínico (taxa de surtos, EDSS e efeitos adversos) e não são exigidos testes laboratoriais. O medicamento pode apresentar uma reação adversa imediata pós-injeção: vasodilatação, dor torácica, dispneia, palpitação ou taquicardia, ansiedade, sensação de fechamento da garganta e urticária. Em geral, estes sintomas aparecem vários meses após o início do tratamento, embora possam ocorrer no início do tratamento e certos pacientes possam apresentar um ou vários desses sintomas³². As reavaliações deverão ser semestrais, contendo: laudo que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e EDSS realizado a cada 3 meses) e relato de efeitos adversos.

As reações adversas mais frequentes são as que ocorrem no local da injeção: eritema, algias, nódulo, prurido, edema, inflamação, hipersensibilidade e ocorrências de lipoatrofia e necrose de pele. A lipoatrofia é do tipo involucional ou reação de corpo estranho, sendo considerada como permanente. Para auxiliar na possível diminuição desses eventos, o paciente deve ser orientado a seguir adequadamente as técnicas de injeção e fazer rodízio dos locais de injeção diariamente. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação^{32,33}.

Os eventos adversos não localizados mais comuns podem ser agrupados de acordo com a seguinte convenção: muito comum (incidência $\geq 10\%$); e comum (incidência entre 1 e 10%). Os eventos adversos muito comuns são: infecção, gripe, ansiedade, depressão, vasodilatação, dispneia, náusea, *rash*, artralgia, dor lombar, astenia, dor torácica e alergia. Os eventos adversos comuns são: linfadenopatia, aumento de peso, tremor, distúrbios oculares, palpitações, taquicardia, vômito, distúrbios da pele, calafrios, edema da face, candidíase vaginal. O médico responsável deve considerar a gravidade desses eventos para reduzir a dose preconizada por um determinado período e paulatinamente fazer o manejo da recomposição da dose^{32,33}.

A mudança de frequência na aplicação diária (glatirâmer 20 mg/mL) para três vezes por semana (glatirâmer 40 mg/mL) revelou uma diminuição em 60% na taxa de eventos adversos³³.

Fumarato de dimetila

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, escala de incapacidade (EDSS) e relatos de efeitos adversos. O perfil laboratorial basal deve ser solicitado: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas e bilirrubina (TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total). As taxas de surtos e a EDSS devem ser verificadas e relatadas a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitoramento a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) foram rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal). Outras reações comuns (incidência entre 1% e 10%) foram: linfopenia, leucopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de aminotransferases^{50,51}.

Há relato de ocorrência de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) em situação de linfopenia prolongada, moderada à grave, após administração de fumarato de dimetila. A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Os sintomas progridem ao longo de dias a semanas, incluindo fraqueza progressiva em um lado do corpo, incoordenação dos membros, distúrbio da visão, alterações no pensamento, memória e orientação, levando à confusão e alterações de personalidade. A ocorrência de LEMP com o uso do medicamento é considerado um evento adverso muito raro,

contudo, ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, o tratamento com fumarato de dimetila deve ser suspenso e uma investigação diagnóstica apropriada deve ser realizada^{50,51,88}.

Teriflunomida

O monitoramento é clínico-laboratorial. Monitorar a pressão sanguínea, realizar exame clínico completo com histórico de sinais e sintomas de infecção e realizar perfil laboratorial: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas e bilirrubina (TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total). Observar taxas e gravidades dos surtos, escala de incapacidade (EDSS) e relatos de efeitos adversos, que devem realizados e relatados a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitoramento a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais. Além disso, recomenda-se realizar uma triagem para TBc inativa.

Doença intersticial pulmonar e piora da doença intersticial pulmonar pré-existente podem ocorrer de forma aguda a qualquer momento durante a terapia com o medicamento. Sintomas pulmonares, tais como tosse e dispneia, com ou sem febre associada, devem ser investigados e podem ser uma razão para a descontinuação da terapia. Outras reações adversas mais frequentes são: cefaleia, diarreia, náusea e alopecia^{43,44}.

A teriflunomida pode causar a alteração no valor da pressão arterial. A pressão arterial deve ser monitorada basal e periodicamente durante o tratamento. O medicamento pode causar uma diminuição na contagem das células brancas, principalmente em neutrófilos e linfócitos. As plaquetas também podem apresentar diminuição na contagem, comparativamente aos valores basais. A teriflunomida pode ainda causar uma elevação das enzimas hepáticas. Os mesmos cuidados de monitoramento das betainterferonas devem ser aplicados^{43,44}.

Fingolimode

A monitorização dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar: taxas e gravidades dos surtos; escala de incapacidade (EDSS); história progressiva de condição cardíaca, infecções recorrentes e efeitos adversos; e monitorar pressão arterial e eletroencefalograma. O perfil laboratorial basal deve ser solicitado e monitorado durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas e bilirrubina (TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total)^{53,54}. Taxas e gravidades dos surtos, escala de incapacidade (EDSS) e relatos de efeitos adversos devem ser realizados e relatados a cada 3 meses. A avaliação do perfil laboratorial basal deve ser

feita, em 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, a cada 6 meses e após 2 meses do término do tratamento. As reavaliações deverão ser semestrais.

As reações adversas mais graves para o fingolimode são: infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são: cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas⁵³.

O paciente deve ser monitorado com hemograma completo, antes, durante e após dois meses finalizado o tratamento. Paciente com infecção ativa grave deve ter o tratamento postergado até a resolução do quadro infeccioso. Deve-se ter atenção aos sintomas clínicos ou resultados de imagem de ressonância magnética que podem ser sugestivos de LEMP. O tratamento deve ser suspenso até que o diagnóstico de LEMP tenha sido totalmente excluído. Durante o tratamento e até os dois meses subsequentes, as vacinações podem ser menos eficazes^{53,67,89}.

Deve-se monitorizar enzimas hepáticas e bilirrubina. Sinais e sintomas de disfunção hepática (náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados ou urina escura) devem ser averiguados com a repetição dessas dosagens⁵³. O tratamento com o fingolimode deve seguir o mesmo procedimento recomendado para betainterferonas em relação a valores alterados.

Devido ao risco de edema macular, pacientes com relato de distúrbios visuais durante a terapia com fingolimode devem ser avaliados com um exame de fundo dos olhos, incluindo a mácula. Pacientes com histórico de uveíte ou com diabetes melito concomitante a esclerose múltipla devem ser submetidos a avaliação oftálmica antes e durante o tratamento com fingolimode⁵³.

Cuidados para o sistema circulatório. O fingolimode é contraindicado em pacientes com: infarto do miocárdio (ocorrência recente nos últimos 6 meses), derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada necessitando hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV; histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau com Mobitz tipo II, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo), hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada; uso de fármacos antiarrítmicos classe Ia ou classe III; intervalo de QT maior ou igual a 500 ms; insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C)⁵³.

Recomenda-se a realização de eletrocardiograma de repouso antes e após seis horas do término da administração do medicamento na primeira dose ou após 14 dias de suspensão do medicamento. Todos os pacientes devem ser observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Caso ocorram sintomas de bradicardia, ações apropriadas devem ser iniciadas e o paciente deve ser observado até a resolução dos sintomas. Se a intervenção farmacológica for necessária neste período de observação, o paciente deve ser monitorado em um centro médico especializado na primeira dose ou após 14 dias de suspensão do medicamento. São também considerados eventos adversos para o monitoramento em centro médico especializado^{53,54}:

- 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 último 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 mais 12 horas.

Todos os cuidados que se deve ter com a primeira dose do fingolimode também devem ser tomados na reintrodução do tratamento após 14 dias da interrupção.

Finalmente, caso seja interrompido o tratamento com fingolimode, deve-se ter ciência de que a substância permanece na circulação sanguínea e possui efeitos farmacodinâmicos por até dois meses após a última dose⁵³.

Natalizumabe

A monitorização é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, escala de incapacidade (EDSS) e relatos de efeitos adversos. O perfil laboratorial basal deve ser solicitado: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas e bilirrubina (TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total). A avaliação da taxa de surtos e do EDSS devem ser realizados e relatados a cada 3 meses. O 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. Os outros exames laboratoriais devem ser monitorizados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais.

A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus polioma), acometendo pacientes imunocomprometidos, que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. O teste do vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP, uma vez que o vírus é amplamente difundido na população. Pacientes que tenham presença de anticorpos anti-JCV, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor, apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP. Para esses pacientes, o tratamento com natalizumabe deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos^{56,90}.

O médico deve avaliar o paciente a fim de determinar se os sintomas indicativos de disfunção neurológica são típicos da esclerose múltipla ou possivelmente sugestivos de LEMP. Os exames periódicos de imagem e a RM, são os que evidenciam precocemente a LEMP. Deve-se proceder com uma avaliação minuciosa, incluindo imagens por RM preferencialmente com contraste (para comparação com imagens anteriores ao tratamento), e análise do líquido cefalorraquidiano para detecção de DNA viral de JC. Assim que o médico tiver excluído completamente a hipótese de LEMP, o tratamento com natalizumabe pode ser retomado^{56,90}.

O vírus JC também pode provocar Neuronopatia de Células Granulares (NCG), que tem sido relatada em pacientes tratados com natalizumabe. Os sintomas da NCG por JCV são semelhantes aos sintomas de LEMP⁵⁶.

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$) são: tontura, náuseas, urticária, rigidez associadas às infusões, dor de cabeça, fadiga, artralgia, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia não especificada. As reações adversas graves mais comuns são: infecções, infecção do trato urinário, pneumonia, reações de hipersensibilidade aguda (inclusive anafilaxia), depressão e colelitíase. Apendicite também foi uma reação adversa comum em pacientes que receberam natalizumabe⁵⁶.

Lesão hepática grave, alteração das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia podem ocorrer com uso do medicamento. Usar os mesmos critérios recomendados para as betainterferonas. Foram ainda relatados casos sérios e graves de anemia e anemia hemolítica em pacientes em tratamento com natalizumabe, sendo preciso monitorar por meio de hemograma mensal⁵⁶.

Azatioprina

O monitoramento 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 monitoramento para o uso de betainterferonas devem ser seguidas. As reavaliações deverão ser semestrais⁶¹.

8.1. Avaliação de Desempenho dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença

O acompanhamento do uso dos medicamentos modificadores do curso da doença por pacientes com EMRR será realizado com o objetivo de avaliar os benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes em termos de efetividade clínica e segurança; em conformidade com as Diretrizes Nacionais para Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde do SUS.

Antes do início do tratamento, serão avaliados dados sociodemográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem como resultados de exames de neuroimagem. A efetividade e a segurança do tratamento serão avaliadas periodicamente, por meio de medidas clínicas, laboratoriais e de imagem. Esses resultados deverão ser incluídos no processo do paciente, a cada renovação do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME).

Benefício primário produzido em termos de efetividade clínica a ser medido:

- Aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos);
- aumento da sobrevida livre de surtos; e
- ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS.

Evento primário de segurança clínica a ser medido:

- Ausência de eventos adversos graves, principalmente infecciosos (por exemplo, LEMP), de acordo com o item 10 – Monitoramento e Acompanhamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames clínicos de acompanhamento, de acordo com a sua prática clínica, para melhor assistência do paciente.

8.2. Critérios de Interrupção

Serão considerados critérios de interrupção do tratamento a incapacidade de adesão e de monitoramento dos efeitos adversos; além de intolerância ou hipersensibilidade ao medicamento.

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. Para interrupção por efeitos adversos, o item 10 - Monitoramento e Acompanhamento deste PCDT deverá ser consultado.

Considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo 4 novas lesões em T2 na ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado⁹¹. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados.

Pacientes de ambos os sexos planejando concepção e gravidez devem observar as seguintes condutas de interrupção: pacientes masculinos e femininos em uso de teriflunomida devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a concepção devido à teratogenicidade do medicamento; pacientes em uso de betainterferona-1a (Avonex® ou Rebif®), fumarato de dimetila e fingolimode devem evitar engravidar enquanto estiverem utilizando estes medicamentos; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após 2 meses de interrupção do tratamento com fingolimode; pacientes masculinos e femininos devem adotar medidas contraceptivas adequadas em uso de azatioprina^{43,50,53,58}.

9. GESTÃO E CONTROLE

A rede de Atenção Primária à Saúde (APS) do SUS dispõe do arsenal medicamentoso para o tratamento sintomático da EM. Centros especializados (clínicas e ambulatórios) são encontrados principalmente nos grandes centros metropolitanos, com atendimento multidisciplinar e disponibilidade de exames diagnósticos.



Os MMCDs poderão ser solicitados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e a dispensação ocorrerá mediante deferimento da solicitação. A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise. Devem ser rigorosamente observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas dos medicamentos, a adequação de uso, a necessidade de interrupção do tratamento e o acompanhamento pós-tratamento.

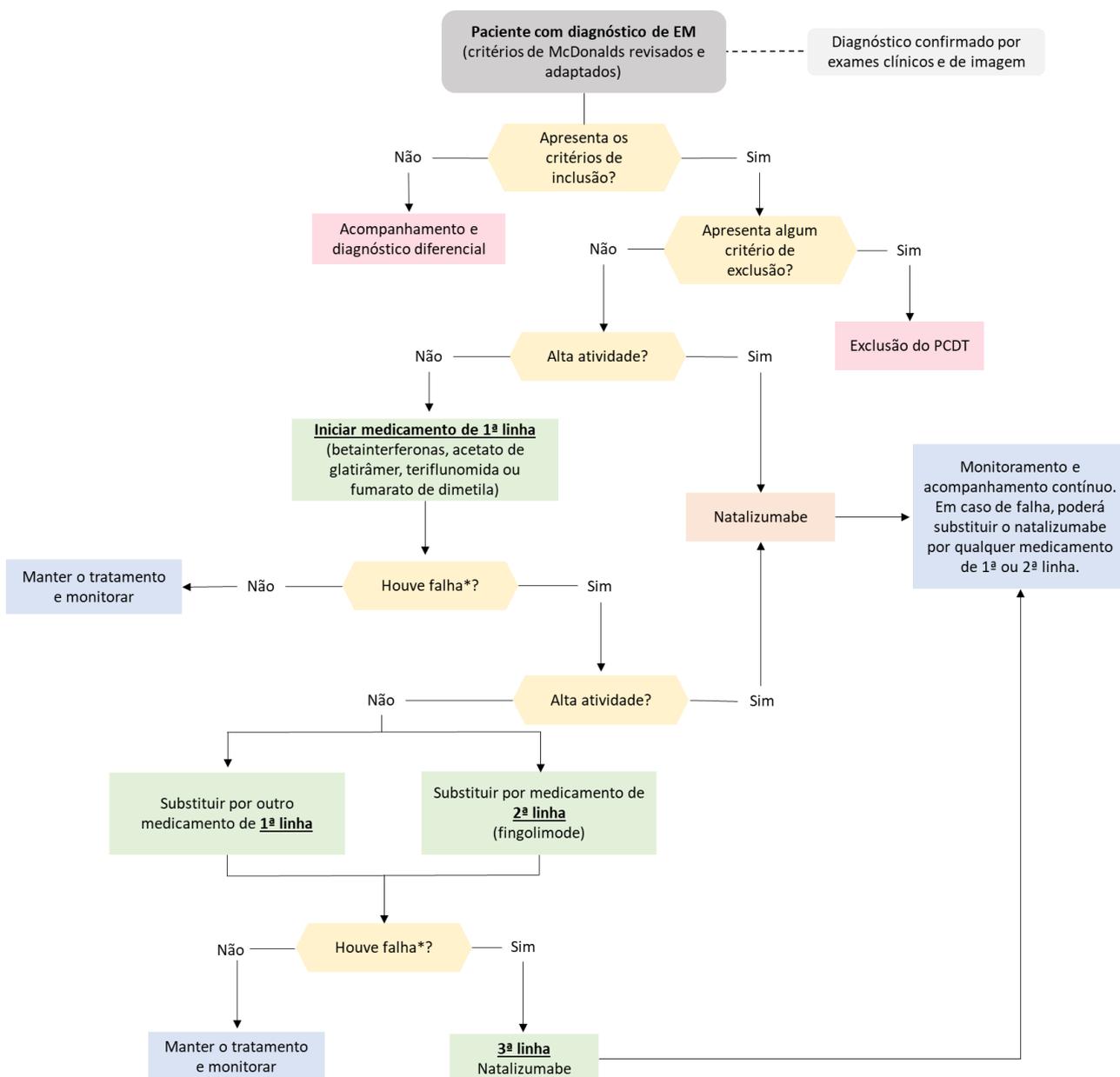
O Quadro 4 indica que pacientes com EM devem ser acompanhados na APS, em serviços especializados ou serem encaminhados a serviços de emergência.

Quadro 4: Níveis de atenção à saúde para pacientes com EM e referenciamento para serviço especializado

Atenção primária à saúde (APS)	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento sintomático (farmacológico e não farmacológico) da EM.
Serviço especializado	<ul style="list-style-type: none">• Suspeita de esclerose múltipla, com necessidade de exames clínicos com especialista, exames de neuroimagem e diagnóstico diferencial; ou• atividade da doença e/ou incidência de surto em pacientes já com tratamento clínico otimizado dentro da linha de tratamento preconizado; ou• episódio de internação hospitalar devido a surto; ou• sequela de surto; ou• manejo de pacientes em uso de fingolimode com bradicardia.
Serviço de emergência	<ul style="list-style-type: none">• Suspeita de surto.

10. FLUXO DE TRATAMENTO

Figura 1. Algoritmo terapêutico farmacológico da EM.



*A FALHA poderá ser definida como:

- 1) Falha terapêutica (definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo 4 novas lesões em T2 no período de 12 meses).
- 2) Intolerância ao medicamento
- 3) Reações adversas não controláveis
- 4) Falta de adesão ao tratamento

Será considerada alta atividade de doença (com comprovação por exames clínicos e de imagem):

- a. Para virgens de tratamento: incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior;
- b. Para pacientes falhados a outro(s) MMCD: atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD), na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

11. REFERÊNCIAS

1. HAUSER, S. L.; GOODIN, D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. Medicina Interna de Harisson. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
2. COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 57–65 (2017).
3. GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).
4. ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* 26, 221–228 (2015).
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas da Esclerose Múltipla. (2013).
6. OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* 6, 114–118 (1998).
7. PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 572–579 (2015).
8. NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. in In: NETTER, H. et al. Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
9. MACHADO et al. Recomendações Esclerose Múltipla. São Paulo: Omnifarma (2012).
10. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas. Brasília. (2016).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência Tecnologia E Insumos Estratégicos. Departamento De Ciência E Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizado. vol. 80 (2012).
13. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin. Guidel. 28 (2014).
14. SCHÜNEMANN et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. (2019).
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.org. (2019).
16. MCDONALD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121–127 (2001).
17. POLMAN et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69, 292–302 (2011).
18. POLMAN et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Am. Neurol. Assoc.* 58, 7 (2005).
19. Thompson, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173 (2018).
20. KURTZKE, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* Nov;33, 1444–52. (1983).
21. LUBLIN, FD; REINGOLD, S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 84, 963 (1996).
22. LUBLIN et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurol. Am. Acad. Neurol.* 83, (2014).

23. COSTELLO et al. THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. (2019).
24. MARQUES et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 76, 539–554 (2018).
25. TABANSKY et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* 63, 58–69 (2015).
26. KALINCIK, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 44, 199–214 (2015).
27. CORTESE et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76, 294–300 (2011).
28. KNUTH et al. Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells. *Neoplasia (United States)* 21, 74–81 (2019).
29. REDER, A; FENG, X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: Some unexpected mechanisms. *J. Interf. Cytokine Res.* 34, 589–599 (2014).
30. ZADEH et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 11, 105–114 (2019).
31. CCATES (Centro Colaborador do SUS). Boletim Esclerose Múltipla. Volume 6. (2016).
32. TEVA Pharmaceuticals LTDA. COPAXONE (acetato de glatirâmer)[®]. (2014).
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação: Acetato de Glatirâmer 40 mg no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glatiramer_EMRR.pdf (2018).
34. PROD’HOMME, T; SAMVIL, S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 9, (2019).
35. HONG et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 6449–6454 (2005).
36. JEE et al. CD4+CD25+ regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* 125, 34–42 (2007).
37. TRAUB et al. Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 29, 640–657 (2019).
38. HAAS et al. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4+CD25+FOXP3+CD31+ T-cells in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 216, 113–117 (2009).
39. WEBER et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat. Med.* 13, 935–943 (2007).
40. AHARONI et al. Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing-remitting or chronic EAE. *J. Neuroimmunol.* 225, 100–111 (2010).
41. SCOTT, L. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* 79, 875–886 (2019).
42. KLOTZ et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci. Transl. Med.* 11, (2019).
43. GENZYME A Sanofi Company. AUBAGIO[®] teriflunomida. (2016).
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Brasília -. (2017).
45. SPENCER et al. Reduction of CD8 + T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with

- dimethyl fumarate. *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation* 2, e76 (2015).
46. MICHELL-ROBINSON et al. Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3, 27–41 (2016).
 47. SCHULZE-TOPPHOFF et al. Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 4777–4782 (2016).
 48. KORNBERG et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Nature* 453, 449–453 (2018).
 49. LINKER et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 134, 678–692 (2011).
 50. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TECFIDERATM fumarato de dimetila. (2015).
 51. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fumarato de dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 1–99 (2017).
 52. VOLPI et al. Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Discov.* 14, 1199–1212 (2019).
 53. NOVARTIS Biociências LTDA. GILENYA® cloridrato de fingolimode. (2015).
 54. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. (2017).
 55. ENGELHARDT, B; KAPPOS, L. Natalizumab: Targeting α 4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis.* 5, 16–22 (2007).
 56. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe. (2018).
 57. IANNETA et al. Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci. Rep.* 9, 1–9 (2019).
 58. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. AVONEX® betainterferona 1a. (2017).
 59. MERCK S.A. Rebif® betainterferona-1a recombinante. 1–12 (2014).
 60. BAYER S.A. Betaferon® betainterferona 1b. (2016).
 61. ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. IMURAN® azatioprina. 1–8 (2014).
 62. WYETH. SOLU-MEDROL® succinato sódico de metilprednisolona. 1–6 (2018).
 63. JACOBS et al. Intramuscular Interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 343, 898–904 (2000).
 64. COMI et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* 357, 1576–1582 (2001).
 65. COMI 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* 374, 1503–1511 (2009).
 66. COMI 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.* 11, 33–41 (2012).
 67. KAPPOS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 67, 1242–1249 (2006).
 68. MILLER et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13 977–86 Publ. doi:10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
 69. ZIEMSEN et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 460–469 (2015).
 70. BANWELL et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis.

- Neurology 66, 472–476 (2006).
71. TENEMBAUM, SN; SEGURA, M. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. 511–514 (2006).
 72. GHEZZI et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurol. Sci.* 30, 193–199 (2009).
 73. ALROUGHANI et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* 90, e840–e846 (2018).
 74. CONFAVREUX et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 339, 285–291 (1998).
 75. LORENZI, AR; FORD, H. Multiple sclerosis and pregnancy. *Neurol. Pregnancy Clin. Manag.* 214–221 (2012) doi:10.1201/b14988.
 76. FINKELSZTEIN et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 118, 790–797 (2011).
 77. Bio-Manguinhos. Betainterferona 1a Bio-Manguinhos Solução Injetável 22 mcg ou 44 mcg. 1–19 (2020).
 78. CAI et al. Pretreatment data is highly predictive of liver chemistry signals in clinical trials. *Drug Des. Devel. Ther.* 6, 359–369 (2012).
 79. ANDRADE et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 70, 1222–1261 (2019).
 80. ANNUNZIATA et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 168, 32–36 (1999).
 81. COLES et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. 354, 1691–1695 (1999).
 82. DURELLI et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon β -1b treatment: A multicenter prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3525–3532 (2001).
 83. KARNI, A; ABRAMSKY, O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 53, 883–885 (1999).
 84. SEYFERT et al. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol. Scand.* 81, 37–42 (1990).
 85. WALTHER, EU; HOHFELD, R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 53, 1622–1627 (1999).
 86. BAYAS, A; RIECKMANN, P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 22, 149–159 (2000).
 87. MOSES, H; BRANDES, D. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 2679–2690 (2008).
 88. LINKER, R; HAGHIKIA, A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 7, 198–207 (2016).
 89. COHEN et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362, 402–415 (2010).
 90. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento. (2013).
 91. Sormani, M. P. et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 19, 605–612 (2013).
 92. Huisman, E. et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 7, 1–10 (2017).
 93. Shea, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (2017).

94. Barbin et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 87, 1066 (2016).
95. Baroncini, D. et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult. Scler.* 22, 1315–1326 (2016).
96. Curti, E. et al. The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 33, 146–152 (2019).
97. Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Deotto, L. & Benedetti, M. D. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur. Neurol.* 72, 173–180 (2014).
98. Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sellebjerg, F. & Soelberg Sørensen, P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult. Scler.* 23, 234–241 (2017).
99. Preziosa, P. et al. Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2019) doi:10.1007/s13311-019-00781-w.
100. Prosperini, L. et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 264, 284–294 (2017).
101. Totaro et al. Efficacy of Natalizumab and Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Real World Clinical Setting. *J. Neurol. Neurophysiol.* 06, (2015).
102. Frisell, T. et al. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 22, 85–93 (2016).
103. Braune, S., Lang, M. & Bergmann, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J. Neurol.* 260, 2981–2985 (2013).
104. Kalincik, T. et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 77, 425–435 (2015).
105. Wells, G. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [manuals and scales]. (2008).
106. Guyatt, G. H. et al. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336, (2008).
107. Geissbühler et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* 11, 1–9 (2018).
108. Coyle, P. K. et al. Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 4, 1–8 (2014).
109. Herbstritt, S. et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult. Scler.* 22, 810–816 (2015).
110. Salminen, H. J., Leggett, H. & Boggild, M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* 257, 2020–2023 (2010).
111. Nguyen, A. L. et al. Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 28, 235–243 (2019).
112. Fragoso, Y. D. et al. Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs* 27, 955–961 (2013).
113. Hellwig, K., Haghikia, A., Rockhoff, M. & Gold, R. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 5, 247–253

- (2012).
114. Weber-Schoendorfer, C. & Schaefer, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult. Scler.* 15, 1037–1042 (2009).
 115. Lu et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult. Scler. J.* 18, 460–467 (2012).
 116. Ebrahimi, N. et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult. Scler. J.* 21, 198–205 (2015).
 117. Karlsson, G. et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 82, 674–680 (2014).
 118. Frago, Y. D. et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 154–159 (2013).
 119. Boskovic, R., Wide, R., Wolpin, J., Bauer, D. J. & Koren, G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* 65, 807–811 (2005).

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:		
<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> Assinatura do paciente ou do responsável legal		

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

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 65, de 27 de dezembro de 2019, que incorporou o fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente no SUS.

As questões tratadas neste documento foram estabelecidas em reunião de escopo, realizada em setembro de 2019, que teve a participação de médicos neurologistas, representantes de sociedade médica e de pacientes, representantes do Ministério da Saúde (MS) e do grupo elaborador. O escopo deste PCDT foi redigido abrangendo 10 questões clínicas e foram validadas pelo painel de especialistas.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador e representantes do Ministério da Saúde. Todos os participantes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Atores envolvidos na atualização do Protocolo

Informação incluída apenas na versão final do Relatório de Recomendação.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi apresentada na 2ª Reunião Extraordinária da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada no dia 22 de setembro de 2020. A reunião teve a participação de representantes do Departamento

de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 91ª Reunião Ordinária, os quais fizeram uma recomendação favorável ao texto.

Consulta pública

Ainda não finalizada.

3. Busca da evidência

Para elaborar esta diretriz, foram realizadas duas revisões sistemáticas (RS): uma sobre o uso de natalizumabe como primeira escolha de tratamento para a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) em pacientes com alta atividade da doença (AA), e outra sobre a utilização dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) em gestantes. As revisões foram realizadas por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados. Os dados extraídos foram sumarizados. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Quando possível, foi realizada meta-análise utilizando modelo de efeitos aleatórios, sendo realizadas análises de sensibilidade quando adequado. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste I-quadrado.

1. Para responder à questão sobre o uso de natalizumabe como primeira escolha para EMRR em pacientes com alta atividade da doença, foi realizada uma RS com meta-análise. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão taxa anualizada e incidência de surtos, progressão da incapacidade, atividade radiológica, sobrevivência, incidência de eventos adversos graves e de LEMP (Quadro A).

2. Para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes, foi realizada uma RS com meta-análise. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade materna e fetal/neonatal, intercorrências na gestação, abortos, nascimentos prematuros, malformações (Quadro B).

Quadro A. Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade

P	População	Pacientes adultos (> 18 anos) com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) em alta atividade da doença
I	Intervenção	Natalizumabe
C	Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Outros medicamentos modificadores da doença (MMDs) disponíveis no SUS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Betainterferonas (IFN-1a e 1b) ○ Acetato de Glatirâmer (AG) ○ Teriflunomida ○ Fumarato de Dimetila (DMF) ○ Fingolimode
O	(Outcomes) Desfechos	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa anualizada de surtos (definida como o número médio de surtos confirmados por paciente, ajustada pela duração do acompanhamento para anualizá-la); • proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade avaliada pelo EDSS; • proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês <i>No Evidence of Disease Activity</i>), um desfecho composto que avalia ausência de atividade radiológica, surtos e progressão da incapacidade; e • outros desfechos relevantes de eficácia. <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade; • eventos adversos graves; e • Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP).
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de fase III e estudos observacionais.

Quadro B. Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes

P	População	Mulheres adultas (≥ 18 anos), grávidas, diagnosticadas com EMRR
I	Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos modificadores da doença (MMDs) disponíveis no SUS, sem contra-indicação em bula para uso por gestantes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Betainterferona (IFN-1b) ○ Glatirâmer (AG) ○ Natalizumabe ○ Fumarato de dimetila (DMF) ○ Fingolimode
C	Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • MMDs disponíveis no SUS, sem contra-indicação em bula para uso por gestantes; e • não tratar.
O	(Outcomes) Desfechos	<p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade; • intercorrências no bebê; e • intercorrências na gestante.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de fase III e estudos observacionais.

Quadro C. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"))) AND (("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren"))) AND (("Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Beta-IFN-1b" OR "Interferon beta 1b" OR "Betaseron" OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR "Extavia" OR "Betaferon" OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "beta-1a, Interferon" OR "Interferon beta 1a" OR "beta 1a, Interferon" OR "Avonex" OR "Rebif" OR "Avonex" OR "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Acetate, Glatiramer" OR "Copaxone" OR "Glatiramer" OR "Teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Fumarate, Dimethyl" OR "Dimethylfumarate" OR "Tecfidera" OR "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Hydrochloride, Fingolimod" OR "Fingolimod" OR "Gilenia" OR "Gylenia"))	666
EMBASE	S1 Search for: ab(EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing) S2 Search for: EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") S3 Search for: ab(EMB.EXACT.EXPLODE("glatiramer") OR EMB.EXACT.EXPLODE("recombinant beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("interferon beta serine") OR EMB.EXACT.EXPLODE("teriflunomide") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fumaric acid dimethyl ester") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon") OR ("disease modifying therapy")) S4 Search for: S3 AND S2 AND S1	1716
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #10 ("teriflunomide") (Word variations have been searched) #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 #3 AND #4 AND #11	23

Quadro D. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

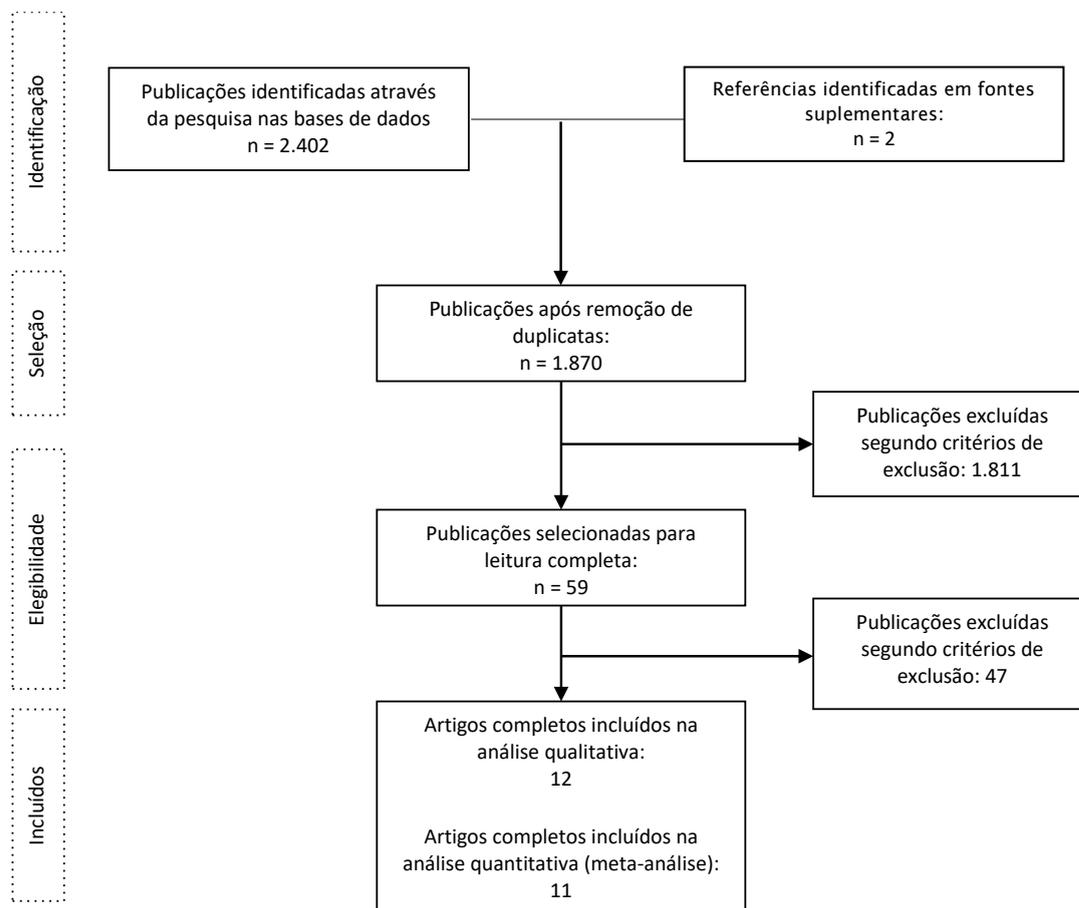
Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"))) AND (("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancies OR Gestation))) AND (((("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")) OR ("Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Beta-IFN-1b" OR "Interferon beta 1b" OR "Betaseron" OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR "Extavia" OR "Betaferon" OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "beta-1a, Interferon" OR "Interferon beta 1a" OR "beta 1a, Interferon" OR "Avonex" OR "Rebif" OR "Avonex" OR "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Acetate, Glatiramer" OR "Copaxone" OR "Glatiramer" OR "Teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Fumarate, Dimethyl" OR "Dimethylfumarate" OR "Tecfidera" OR "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Hydrochloride, Fingolimod" OR "Fingolimod" OR "Gilenia" OR "Gylenia"))	172
EMBASE	#S1 Searched for: ((EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing)) #S2 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("glatiramer") OR EMB.EXACT.EXPLODE("recombinant beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("interferon beta serine") OR EMB.EXACT.EXPLODE("teriflunomide") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fumaric acid dimethyl ester") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon") OR ("disease modifying therapy")) #S3 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") #S4 Searched for: S3 AND S2 AND S1	732
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #10 ("teriflunomide") (Word variations have been searched) #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees #13 #3 AND #11 AND #12	1

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Para responder à questão sobre uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Após a realização da busca nas bases de dados, 2.404 publicações foram recuperadas, 534 tratava-se de duplicatas e 59 foram lidas na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 59 estudos lidos na íntegra, 12 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise, sendo um estudo de eficácia (revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados) e onze de efetividade (estudos observacionais) (Figura A).

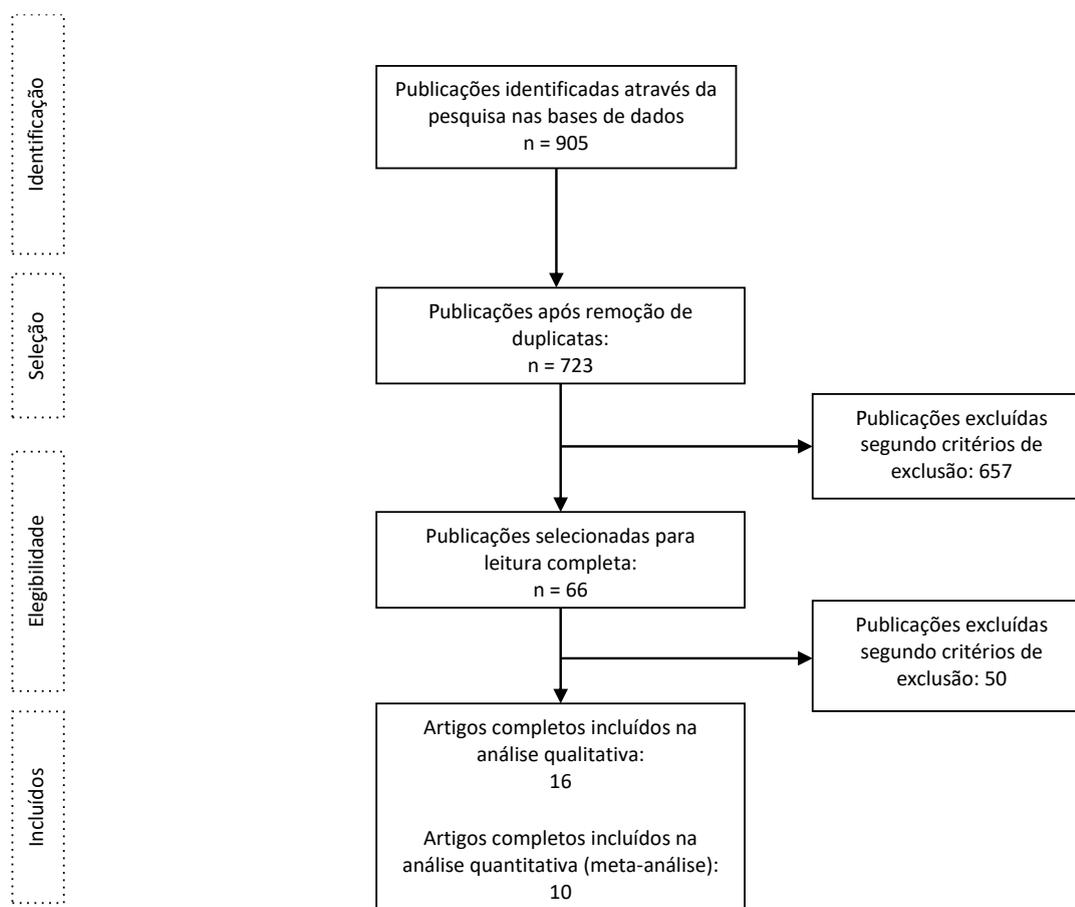
Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos sobre o uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento.



Para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes

A partir da busca na literatura, foram recuperadas 905 publicações, das quais 182 eram duplicatas. Após a seleção por títulos e resumos, 66 estudos passaram por análise do texto na íntegra, dos quais 16 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise. Toda a etapa de seleção foi realizada por dois revisores independentes e, nos casos de divergências, um terceiro revisor foi acionado. Foram excluídos os artigos nos quais as pacientes saíram do estudo no início da gestação e/ou os dados destas pacientes não foram apresentados. Também foram excluídos os estudos em que as pacientes usaram os medicamentos apenas no período pré ou pós-gestacional, ou os que avaliavam apenas desfechos relacionados à eficácia dos medicamentos, pois este não era o objetivo da revisão.

Figura B. Fluxograma de seleção dos estudos sobre o uso de MMCDs para tratamento da EMRR em gestantes.





DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA BUSCA

Uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 12 estudos na análise qualitativa. Uma revisão sistemática avaliou a eficácia do natalizumabe *versus* fingolimode no tratamento da EMRR de alta atividade, por meio de uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados. Além desse estudo, 11 coortes avaliaram a efetividade do natalizumabe em pacientes com EMRR de alta atividade, quando comparado ao fingolimode.

Eficácia

Huisman e colaboradores (2016)⁹² realizaram uma revisão sistemática da literatura, seguida de uma metanálise em rede, a fim de avaliar e comparar a eficácia do fingolimode com relação às demais terapias modificadoras da doença, no tratamento das formas *highly-active* (alta atividade - HA) e *rapidly evolving severe* (evolução rápida grave - RES) da EMRR.

No estudo, HA EMRR é definida como taxa de surtos inalterada ou aumentada, ou surtos graves contínuos no último ano, apesar do tratamento com pelo menos um medicamento modificador da doença. Já a RES é definida como dois ou mais surtos no último ano e uma ou mais lesões identificadas na ressonância com gadolínio, ou aumento na carga da lesão em T2, comparada com a ressonância anterior.

A busca da literatura foi conduzida em 2010, seguindo os critérios do protocolo PRISMA, e atualizada em 2014, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, que avaliaram desfechos funcionais e resultados de MRI em pacientes adultos com HA EMRR ou RES EMRR tratados com fingolimode, IFN, AG, natalizumabe, teriflunomida, DMF ou alemtuzumabe. Os estudos foram selecionados após leitura de título e resumo por dois revisores independentes, e as divergências resolvidas por um terceiro revisor. O mesmo processo foi seguido para leitura e seleção de texto completo. O estudo considerou apenas medicamentos recomendados para reembolso pelo Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (NHS, do inglês *National Health Service*), não considerando natalizumabe como comparador para os pacientes com HA EMRR, já que não há tal indicação do NHS.

A extração dos dados dos estudos foi realizada em formulário próprio, por um revisor e certificado por um segundo revisor, e a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada seguindo o

checklist do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) adaptada do checklist para ECR do *Centres for Reviews and Dissemination* (CRD). Para reduzir viés devido à inconsistência entre estudos incluídos na meta-análise em rede, foram considerados apenas estudos com desenho, população e definições de subgrupo semelhantes.

Os desfechos de eficácia avaliados foram: taxa de surto anualizada (ARR) aos 12 e 24 meses, ARR a qualquer momento relatado, diferença na mudança da pontuação inicial da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) em 12 ou 24 meses, diferença na pontuação inicial da EDSS a qualquer momento, e *hazard ratio* (HR) de progressão da incapacidade confirmada em 3 e 6 meses.

Foi utilizada uma abordagem bayesiana com intervalos de credibilidade (ICr) para a meta-análise. Para cada desfecho avaliado, foram considerados ambos os modelos de efeitos fixos e randômicos, entretanto, os modelos de efeitos fixos foram escolhidos, dado o pequeno número de estudos incluídos. Foram calculadas as probabilidades de cada tratamento específico ser superior a outro – ranqueadas pela mediana com 95% ICr – a probabilidade P-best e a medida SUCRA.

Foram retornados 4.715 artigos pela estratégia de busca, excluídas as duplicatas. Destes, 8 artigos que reportaram resultados por grupo de pacientes com HA (n=5) e/ou RES (n=4) foram identificados, sendo todos análises post hoc de subgrupos de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, de fase três. Dados para análise de eficácia do natalizumabe, fingolimode e DMF foram extraídos dos ECR AFFIRM, FREEDOMS/FREEDOMS II e DEFINE/CONFIRM, respectivamente. Para avaliação dos pacientes com HA, o fingolimode pôde ser comparado ao dimetil-fumarato utilizando o placebo como comparador comum, enquanto para o grupo RES, o fingolimode pôde ser comparado ao natalizumabe, utilizando também dados de placebo como comparador comum. O risco de viés para as análises de subgrupo foi incerto.

O resultado da metanálise em rede mostrou que, para o subgrupo de pacientes com a forma RES da doença, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa anualizada de surto aos 24 meses entre fingolimode (0,5 mg, MID) e natalizumabe (300 mg BID) (HR 1,72; 95% ICr 0,84 - 3,53). O valor SUCRA (%) para o desfecho de TAS aos 24 meses foi de 96,5 (posição no rank; 95% ICr 1 - 2) e 53,4 (posição no rank; 95% ICr 1 - 2) para natalizumabe e fingolimode, respectivamente, e de 89,0 (posição no rank 1; 95% ICr 1 - 2) para natalizumabe e 46,1 (posição no rank 2; 95% ICr 1 - 3) para fingolimode, no desfecho de 3 meses de progressão da incapacidade aos 24 meses.

QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO INCLUÍDO

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2. O instrumento é composto por sete domínios que abrangem 16 itens que devem ser respondidos como “sim”, que corresponde a um resultado positivo, “sim parcialmente”, “não” e “não se aplica”. Destes, sete domínios são considerados críticos na avaliação, sendo estes: o registro de protocolo (item 2), a adequação da busca na literatura (item 4), a justificativa para a exclusão de estudos individuais (item 7), a avaliação do risco de viés (item 9), a adequação da meta-análise (item 11), a consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (item 13) e a avaliação da presença e do impacto do risco de viés (item 15). A confiança nos resultados da revisão avaliada pode ser categorizada em alta, quando nenhuma ou apenas uma fraqueza não crítica está presente; moderada, quando há mais de uma fraqueza não crítica; baixa, quando o estudo apresenta uma falha crítica; e criticamente baixa, quando mais de uma falha crítica pode ser identificada⁹³. A avaliação da RS seguida de meta-análise de Huisman e colaboradores (2016), segundo o AMSTAR-2, está sintetizada no quadro 05, e a confiança no resultado do estudo foi classificada como criticamente baixa, já que os itens 2, 7 e 15 (considerados críticos) apresentaram falhas.

Quadro E. Parâmetros para avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída, segundo AMSTAR 2

Item	Atendido?
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO?	Sim
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	Não
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	Sim
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	Sim
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	Sim
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim, parcialmente

Item	Atendido?
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	Sim
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim

EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

Foram incluídos na RS e meta-análise 11 estudos de vida real, comparando natalizumabe e fingolimode para tratamento de pacientes com EMRR de alta atividade. As características gerais dos estudos incluídos estão sumarizadas no Quadro E. A partir dos resultados extraídos desses estudos, foram realizadas meta-análises para os desfechos de efetividade e segurança com dados quantitativos disponíveis (seção 2.3.1.2.1).

Quadro F. Quadro de sumarização das características dos estudos observacionais incluídos

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Barbin et al., 2016 ⁹⁴ <u>Participantes:</u> Total: 629 Natalizumabe: 326 Fingolimode: 303 <u>Características dos pacientes na linha de base:</u> EDSS médio (DP): 2,6 (1,3)	Estudo observacional retrospectivo conduzido em 27 hospitais universitários na França, a partir da base de dados <i>European Database for Multiple Sclerosis Software</i> . Critérios de elegibilidade definidos: • Idade entre 18 e 65 anos;	<u>Desfecho primário de efetividade:</u> • Proporção de pacientes com pelo menos uma recidiva no primeiro ano de tratamento. <u>Desfechos secundários:</u> • Proporção de pacientes com pelo menos uma recaída aos 2 anos de tratamento;	BAIXA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Surtos no ano anterior – n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 1: 526 (83,6%) ● ≥ 2: 311 (49,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pontuação na escala (EDSS) variando entre 0 e 5,5; ● início de uso do natalizumabe ou fingolimode entre 1 de janeiro de 2011 e 1 de janeiro de 2013; e ● ter ressonância magnética e avaliação do EDSS no ano anterior ao início do tratamento disponível. <p>Pacientes com histórico de uso prévio de medicamentos modificadores do curso da doença não foram incluídos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● proporção de pacientes com progressão da incapacidade definida por qualquer aumento na pontuação do EDSS aos 12 e 24 meses (mais ou menos 3 meses) em comparação com a linha de base; ● proporção de pacientes com pelo menos uma lesão aumentada do gadolínio em comparação com a ressonância magnética na linha de base; e ● proporção de pacientes com pelo menos uma nova lesão T2 em ressonância magnética realizada aos 12 e 24 meses (mais ou menos 3 meses) em comparação com a ressonância magnética na linha de base. 	
<p>Baroncini et al., 2016 ⁹⁵</p> <p>266 participantes inicialmente - Coorte não ajustada</p> <p>Natalizumabe: 126</p> <p>Fingolimode: 140</p> <p>204 participantes - Coorte ajustada</p> <p>Natalizumabe: 102</p> <p>Fingolimode: 102</p>	<p>Estudo observacional prospectivo conduzido em dois centros italianos de Esclerose Múltipla.</p> <p>102 pacientes em cada braço depois de um ajustamento por escores de propensão.</p> <p>Pacientes com EMRR que iniciaram fingolimode ou natalizumabe devido à falha no uso de agentes injetáveis de primeira linha (IFNs ou AG) com seguimento de 24 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Os critérios de exclusão foram idade < 18 anos, ● Tratamento com imunossupressores no ano anterior, ● EM primariamente progressiva 	<p><u>Desfechos primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tempo da primeira recaída; e ● taxa de recaída anualizada (ARR) após 12 e 24 meses. <p><u>Desfechos Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pontuação no EDSS aos 12 e 24 meses; tempo para agravamento da incapacidade - definido como aumento da pontuação no EDSS de ≥ 1 ponto (≥ 1,5 pontos se o EDSS da linha de base = 0 e ≥ 0,5 pontos se o EDSS linha base = 5,5) confirmada após 6 meses; ● tempo para melhoria da incapacidade - definido como uma diminuição do score EDSS de ≥ 1 ponto nos pacientes com EDSS basal ≥ 1.5, confirmada após 6 meses; 	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento prévio com fingolimode ou natalizumabe. 	<ul style="list-style-type: none"> percentual de pacientes com atividade cerebral comprovada por RM (ressonância magnética) - definida como a presença de ≥ 1 nova/crescente Lesão T2 em relação à RM cerebral anterior e/ou a presença de ≥ 1 lesão marcada por gadolínio (gadolínio +) - aos 12 e 24 meses; e tempo para a primeira evidência de atividade da doença de acordo com nenhuma evidência de atividade da doença (NEDA-3: sem recidivas, sem atividade de ressonância magnética cerebral e nenhuma piora da deficiência previamente definida) 	
<p>Curti et al., 2019 ⁹⁶</p> <p>281 pacientes (157 natalizumabe; 124 fingolimode). Após a correspondência do escore de propensão, os grupos da coorte ajustada apresentam 102 pacientes para natalizumabe e 102 para fingolimode.</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base: Natalizumabe: 102 participantes Tempo de tratamento - média (DP): 36,3 (8,59) Sexo (%F): 70,6 Centro de Tratamento (PA/MO/FE/%): (32,3/27,5/40,2)</p>	<p>Estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico, envolvendo três centros de EM no norte da Itália (Parma - PA, Modena - MO e Ferrara - FE), aprovados pelos comitês de ética locais.</p> <p>Incluídos pacientes com EM remitente recorrente (RR) de acordo com o critério de McDonald (2005-2010) que foram tratados com pelo menos uma dose de natalizumabe ou fingolimode, de acordo com os critérios de elegibilidade de doença altamente ativa fornecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Foram excluídos pacientes com dados incompletos.</p>	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa de recaída anualizada (ARR) após 12 e 24 meses. Tempo da primeira recaída. <p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Proporção de pacientes com ≥ 1 recaída após 12 e 24 meses. Proporção de pacientes com progressão da doença após 12 e 24 meses, confirmados após 6 meses (definido como EDSS aumentado ≥ 1 ponto se o escore EDSS basal for $< 5,5$ ou $\geq 0,5$ ponto se o EDSS basal pontuação $\geq 5,5$, sem recidivas). 	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Lesões de gadolínio de baseline (%): 22,5 Critério de alta atividade (%): 81,4 Números de surtos no ano anterior - média (DP): 1,35 (0,93) EDSS de base - média (DP): 3,1 (1,35) Duração da doença - média (DP): 91,5 (90,1)</p> <p>Fingolimode: 102 participantes Tempo de tratamento - média (DP): 38,2 (9,06) Sexo (%F): 70,6 Centro de Tratamento (PA/MO/FE/%): (34,3/28,4/37,3) Lesões de gadolínio de baseline (%): 22,5 Critério de alta atividade (%): 90,2 Números de surtos no ano anterior - média (DP): 1,23 (0,91) EDSS de base - média (DP): 3,2 (1,58) Duração da doença - média (DP): 115,9 (81,33)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com regressão da doença após 12 e 24 meses, confirmados após 6 meses (definido como diminuição de ≥ 1 EDSS ponto se o escore EDSS basal for $< 5,5$ ou $\geq 0,5$ ponto se o EDSS basal for $\geq 5,5$, sem recidivas). • Número médio de lesões T2 / gadolínio novas / ampliadas no seguimento da RM após 12 e 24 meses. • Proporção de pacientes com ≥ 1 lesão T2 e gadolínio nova/aumentada na RM após 12 e 24 meses (Atividade Única Combinada, CUA). • Proporção de pacientes com “Nenhuma evidência de atividade da doença” (NEDA-3), definida como ausência de recidivas clínicas, CUA e doenças confirmadas progressão da capacidade (CDP) após 12 e 24 meses de terapia. 	
<p>Gajofatto et al., 2014⁹⁷</p> <p>57 indivíduos que receberam natalizumabe e 30 que receberam fingolimode por um período médio de 23 (1 a 63) e 22 (2 a 35) meses, respectivamente foram incluídos.</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base:</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo, com base em dados clínicos e de ressonância magnética coletados prospectivamente.</p> <p>Pacientes com EMRR tratados com natalizumabe ou fingolimode no Hospital Verona, Itália.</p>	<p>Desfechos de efetividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo para recidiva; • taxa de recidiva; mudança no escore da escala EDSS; e • novas lesões que aumentam T2/gadolínio na RM. 	<p>BAIXA</p>

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Natalizumabe: 57 participantes Idade, anos - média (DP): 38,0 (9,3) Duração da doença - mediana: 8,4 (0,5-35,1) Sexo (%F): 75,4 Surtos no ano anterior - mediana: 2 (0-4) EDSS de base - mediana: 3 (2-8) Lesões de gadolínio (%): Presente 40,4 Ausente 59,6 Tratamento prévio (%): 0 medicamento 8,8 / 1 medicamento 52,6 / igual ou mais de 2 medicamentos 38,6 Tratamento no ano prévio (%): Sim 91,2 / Não 8,8</p> <p>Fingolimode: 30 participantes Idade, anos - média (DP): 39,0 (7,8) Duração da doença - mediana: 11,1 (1,1-30,2) Sexo (%F): 70,0 Surtos no ano anterior - mediana: 1 (0-2) EDSS de base - mediana: 2.5 (0-5,5) Lesões de gadolínio (%): Presente 26,7 Ausente 73,3 Tratamento prévio (%): 0 medicamento 3,3 / 1 medicamento 66,6 / igual ou mais de 2 medicamentos 30,1 Tratamento no ano prévio (%): Sim 96,7 / Não 3,3</p>			
Koch-Henriksen et al., 2017 <small>98</small>	Estudo observacional prospectivo, conduzido a nível nacional na Dinamarca.	<u>Desfechos de efetividade:</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Taxa anualizada de surtos (ARR); 	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Tempo médio de acompanhamento: 1,8 anos</p> <p><u>Participantes (após pareamento):</u> Natalizumabe: 464 Fingolimode: 464</p> <p><u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>Taxa de surto antes do tratamento (média ± DP):</u> Natalizumabe: 1,06 ± 0,95 Fingolimode: 1,05 ± 1,10</p> <p><u>Escore do EDSS (média ± DP):</u> Natalizumabe: 3,15 ± 1,60 Fingolimode: 3,08 ± 1,50</p>	<p><u>Critério de elegibilidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 1 de julho de 2011 e 31 de março de 2015. <p>Os pacientes dos dois grupos de tratamento foram pareados por <i>Propensity Score Matching</i>, comparando as variáveis da linha de base que provaram ser preditores das taxas de surto e da escolha do medicamento de segunda linha com um valor-p < 0,10.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● incidência de surtos (sintomas neurológicos novos ou agravantes, que ocorrem em dias ou semanas, com duração de pelo menos 24 horas na ausência de febre); ● taxas de surtos tratados com esteroides; ● proporção de pacientes livres de surtos; ● tempo até o primeiro surto; e ● proporção de pacientes com piora ou melhora do EDSS e relação à linha de base. 	
<p>Preziosa et al., 2019⁹⁹</p> <p>Tempo de seguimento: 24 meses</p> <p><u>Participantes - n (%):</u> Natalizumabe: 30 (54,5) Fingolimode: 25 (45,5)</p> <p><u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>AAR no ano anterior (média ± DP):</u> Natalizumabe: 1,20 ± 0,81 Fingolimode: 1,00 ± 0,82</p> <p><u>AAR nos 2 anos anteriores (média ± DP):</u> Natalizumabe: 0,82 ± 0,55 Fingolimode: 0,88 ± 0,60</p> <p><u>EDSS (média ± DP):</u> Natalizumabe: 2,36 ± 1,26 Fingolimode: 2,63 ± 1,46</p> <p><u>Lesões hiperintensas em T2 (média ± DP):</u> Natalizumabe: 9,40 ± 11,40</p>	<p>Estudo prospectivo, longitudinal, aberto e não randomizado, conduzido em um único centro.</p> <p><u>Critérios de inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● pacientes com EMRR, falhados ao tratamento de primeira linha, iniciando tratamento com natalizumabe ou fingolimode ● idade entre 18 e 65 anos; ● EDSS < 6,0. <p><u>Critérios de exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● tratamento sintomático estável por menos de 3 meses; ● contra-indicação à realização de ressonância magnética; ● presença de outras comorbidades; ● histórico de abuso de drogas ou álcool; ● gravidez ou lactação. 	<p><u>Desfechos de efetividade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Alterações no EDSS e MFSC; ● incidência de surto; ● taxa Anualizada de Surto; ● NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity); ● desempenho cognitivo; ● fadiga; ● depressão; e ● alterações radiológicas. 	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Fingolimode: 9,20 ± 8,90</p> <p>Pacientes com lesões pelo gadolínio (n %): Natalizumabe: 8 27% Fingolimode: 4 16%</p>			
<p>Prosperini et al., 2017 ¹⁰⁰</p> <p>n = 783 participantes Tempo de seguimento: 24 meses</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base:</p> <p>GRUPO A Natalizumabe: 215 (37,9%) Fingolimode: 202 (35,6%) GA ou IFN-B: 150 (26,5%) Após pareamento, todos os grupos ficaram com 110 participantes</p> <p>Escore EDSS (média ± DP): Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,6 ± 1,2 (2,7 ± 1,1) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,7 ± 1,3 (2,6 ± 1,1) GA ou IFN-B não-pareados (pareados): 2,5 ± 1,2 (2,7 ± 1,3)</p> <p>Número de surtos no ano anterior (média ± DP): Natalizumabe não-pareados (pareados): 1,7 ± 0,7 (1,4 ± 0,5) Fingolimode não-pareados (pareados): 1,4 ± 0,8 (1,4 ± 0,6) GA ou IFN-B não-pareados (pareados): 1,3 ± 0,5 (1,4 ± 0,5)</p> <p>Lesão pelo gadolínio (n %): Natalizumabe não-pareados (pareados): 142 66% (67 60,9%)</p>	<p>Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico, da fase pós-comercialização dos medicamentos fingolimode e natalizumabe. Os participantes incluídos foram divididos em dois grupos:</p> <p>1. GRUPO A (não respondedores): pacientes com EMRR que apresentaram ≥ 2 recaídas, ou 1 recaída associada a um escore residual de EDSS > 2,0 no ano anterior ao estudo, enquanto em uso de GA ou IFNB e, portanto, iniciaram tratamento com NTZ ou FNG. Pacientes com exposição prévia a DMDs não foram considerados para este estudo.</p> <p>2. GRUPO B (pacientes com alta atividade e virgens de tratamento): pacientes com EMRR que nunca haviam sido tratados com outro DMD e tiveram ≥ 2 surtos no ano anterior e ≥ 1 lesão que aumentada pelo gadolínio na ressonância magnética. Esses pacientes foram submetidos ao início do natalizumabe ou FNG como primeiro tratamento. Também incluímos um grupo de</p>	<p>Desfechos de efetividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NEDA-3 (do inglês, <i>No Evidence of Disease Activity</i>, definida como ausência de surtos, piora da incapacidade e atividade radiológica); ● tempo até o surto (surto definido como qualquer novo sintoma neurológico, não associado a outras causas, com duração de pelo menos 24 horas e acompanhado por novos sinais neurológicos); ● piora da incapacidade (definida como aumento de ≥ 1,5 pontos se EDSS basal = 0, aumento de ≥ 1,0 pontos se EDSS basal < 5,5) ou aumento de ≥ 0,5 pontos se o EDSS basal era ≥ 5,5 confirmado com 6 meses de intervalo); ● melhora da incapacidade (definida como uma diminuição sustentada de ≥ 1 ponto no EDSS, confirmada no final do seguimento de 24 meses); e ● atividade radiológica (definida como a ocorrência de ≥ 1 lesão aumentada pelo gadolínio, ou ≥ 1 nova lesão hiperintensa em T2). 	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Fingolimode não-pareados (pareados): 105 52% (66 60%)</p> <p>GA ou IFNB não-pareados (pareados): 93 62% (69 62,7%)</p> <p>GRUPO B</p> <p>Natalizumabe: 60 (27,8%)</p> <p>Fingolimode: 63 (29,2%)</p> <p>GA ou IFN-B: 93 (43,0%)</p> <p>Após pareamento, todos os grupos ficaram com 40 participantes</p> <p><u>Escore EDSS (média ± DP):</u></p> <p>Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,8 ± 1,4 (2,1 ± 0,8)</p> <p>Fingolimode não-pareados (pareados): 2,5 ± 1,1 (2,1 ± 0,9)</p> <p>GA ou IFNB não-pareados (pareados): 1,8 ± 0,8 (2,1 ± 0,9)</p> <p><u>Número de surtos no ano anterior (média ± DP):</u></p> <p>Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,1 ± 0,8 (2,1 ± 0,7)</p> <p>Fingolimode não-pareados (pareados): 2,0 ± 0,7 (2,1 ± 0,6)</p> <p>GA ou IFNB não-pareados (pareados): 2,1 ± 0,5 (2,2 ± 0,6)</p>	<p>pacientes que atenderam ao mesmo critério, mas iniciaram IFNB-1b ou GA (INJ) em altas doses devido à preferência do paciente ou à indisponibilidade de uma DMD alternativa.</p>		
<p>Totaro et al., 2015 ¹⁰¹</p> <p>391 participantes</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base:</p> <p>Natalizumabe: 197</p> <p>Fingolimode: 194</p> <p><u>EDSS no ano precedente ao tratamento:</u></p> <p>Natalizumabe: 2,3 ± 0,95</p>	<p>Estudo longitudinal, prospectivo e observacional, conduzido em quatro centros.</p> <p><u>Critérios de elegibilidade:</u></p> <p>1. GRUPO A (Natalizumabe)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que já faziam uso de imunomoduladores há pelo menos 12 meses e: tiveram dois surtos no último ano ou um surto com recuperação 	<ul style="list-style-type: none"> ● % de pacientes livres de atividade da doença; ● % de pacientes livres de evolução em pelo menos 1.0 no EDSS; ● % de pacientes livres de novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio; e ● variações na ARR. 	<p>BAIXA</p>

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Fingolimode: $2,5 \pm 1,14$</p> <p><u>ARR no ano precedente ao tratamento:</u></p> <p>Natalizumabe: $1,9 \pm 0,72$</p> <p>Fingolimode: $1,1 \pm 0,74$</p> <p><u>Pacientes com atividade à imagem de RM:</u></p> <p>Natalizumabe: 96,4%</p> <p>Fingolimode: 70,7%</p>	<p>incompleta e disfunção residual (EDSS ≥ 2.0); com no mínimo 9 lesões T2 (RM), ou aumento na carga de uma lesão, ou pelo menos uma lesão aumentada pelo gadolínio.</p> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes com EM grave em rápida evolução, mesmo que não tratados previamente com imunomoduladores e: com ≥ 2 surtos com aumento de disfunção no último ano (EDSS ≥ 2.0); e com novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio nos últimos 12 meses. <p>2. <u>GRUPO B</u> (Fingolimode):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que já faziam uso de imunomoduladores há pelo menos 12 meses e: tiveram pelo menos um surto no último ano; e com no mínimo 9 lesões T2 (RM), ou aumento na carga de uma lesão, ou pelo menos uma lesão aumentada pelo gadolínio. <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes com EM grave em rápida evolução, mesmo que não tratados previamente com imunomoduladores e: com ≥ 2 surtos com aumento de disfunção no último ano; e com novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio nos últimos 12 meses. 		
<p>Frisell et al., 2015 ¹⁰²</p>	<p>Estudo observacional, longitudinal prospectivo, com</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Descontinuação do tratamento; 	<p>BOA</p>

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>1516 participantes Natalizumabe: 640 Fingolimode: 876</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base: <u>Média do EDSS:</u> Natalizumabe (SD): 2,4 (1,7) Fingolimode (SD):2,5 (1,7)</p>	<p>apresentação dos resultados para os primeiros 12 meses de tratamento.</p> <p>Foram incluídos todos os participantes de um outro estudo (MS Epidemiology Study) que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 1 de agosto de 2011 até 31 de outubro de 2013.</p> <p>Os dados dos pacientes foram coletados no baseline e em intervalos de seis meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Motivo da descontinuação do tratamento. 	
<p>Braune et al., 2013 ¹⁰³</p> <p>427 participantes Natalizumabe: 237 Fingolimode: 190</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base: <u>Média do EDSS:</u> Natalizumabe: 3,3 ± 1,8 Fingolimode: 2,3 ± 1,6</p> <p><u>Média anual de surtos:</u> Natalizumabe: 0,42 ± 0,84 Fingolimode: 0,34 ± 0,69</p>	<p>Estudo longitudinal observacional e prospectivo, com 24 meses de acompanhamento. Foram incluídos pacientes alemães que faziam parte da rede NeuroTransConcept.</p> <p>Os dados foram coletados nas consultas clínicas, que aconteciam com frequência trimestral.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de surto no primeiro ano de tratamento; e ● piora na escala EDSS (1 ponto se linha de base menor que 5,5; ou 0,5 ponto se linha de base igual ou superior a 5,5). 	BOA
<p>Kalincik et al., 2015 ¹⁰⁴</p> <p>792 participantes, dos quais 578 foram pareados.</p> <p>Natalizumabe não-pareados (pareados): 560 (407) Fingolimode não-pareados (pareados): 232 (171)</p> <p><u>Média anual de surtos no baseline:</u></p>	<p>Estudo observacional longitudinal prospectivo. Foi multicêntrico (ao todo, 66 centros especializados em EM).</p> <p><u>Critérios de inclusão:</u> Foram selecionados indivíduos com EM remitente-recorrente que abandonaram o tratamento com interferon-beta ou AG (devido à presença de surtos ou progressão da doença nos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa anual de surto; ● proporção de indivíduos livres de surtos; ● proporção de pacientes livres de progressão da doença; e ● descontinuação do tratamento. 	BOA

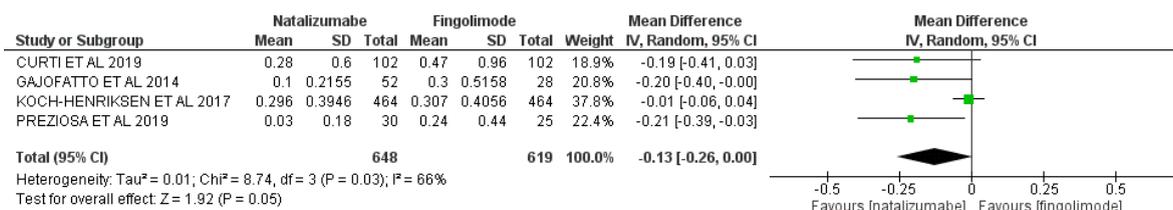
ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Natalizumabe não-pareados (pareados): 1.68 ± 1.09 (1.53 ± 1.04) Fingolimode não-pareados (pareados): 1.20 ± 0.85 (1.29 ± 0.86)	últimos seis meses) e migraram para fingolimode ou natalizumabe, desde que o intervalo entre os medicamentos tenha sido inferior a 3 meses. <u>Critérios de exclusão:</u> Indivíduos que participaram de ensaios clínicos envolvendo o uso de teriflunomida, DMF, fingolimode, cladribina, mitoxantrona ou natalizumabe.		

RESULTADOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA

a) Taxa anualizada de surto (ARR, do inglês *annualized relapse rate*)

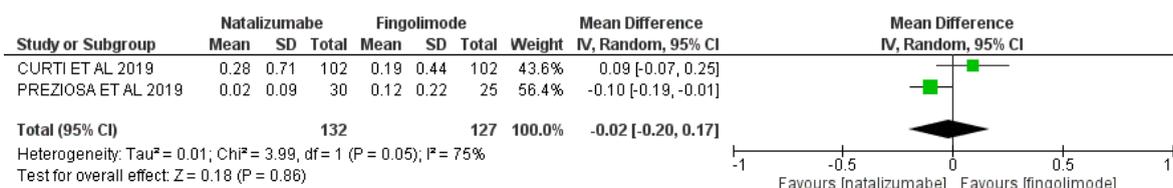
Para o desfecho taxa anualizada de surtos, foi realizada uma meta-análise comparando a efetividade do natalizumabe *versus* fingolimode após um período de tratamento de 12 meses. Nessa meta-análise, foram incluídos quatro estudos⁹⁶⁻⁹⁹, totalizando 1267 participantes. A ARR representa a incidência média de surtos ajustada por ano. Dessa forma, a intervenção favorecida é aquela que apresenta a menor taxa, ou seja, uma menor incidência de surto. Na comparação entre natalizumabe e fingolimode, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos após 12 meses de tratamento, com uma diferença média (DM) de surtos de -0,13 [(IC95%: -0,26 – 0,00) $I^2= 65\%$; $p = 0,05$]. A alta heterogeneidade identificada ocorre em função do estudo Koch-Henriksen et al. (2017)⁹⁸, que apresenta diferente sentido do efeito, com alto peso na meta-análise, em função do estreito intervalo de confiança. Retirando esse estudo, a heterogeneidade é anulada [DM = -0,20 (IC95%: -0,32 – -0,09) $I^2= 0\%$; $p = 0,0006$] e o resultado torna-se significativo estatisticamente, favorecendo o natalizumabe (Figura C).

Figura C. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de taxa anualizada de surto em 12 meses



A taxa anualizada de surtos após 24 meses de tratamento também foi meta-analisada. Contudo, só foram incluídos dois estudos^{96,99} que avaliaram este desfecho, chegando a uma população total de 259 indivíduos. Igualmente ao que havia sido demonstrado no primeiro ano de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode [DM = -0,02 (IC95%: -0,20 – 0,17), p = 0,86]. Nesta meta-análise, entretanto, os estudos apontaram efeitos em direções opostas, o que conferiu maior heterogeneidade ao resultado encontrado (I² = 75%) (Figura D).

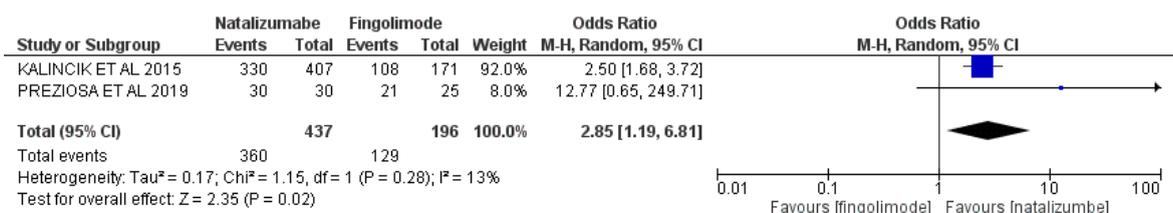
Figura D. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de taxa anualizada de surto em 24 meses



b) Ausência de surto

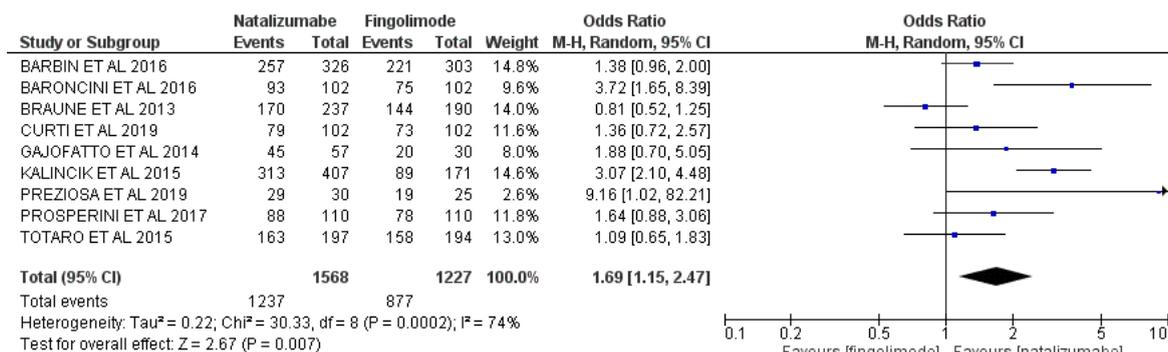
O desfecho ausência de surto após seis meses de tratamento foi analisado, sendo incluídos dois estudos^{99,104} que contaram com 633 participantes. A meta-análise apontou que os pacientes que foram tratados com natalizumabe apresentaram menor chance de ocorrência de surtos do que aqueles que receberam fingolimode [Odds Ratio (OR) = 2,85 (IC95%: 1,19 – 6,81) I² = 13%, p = 0,02]. Apesar do amplo intervalo de confiança encontrado em Preziosa et al., houve significância estatística no resultado final desta meta-análise (Figura E).

Figura E. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em seis meses



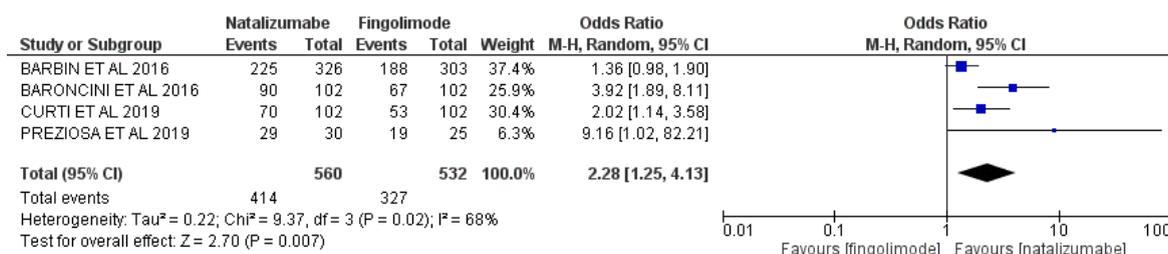
Da mesma maneira, a ausência de surto após 12 meses de tratamento também foi meta-analisada (9 estudos^{94-97,99-101,103,104}, 2.796 participantes), demonstrando novamente com significância estatística que os indivíduos tratados com natalizumabe têm menores chances de ocorrência de surtos, quando comparados àqueles em uso do fingolimode [OR = 1,69 (IC95%: 1,15 – 2,47) I² = 74%, p = 0,007]. Contudo, este desfecho apresentou alta heterogeneidade, o que pode ser explicado pela dispersão nos resultados individuais de cada estudo (Figura F).

Figura F. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em 12 meses



Também foi realizada uma meta-análise para a ausência de surto após 24 meses de tratamento. Neste desfecho foram incluídos 4 estudos^{94-96,99}, que totalizaram 1092 indivíduos. A exemplo dos resultados anteriores, os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram menores chances de ocorrência de surto do que aqueles tratados com fingolimode [OR = 2,28 (IC95%: 1,25 – 4,13), I² = 67%, p = 0,007]. Este resultado foi estatisticamente significativo (Figura G).

Figura G. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em 24 meses



c) Número de lesões aumentadas no gadolínio

Não foi possível meta-analisar o número de lesões aumentadas no gadolínio após 12 e 24 meses, uma vez que só dois estudos^{96,99} retrataram este desfecho e, em um deles, não foi possível realizar estimativa de efeito, conforme demonstrado nas Figuras H e I.

Figura H. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

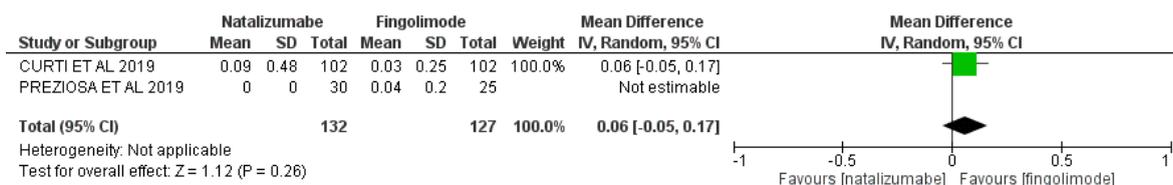
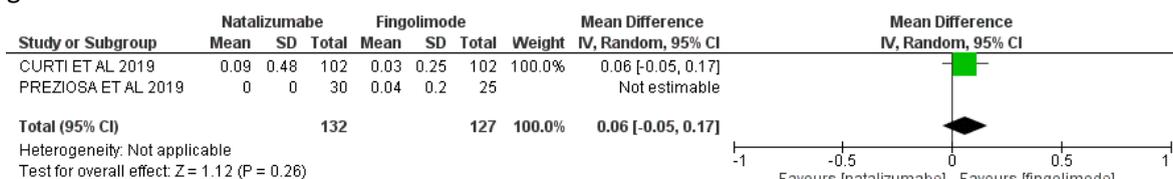


Figura I. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses



d) Pacientes com lesão aumentada no gadolínio

Para o desfecho número de pacientes com lesão aumentada no gadolínio, foram realizadas duas meta-análises comparando o uso de natalizumabe com o de fingolimode - uma após 12 meses de tratamento e outra após 24 meses. Nos primeiros 12 meses, foram analisados três estudos^{94,97,99} que contemplaram 473 indivíduos. Observou-se menores chances de detecção de lesões realçadas/aumentadas pelo gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR = 0,17 (IC95%: 0,07 – 0,41) I² = 6%, p < 0,0001] (Figura J). Apesar do amplo intervalo de confiança de dois estudos incluídos, o resultado final foi estatisticamente significativo. Na análise do desfecho após 24 meses de tratamento, foram incluídos dois estudos^{94,99} com 346 indivíduos onde, de maneira similar aos 12 meses, foram demonstradas menores chances de detecção de lesões realçadas/aumentadas pelo gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR = 0,40 (IC95%: 0,20 – 0,78) I² = 6%, p < 0,0001] (Figura K).

Figura J. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

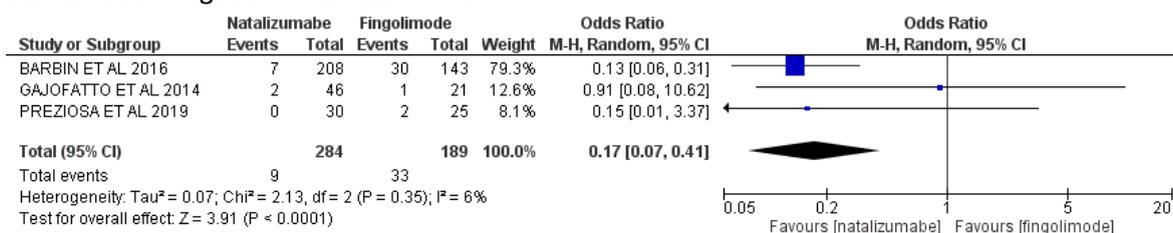
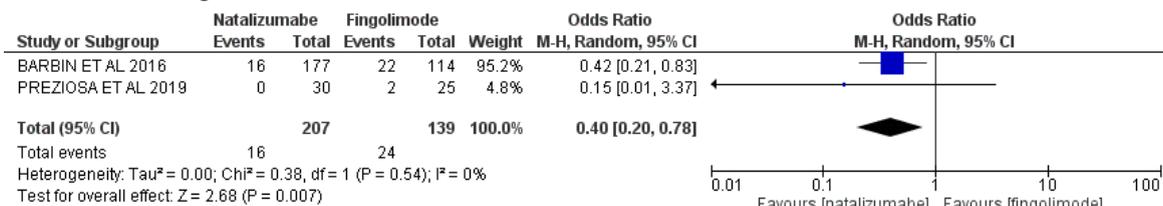


Figura K. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses



e) Número de lesões novas ou aumentadas em T2

Para o desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2, foi realizada uma meta-análise para 12 meses e outra para 24 meses de tratamento, ambas abrangendo dois estudos^{96,99} e 259 participantes. Aos 12 meses, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode para a incidência de lesões em T2 [OR= -0,13 (IC95%: -0,39 – 0,13) I²= 0%; p=0,32] (Figura L). Já aos 24 meses, a meta-análise favoreceu o natalizumabe, com uma diferença média estatisticamente significativa no número de lesões novas ou aumentadas em T2 [OR= -0,51, (IC95%: -0,86 – -0,17) I²= 4%; p=0,003], quando comparado ao fingolimode (Figura M).

Figura L. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

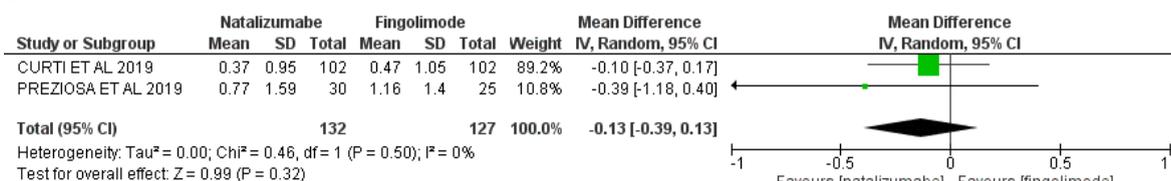
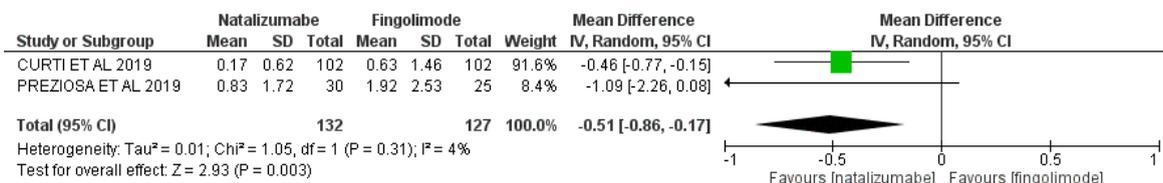


Figura M. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2 em 24 meses



f) Pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2

Foram realizadas duas meta-análises para o desfecho de número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2, uma aos 12 meses (4 estudos^{94,95,97,99}, 672

participantes) e outra aos 24 meses (3 estudos, 259 participantes) de tratamento. Em 12 meses, o natalizumabe apresentou efeito protetor, reduzindo a chance de surgimento de lesões em T2 com significância estatística [OR=0,33 (IC95%: 0,16 – 0,68) I²= 54%; p=0,002] (Figura N). A heterogeneidade identificada se deu em função do estudo Baroncini et al. que, ao ser retirado, resulta em um I² de 0%, sem alterar a significância estatística. Os mesmos resultados foram encontrados na meta-análise aos 24 meses de tratamento^{94,95,99}, favorecendo o natalizumabe em comparação ao fingolimode com significância estatística [OR=0,23 (IC95%: 0,07 – 0,79) I²= 82%; p=0,02] (Figura O). Da mesma forma que aos 12 meses, o estudo de Baroncini et al. foi o responsável pela alta heterogeneidade. Uma vez removido esse estudo, o I² se igualou a 0.

Figura N. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

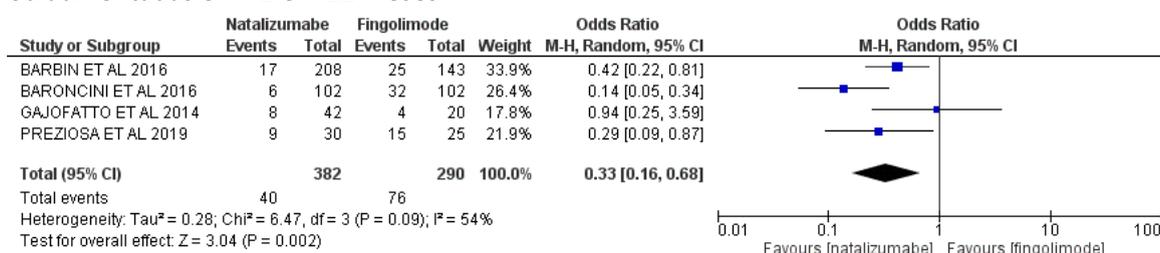
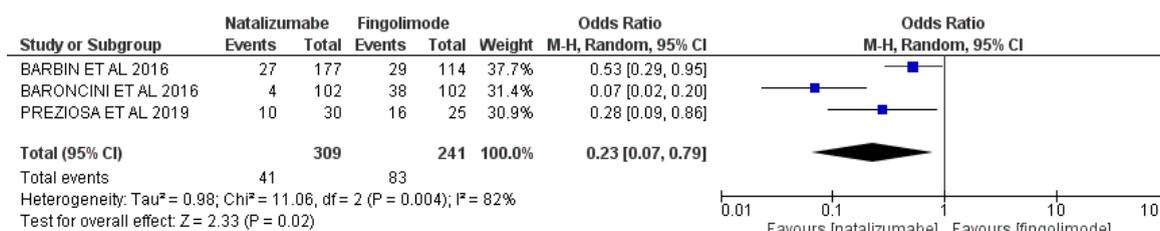


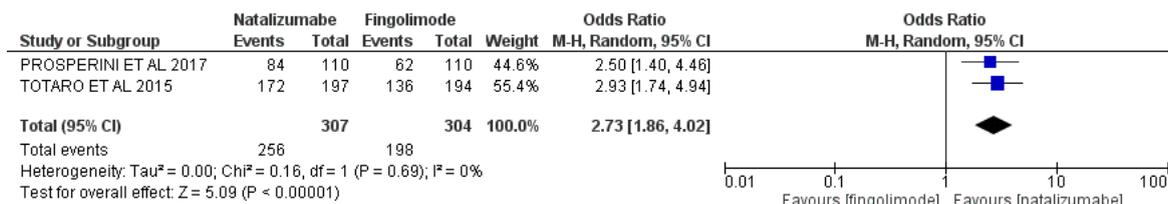
Figura O. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses



g) Ausência de atividade radiológica em 12 meses

Para o desfecho de ausência de atividade radiológica em 12 meses, foram incluídos na meta-análise dois estudos^{100,101} e 611 participantes. O resultado favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR=2,73 (IC95%: 1,86 – 4,02) I²= 0%; p<0,00001], com maior chance de os pacientes não apresentarem atividade radiológica em comparação ao fingolimode (Figura P).

Figura P. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de atividade radiológica em 12 meses



h) Pacientes sem evidência de atividade da doença

A meta-análise do número de pacientes que atingiram o desfecho de ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês *No Evidence of Disease Activity*) foi realizada para a comparação entre natalizumabe e fingolimode aos 12 (cinco estudos^{95,96,99-101} e 1.074 participantes) e 24 meses de tratamento (três estudos^{95,96,99} e 463 participantes). O NEDA-3 é um desfecho composto, que considera três parâmetros: ausência de atividade radiológica, ausência de progressão da incapacidade e ausência de surtos. Aos 12 meses, o tratamento com natalizumabe foi estatisticamente favorecido [OR=2,12 (IC95%: 1,59 – 2,84) I²= 20%; p<0,00001], aumentando a chance de atingir NEDA-3 em mais de duas vezes em comparação ao fingolimode (Figura Q). A meta-análise de NEDA-3 aos 12 meses também favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR=3,07 (IC95%: 2,05 – 4,59) I²= 0%; p<0,00001], em comparação ao fingolimode (Figura R).

Figura Q. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 12 meses

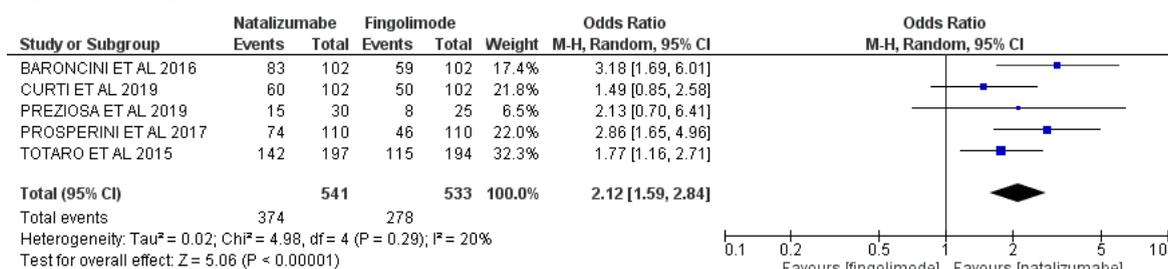
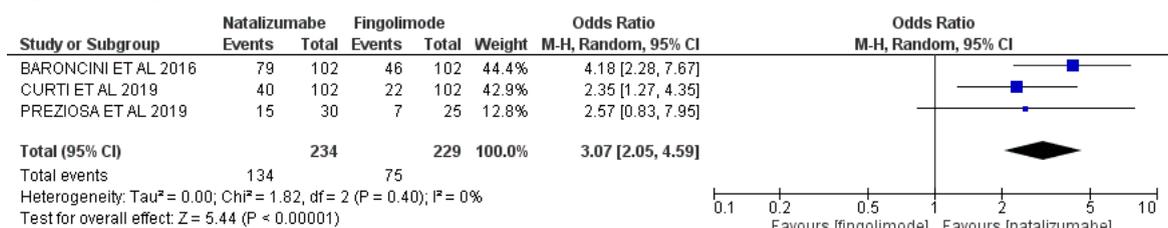


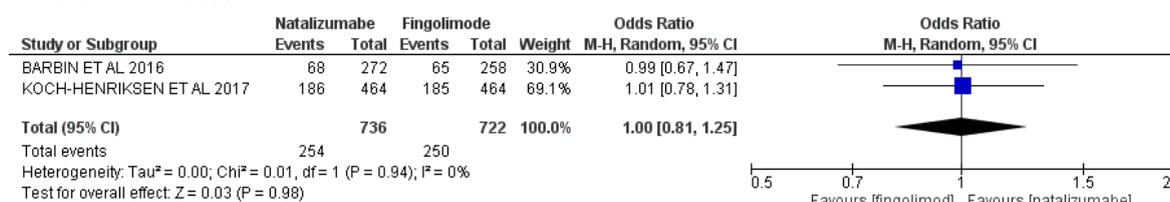
Figura R. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 24 meses



i) Pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

A meta-análise do número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses incluiu dois estudos^{94,98} e 1.458 participantes. Não foi identificada diferença entre os tratamentos com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=1,00 (IC95%: 0,81 – 1,25) I²= 0%; p = 0,98]. Foi identificada, ainda, imprecisão na estimativa de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança dos estudos (Figura S).

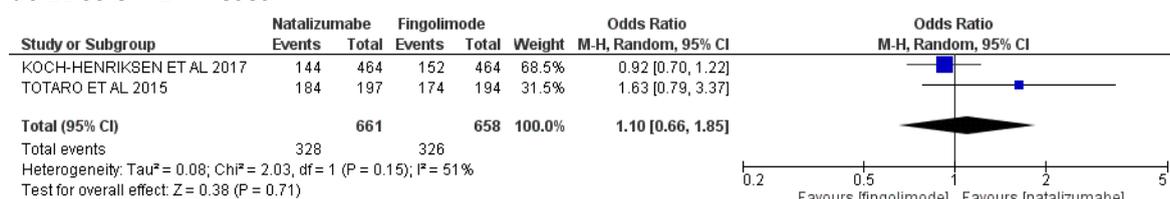
Figura S. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses



j) Pacientes com estabilização no EDSS em 24 meses

A meta-análise do número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses incluiu dois^{98,101} estudos e 1.319 participantes. Não foi identificada diferença entre os tratamentos com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=1,10 (IC95%: 0,66 – 1,85) I²= 51%; p = 0,71]. Muito embora apenas dois estudos tenham sido incluídos nessa meta-análise, uma alta heterogeneidade foi identificada. Provavelmente isso ocorreu em função de os estudos incluídos apresentarem diferentes magnitudes e direções do efeito, além de diferentes amplitudes no intervalo de confiança; impactando tanto na precisão quanto na consistência da estimativa de efeito (Figura T).

Figura T. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses



k) Progressão da incapacidade

O desfecho de progressão da incapacidade foi avaliado aos 12 e 24 meses de tratamento. Para a meta-análise de progressão em 12 meses, foram incluídos seis estudos^{95,96,99,100,103,104} e 1688 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos

para esse desfecho [OR=1,05 (IC95%: 0,36 – 1,31) $I^2= 35\%$; $p = 0,83$] (Figura U). Aos 24 meses^{95,96,99} também não foi identificada diferença estatisticamente significativa na progressão da incapacidade entre natalizumabe e fingolimode [OR=0,96 (IC95%: 0,50 – 1,86) $I^2= 0\%$; $p = 0,90$] (Figura V).

Figura U. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 12 meses

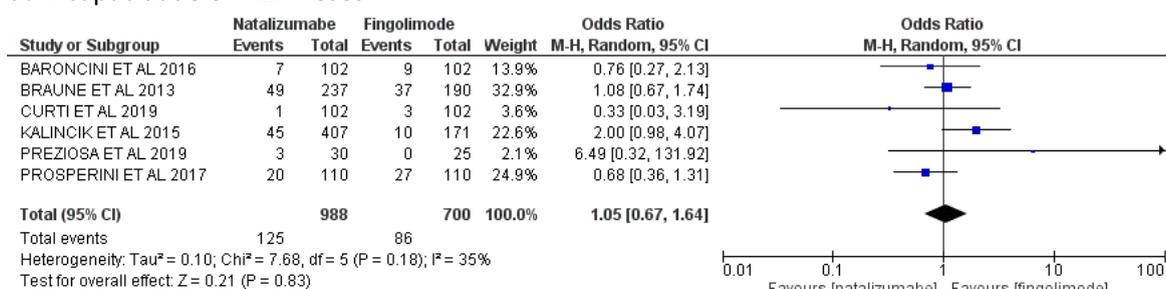
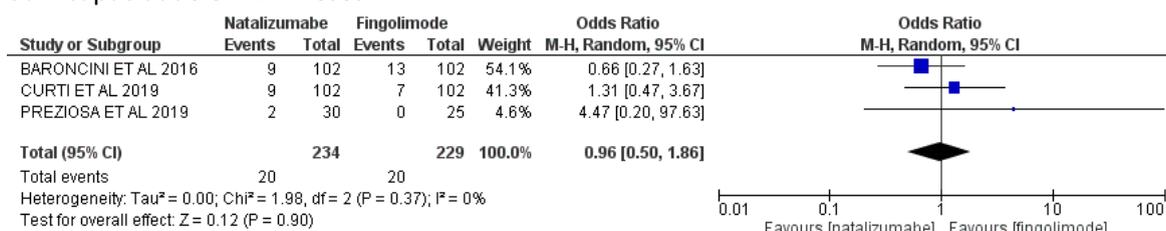


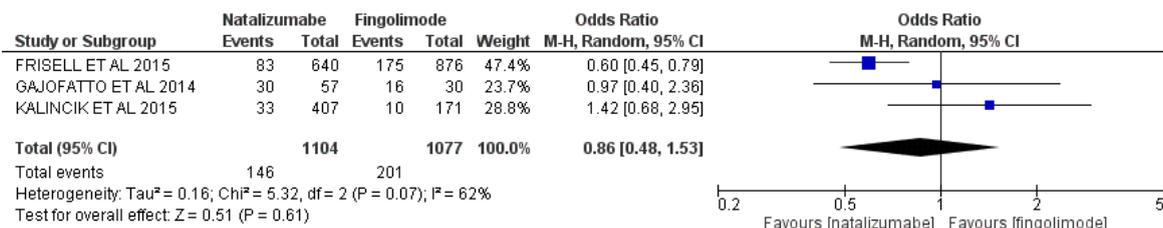
Figura V. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 24 meses



I) Descontinuação do tratamento em 12 meses

A meta-análise de descontinuação do tratamento em 12 meses incluiu três estudos^{97,102,104} e 2.181 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=0,86 (IC95%: 0,68 a 1,53), $I^2 = 82\%$, $p = 0,68$] (Figura W). Cabe ressaltar a alta heterogeneidade identificada, decorrente dos estudos com diferentes magnitudes e direções de efeito, além de ser observada também grande imprecisão na estimativa de efeito.

Figura W. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que descontinuaram o tratamento em 12 meses



AValiação DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa¹⁰⁵. A maioria dos estudos foi classificada como de qualidade alta, segundo os parâmetros avaliados pela ferramenta (Quadro G).

Quadro G. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade*
Barbin et al., 2016	☆☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Baroncini et al., 2016	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Curti et al., 2019	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Gajofatto et al., 2014	☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Koch-Henriksen et al., 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Preziosa et al., 2019	☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Prosperini et al., 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Totaro et al., 2015	☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Frisell et al., 2015	☆☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Braune et al., 2013	☆☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Kalincik et al., 2015	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 a 4 e 6 a 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho;
Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados foi avaliada através do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹⁰⁶. Todos os desfechos avaliados estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (Tabela A).

Tabela A. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary Of Findings [SOF]* do *software GRADEpro*)

Certainty assessment							No de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
No dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo(95% CI)	Absoluto(95% CI)		
ARR em 12 meses												
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,c,d}	não grave	muito grave ^{e,f}	nenhum	648	619	-	MD 0.13 menor (0.26 menor para 0)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
ARR em 24 meses												
2	estudo observacional	não grave	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^{e,i}	nenhum	132	127	-	MD 0.02 menor (0.2 menor para 0.17 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Ausência de surto em 12 meses												
9	estudo observacional	muito grave ^l	muito grave ^{b,g,h}	não grave	grave ^e	nenhum	1237/1568 (78.9%)	877/1227 (71.5%)	OR 1.69 (1.15 para 2.47)	94 mais por 1.000 (de 28 mais para 146 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Ausência de surto em 24 meses												
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,h}	não grave	grave ^e	nenhum	414/560 (73.9%)	327/532 (61.5%)	OR 2.28 (1.25 para 4.13)	170 mais por 1.000 (de 51 mais para 254 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Ausência de surto em 6 meses												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	360/437 (82.4%)	129/196 (65.8%)	OR 2.85 (1.19 para 6.81)	188 mais por 1.000 (de 38 mais para 271 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Progressão da incapacidade em 12 meses												
6	estudo observacional	não grave	muito grave ^{g,k}	não grave	muito grave ^e	nenhum	125/988 (12.7%)	86/700 (12.3%)	OR 1.05 (0.67 para 1.64)	5 mais por 1.000 (de 37 menos para 64 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Progressão da incapacidade em 24 meses												
3	estudo observacional	não grave	muito grave ^e	não grave	grave ^e	nenhum	20/234 (8.5%)	20/229 (8.7%)	OR 0.96 (0.50 para 1.86)	3 menos por 1.000 (de 42 menos para 64 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{e,f}	nenhum	132	127	-	MD 0.13 menor (0.39 menor para 0.13 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE

Novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses

2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	132	127	-	MD 0.51 menor (0.86 menor para 0.17 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 12 meses												
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,h}	não grave	grave ^e	nenhum	40/382 (10.5%)	76/290 (26.2%)	OR 0.33 (0.16 para 0.68)	157 menos por 1.000 (de 208 menos para 68 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 24 meses												
3	estudo observacional	muito grave ⁱ	muito grave ^{b,h}	não grave	grave ⁱ	nenhum	41/309 (13.3%)	83/241 (34.4%)	OR 0.23 (0.07 para 0.79)	237 menos por 1.000 (de 309 menos para 51 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
Nº de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses												
3	estudo observacional	muito grave ⁱ	grave ^h	não grave	muito grave ^e	nenhum	9/284 (3.2%)	33/189 (17.5%)	OR 0.17 (0.07 para 0.41)	140 menos por 1.000 (de 160 menos para 95 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Nº de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses												
2	estudo observacional	muito grave ⁱ	não grave	não grave	grave ⁱ	nenhum	16/207 (7.7%)	24/139 (17.3%)	OR 0.40 (0.20 para 0.78)	96 menos por 1.000 (de 133 menos para 33 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Ausência de atividade radiológica												
2	estudo observacional	muito grave ⁱ	não grave	não grave	não grave	nenhum	256/307 (83.4%)	198/304 (65.1%)	OR 2.73 (1.86 para 4.02)	185 mais por 1.000 (de 125 mais para 231 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
Número de pacientes com NEDA-3 em 12 meses												
5	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	374/541 (69.1%)	278/533 (52.2%)	OR 2.12 (1.59 para 2.84)	176 mais por 1.000 (de 113 mais para 234 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Número de pacientes com NEDA-3 em 24 meses												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	134/234 (57.3%)	75/229 (32.8%)	OR 3.07 (2.05 para 4.59)	272 mais por 1.000 (de 172 mais para 363 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Descontinuação do tratamento em 12 meses												
3	estudo observacional	muito grave ⁱ	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^m	nenhum	146/1104 (13.2%)	201/1077 (18.7%)	OR 0.86 (0.48 para 1.53)	22 menos por 1.000 (de 87 menos para 73 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses												
2	estudo observacional	muito grave ⁱ	não grave	não grave	grave ^m	nenhum	254/736 (34.5%)	250/722 (34.6%)	OR 1.00 (0.81 para 1.25)	0 menos por 1.000 (de 46 menos para 52 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses												
2	estudo observacional	muito grave ⁱ	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^m	nenhum	328/661 (49.6%)	326/658 (49.5%)	OR 1.10 (0.66 para 1.85)	24 mais por 1.000 (de 102 menos para 150 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

USO DE MEDICAMENTOS MODIFICADORES DA DOENÇA EM GESTANTES

Evidências de mundo real

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 16 estudos observacionais na análise qualitativa. Destes, seis tratavam-se de estudos sem comparador e, portanto, não foram incluídos

nas meta-análises. Foram extraídos os dados dos dez estudos restantes, com realização de meta-análise dos desfechos possíveis. As meta-análises foram feitas em subgrupos, por medicamento. A população exposta foi considerada como aquela que utilizou MMCD durante o primeiro trimestre da gestação. Abaixo estão sumarizadas as características dos estudos incluídos (Quadro H).

Quadro H. Sumarização das características dos estudos observacionais incluídos.

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Geiss et al., 2018¹⁰⁷</p> <p>Participantes:</p> <p>Total: 1246 gestações e 1255 lactentes registradas na base de dados</p> <p>Desfecho conhecido: 717 gestações e 725 lactentes</p> <p>Nascidos vivos: 488 gestações e 494 lactentes</p> <p>Desfecho desconhecido/pendente: 91 gestações</p> <p>Perda de acompanhamento: 301</p> <p>Características dos pacientes na linha de base:</p> <p>Em ambos estudos, mais de 75% dos pacientes foram expostos ao fingolimode dentro de 8 semanas antes ou durante da DUM ou durante o primeiro trimestre.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gilenya® Registry n = 113 Idade na DUM (anos), média ± DP: 31,7 ± 4,6 • PRIM n = 674 Idade na DUM (anos), média ± DP: 31,6 ± 5,6 	<p>Estudo observacional prospectivo realizado a partir da coleta de dados até fevereiro de 2017 proveniente de base da Novartis, que apresenta diferentes fontes:</p> <p>1) Gilenya® Pregnancy Exposure Registry - lançado em maio de 2011 para coletar dados prospectivos de segurança materna, fetal e do lactente associados ao uso do fingolimode durante a gestação ou 8 semanas antes da data da última menstruação (DUM);</p> <p>2) Pregnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM) - instituído em 1o de março de 2014 para coletar prospectivamente informação de pacientes gestantes relatadas para a Novartis que não estavam inscritas no programa 1.</p> <p>3) Outros casos relatados além desses programas, por uma variedade de fontes, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, programas de vigilância e relatos espontâneos.</p>	<p>Desfecho primário de segurança:</p> <p>Prevalência de malformações congênitas importantes, definidas como defeitos estruturais com importância cirúrgica, médica e cosmética, segundo os protocolos da European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).</p> <p>Prevalência de malformações congênitas menores, que são as que não apresentam consequência médica ou cosmética para a criança.</p> <p>Desfechos secundários de segurança:</p> <p>Medidas de outros desfechos como abortos espontâneos e eletivos, natimortos, mortes neonatais (contadas com nascidos vivos), e nascimentos a termo e pré-termo com ou sem malformações congênitas.</p>	BOA
<p>Coyle et al., 2014¹⁰⁸</p> <p>Participantes:</p> <p>Total: 99 gestantes</p> <p>Três tiveram perda de acompanhamento.</p>	<p>Estudo prospectivo observacional realizado de 2006 a 2011, a partir do registro de mulheres expostas antes da concepção ou durante a gestação (mas antes</p>	<p>Desfecho primário de segurança:</p> <p>Taxa de malformações congênitas significativas em lactentes expostos ao IFN-1b durante a gestação, definida a</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECHOS	QUALIDADE
<p>99 nascimentos (3 gêmeos), incluindo 86 (86.9%) nascidos vivos.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base:</p> <p>Idade (média, DP): 30,9 (5,29)</p> <p>Idade (mediana, variação): 31,0 (19–44)</p> <p>95 gestantes foram expostas ao IFN-1b ainda durante o 1o trimestre e uma gestante durante o terceiro trimestre.</p>	<p>ou sem anomalias pré-natais no rastreamento neonatal). O seguimento foi realizado do cadastro até o nascimento para a gestante e para os lactentes, do cadastro até a visita pediátrica do 4o mês de vida do lactente.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mulheres gestantes expostas ao uso IFN-1b a qualquer momento após a DUM ou durante a gestação, mas antes de qualquer rastreamento pré-natal (ultrassom e amniocentese); Mulheres com exposição similar submetidas a teste pré-natal e sem achados sugestivos de anormalidade fetal; Foram excluídas gestantes que já apresentavam achados sugestivos de anormalidades fetais ou que registraram após o parto. 	<p>qualquer momento após a DUM.</p> <p>Desfechos secundários de segurança:</p> <p>Prevalência de aborto espontâneo ou desfecho negativo gestacional em mulheres expostas. Prevalência de aborto eletivo, natimorto, gestação ectópica, morte neonatal e morte materna.</p>	
<p>Herbstritt et al., 2015¹⁰⁹</p> <p>Participantes:</p> <p>Total: 246 gestantes com EM</p> <p>Expostas ao AG: 151</p> <p>Não expostas a MMCD: 95</p> <p>Características dos pacientes na linha de base:</p> <p>Idade na concepção em anos (média, DP): 31,91 (3,71) dos expostos ao AG e 32,20 (4,08) dos não expostos. Valor de p = 0,579.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo de gestantes expostas ao AG e de gestantes não expostas a MMCD. As mulheres foram cadastradas no registro alemão de EM e gestação (<i>German Multiple Sclerosis and Pregnancy registry</i>) de 2008 a 2013.</p> <p>Um questionário padronizado foi aplicado durante o período gestacional e pós-parto. Cadastro foi feito em qualquer momento da gestação.</p> <p>Gestantes foram recrutadas ativamente por clínicos ou enfermeiras ou procuraram os pesquisadores devido a anúncios.</p> <p>O cadastro foi financiado pela indústria, mas os patrocinadores não tiveram envolvimento no</p>	<p>Desfecho primário de segurança:</p> <p>Nascidos vivos com uma ou mais anomalias congênicas. Anomalias congênicas importantes foram consideradas como alterações na organogênese, defeitos estruturais do corpo e/ou de órgão que comprometem a viabilidade e requerem intervenção. Anomalias menores foram definidas como alterações estruturais pequenas que não comprometam a viabilidade e não necessitem ser tratadas. As anomalias congênicas foram classificadas e pontuadas de acordo com os protocolos do EUROCAT (<i>European surveillance of Congenital Anomalies</i>, ou Vigilância Européia das</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
	<p>delineamento do castro, na coleta de dados, na análise e na disseminação dos resultados.</p> <p>O registro foi aprovado pelo comitê institucional da universidade Bochum de Ruhr. Todas as mulheres assinaram consentimento informado.</p>	<p>Anomalias Congênitas) pelos teratologistas.</p> <p><u>Desfechos secundários de segurança:</u> Aborto; morte fetal; morte neonatal precoce; parto pré-termo. Aborto eletivo e gestação ectópica também foram documentados. Peso e comprimento ao nascer dos neonatos foram analisados nos relatórios dos registros dos cuidados gestacional e neonatal.</p>	
<p>Salminem et al., 2010¹¹⁰</p> <p><u>Participantes:</u> 14 gestantes expostas ao AG. 13 nascidos vivos, incluindo um casal de gêmeos e dois abortos espontâneos. Quatro gestantes interromperam o uso do AG até a 20a semana de gestação. Uma usou antes e durante a gestação Nove continuaram o uso desde antes da gestação até o período pós-parto.</p> <p><u>Características dos pacientes:</u> Pacientes do sexo feminino com surgimento agressivo de EM (acometimento físico tipicamente frequente, relapsos, recuperação incompleta, alto nível de lesão cerebral na RM), em uso de AG e que continuaram durante a gestação. Idade materna média no parto (variação): 31,6 anos (25-41 anos).</p>	<p>Estudo observacional de série de casos prospectivos para relatar a experiência preliminar do uso AG durante a concepção, gestação e período pós-parto.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos: Pacientes acompanhadas em serviço de saúde pública inglês desde 2004 em uso de AG e que engravidaram em seguida foram acompanhadas sistematicamente até o pós-parto.</p>	<p><u>Desfecho primário de segurança:</u> O principal resultado de interesse foi a taxa de anomalias congênitas e aborto espontâneo.</p> <p><u>Desfechos secundários de segurança:</u> Complicações da EM, definida pelo número de surtos. Peso ao nascer, idade gestacional no momento do parto. História da EM foi coletada de prontuários clínicos e o resultado foi coletado pela entrevista por telefone realizada por um único entrevistador.</p>	MODERADA
<p>Nguyen et al., 2019¹¹¹</p> <p><u>Participantes:</u></p>	<p>Estudo de coorte observacional internacional a partir do registro da Base de Dados da EM (com coleta de</p>	<p><u>Desfechos de segurança:</u> Número de nascidos vivos, parto a termo, parto pré-termo (com menos de 37</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
<p>Total: 18767 mulheres foram triadas no registro da base de dados da EM inicialmente.</p> <p>9098 (48%) apresentaram os critérios de elegibilidade, contabilizando um seguimento total de 36043 pacientes-anos.</p> <p>1178 (13%) mulheres tiveram 1521 gestações registradas, contabilizando um total observado de 7445 de pacientes-ano, incluindo o período pré e pós-gestacional.</p> <p>Das 1521 gestações, 588 não foram expostas a MMCD no ano anterior. 298 descontinuaram MMCD no ano anterior.</p> <p>635 estavam em uso de MMCD no momento da gestação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 125 IFN-1a IM • 61 IFN-1b • 164 IFN-1a S.C • 137 GA • 104 Natalizumabe • 17 DMF • 21 Fingolimode • 4 Azatioprina • 2 Rituximabe <p>Características dos pacientes na linha de base:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2005-2010: 410 mulheres/478 gestações; mediana da idade em anos (variação): 31,3 (18,6-42,5). Fenótipo da EM na gestação: 96,4% EM remitente recorrente e 3,6% EM secundária progressiva; mediana da duração da doença (variação): 4,0 (0,1-24,7); EDSS mediana (variação): 1,5 (0-6,5) 	<p>dados prospectivos por longo tempo em 33 países), criada em 2004.</p> <p>Dois períodos foram escolhidos: 1o de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2010 e 1o de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016, um período de quase seis anos cada.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos:</p> <p>Os critérios de inclusão compreenderam mulheres com idade de 15–45 anos, prospectivamente inscritas na Base da EM entre 1o de janeiro de 2005 a 5 de outubro de 2016, com o diagnóstico de EM remitente recorrente (2005 ou 2010 revisado por critério de McDonald). Mulheres que converteram para EM secundária progressiva continuaram na análise. Pacientes com síndrome isolada clínica foram excluídas. Gestações antes de 2005 ou antes do diagnóstico de EM remitente recorrente também foram excluídas.</p>	<p>semanas), abortos espontâneos, aborto induzido, desfechos desconhecidos (não relatados, seguimento perdido, mulheres que continuavam gestantes no momento da extração dos dados).</p>	

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
<ul style="list-style-type: none"> 2011-2016: 867 mulheres/ 1043 gestações; mediana da idade em anos (variação): 31,9 (15,4-43,8). Fenótipo da EM na gestação: 99,5% EM remitente recorrente e 0,5% EM secundária progressiva; mediana da duração da doença (variação): 5,6 (0,2-22,7); EDSS mediana (variação): 1,5 (0-7,5). 			
<p>Fragoso et al., 2013¹¹²</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 152 gestações em 132 mulheres com EM. 89 gestantes não expostas aos MMCD durante a gestação. 61 gestações ocorreram com ao menos 8 semanas de exposição: AG (n = 41) IFN-1b (n = 17) Pulsoterapia de imunoglobulina (n=2) Corticóide oral em alta dose (n=1)</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Idade na gestação: Controle: 28,6 ± 4,6 anos Expostos a droga: 30,3 ± 5,6 anos. Apresentação clínica da EM Controle: 84 remitente recorrente, 2 secundária progressiva, 1 primária progressiva. Expostos a droga: 52 remitente recorrente, 4 secundária progressiva. 	<p>Estudo do tipo “coorte histórica”, utilizando registro médico de pacientes de quatro países: Brasil, Reino Unido, México e Argentina.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos: Pacientes foram incluídos se tivessem ao menos uma gestação com dados completos após a EM ter sido diagnosticada de acordo com o critério de McDonald revisado em 2010 e se pertencessem a um dos seguintes grupos: (1) grupo controle - nenhuma exposição a MMCD por no mínimo três meses antes da gestação; (2) grupo exposto a droga - um mínimo de oito semanas de exposição contínua a qualquer MMCD no início da gestação (incluindo o período de maior susceptibilidade aos efeitos adversos, da concepção às oito semanas subsequentes).</p>	<p>Defechos de segurança: Complicações obstétricas e neonatais; peso ao nascer; altura ao nascer; Apgar; taxas de relapso; progressão da EM pelo EDSS.</p>	BOA
<p>Hellwig et al., 2012¹¹³</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 335 gestantes</p>	<p>Estudo prospectivo de gestantes com EM que faziam parte de base de dados nacional da Alemanha.</p>	<p>Defechos de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anormalidades dos neonatos/ alterações congênitas. 	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
<p>Não expostas a MMCD: 216 gestantes Em uso de IFN-1b: 78 gestantes Em uso de AG: 41 gestantes.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base: Idade média: não expostos 31,01 (\pm 4,57) anos; IFN-1b 31,03 (\pm 4,05) anos; AG 31.29 (\pm 3.42) anos.</p>	<p>Foram analisados dados do banco de dados nacional de mulheres com EMRR com gestação ou parto durante os últimos 10 anos. Foram avaliados cada trimestre de gestação e até três meses após o parto através de entrevistas telefônicas ou de consultas clínicas no ambulatório universitário. Todas as informações foram obtidas por entrevistas padronizadas estruturadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Características do neonato (peso, comprimento e idade gestacional no parto). • Taxa de relapso anual (<i>Annualized Relapse Rate</i> - ARR): <ul style="list-style-type: none"> ○ durante os três trimestres da gestação e nos primeiros 3 meses após o parto; ○ comparando-se os grupos que amamentaram exclusivamente, os que não amamentaram exclusivamente e os que não amamentaram. 	
<p>Weber et al., 2009¹¹⁴</p> <p><u>Participantes:</u> 1- Grupo comparativo saudável: n=1556; 2- Grupo com EM não exposto ao IFN-1b ou ao AG: n=64; 3- Expostos ao IFN-1b: n=69; 4- Expostos ao AG: n=31.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base: Grupo saudável (1): mediana de idade - 31 anos Grupo com EM sem droga (2): mediana de idade - 32 anos Em uso de IFN (3): mediana de idade - 30 anos Em uso de AG (4): mediana de idade - 31 anos</p>	<p>Estudo observacional de coorte prospectiva realizado com pacientes inscritos em um Serviço de Informação de Teratologia para avaliação de risco de droga, em Berlim, de 1996 a 2007</p> <p>A informação do acompanhamento foi obtida em questionários estruturados: detalhes de exposição à droga (tempo de gestação, dose e duração), dados demográficos, médicos e história obstétrica materna.</p>	<p>Nos casos de múltiplas gestações, cada nascido vivo foi incluído individualmente na análise.</p> <p>Desfecho primário de segurança: Taxa de anormalidades congênitas importantes, definidas como anormalidades estruturais de relevância médica, cirúrgica ou cosmética. Todas as anormalidades congênitas foram classificadas de acordo com Merks et al. e Rasmussen, et al.</p> <p>Desfechos secundários de segurança: Taxas de abortos, natimortos, parto prematuro (<37 semanas), idade gestacional no parto, e peso ao nascer.</p>	BOA
<p>Lu et al., 2012¹¹⁵</p> <p><u>Participantes:</u> 4855 mulheres nas bases de dados. 553 nascimentos de 406 gestantes. Incluídas: 311 gestantes com EMRR/418 neonatos. 1. 80 neonatos de mães que usaram MMCD, mas interromperam o uso</p>	<p>Estudo de análise retrospectiva de duas bases de dados populacionais da mesma província do Canadá. Os dados coletados corresponderam ao período entre abril de 1998 e março de 2009. Os grupos foram divididos entre gestantes com EMRR expostos e não expostos a MMCD. A exposição a dois medicamentos durante a</p>	<p>Desfechos de segurança: Desfechos da gestação incluíram duração do segundo estágio do trabalho de parto, parto vaginal que necessitou assistência (extração a vácuo e/ou fórceps), e cesariana (emergencial ou eletiva). Cesariana foi analisada apenas entre os partos de primíparas, pois um parto prévio por cesariana aumenta a chance</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
<p>até um mês antes da concepção.</p> <p>2. 317 neonatos de mulheres que nunca usaram MMCD.</p> <p>3. 21 neonatos expostos MMCD no período gestacional (um mês antes da concepção ou durante a gestação).</p> <p>3.1) 15 neonatos expostos ao Interferon beta.</p> <p>3.2) 6 neonatos expostos ao AG.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base:</p> <p>Comparáveis entre os três grupos (expostos a MMCD, tratados previamente e sem tratamento), exceto pela duração da EM e da disfunção (medido pelo escore EDSS), o qual foi mais baixo no grupo nunca tratado por MMCD (grupo 2) ($p < 0,05$).</p>	<p>gestação foi analisada: IFN-1b e AG.</p> <p>Crítérios de elegibilidade:</p> <p>Nascimentos individuais na BC entre 1o de abril de 1988 (quando os bancos de dados registraram pela primeira vez nascimentos de pacientes com EM) e 31 de março de 2009 foram incluídos se a mãe estivesse registrada em uma das quatro clínicas de EM, e tivessem diagnóstico antes do parto de EMRR definida clinicamente com evidência laboratorial (critérios de Poser ou McDonald). Foram excluídos nascimentos não individuais (por exemplo, gêmeos, trigêmeos) devido à tendência de serem pré-termo e/ou baixo peso. Nascimentos de mulheres com EM primária progressiva ou um curso da doença desconhecido/indeterminado foram excluídos; nenhum MMCD tinha sido aprovado para ser utilizado na EM primária progressiva.</p>	<p>de um próximo parto por cesariana.</p> <p>Desfechos neonatais incluíram peso ao nascer, idade gestacional, escore de Apgar aos 5 minutos para nascidos vivos apenas. Anomalias congênitas (principais e menores) foram relatadas para nascidos vivos e natimortos.</p>	
<p>Ebrahimi et al., 2015¹¹⁶</p> <p>Participantes:</p> <p>1. Gestantes com EM remitente recorrente expostas ao natalizumabe durante o primeiro trimestre de gestação: n = 101. Neonatos: n = 77.</p> <p>2. Gestantes do grupo com EM equivalente quanto à doença ao grupo 1, exposto a outra MMCD ou não exposto: n= 78. Neonatos: n = 69.</p> <p>3. Gestantes com grupo controle saudável: n=97. Neonatos: n = 92.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base:</p>	<p>Estudo prospectivo que visou a comparar os desfechos gestacionais em mulheres com EMRR expostas ao natalizumabe durante o início da gestação, com grupos de gestantes com doença equivalente não expostas ao natalizumabe e controles saudáveis.</p> <p>Foram selecionadas gestantes registradas na base de dados de EM em Bochum, na Alemanha, diagnosticadas com EM remitente recorrente, recrutadas entre 2006 e 2013. Para o acompanhamento, gestantes realizaram entrevistas a cada três meses em consultas ambulatoriais universitárias em Bochum ou por telefone. As mulheres</p>	<p>Desfechos de segurança:</p> <p>Desfechos da gestação coletados incluíram malformações congênitas, abortos espontâneos, abortos terapêuticos, idade gestacional da perda gestacional, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascer, circunferência cefálica, comprimento ao nascer, gênero, e forma de parto. Detalhes da saúde neonatal e das anomalias congênitas foram confirmados pelo médico da criança por carta de comunicação.</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
<p>O grupo 2 (com EM equivalente) foi significativamente mais velho comparado ao grupo controle e aos expostos ao natalizumabe ($p < 0.001$). A taxa de exposição ao álcool foi significativamente maior nos controles do que nos grupos com EM e nos expostos ($p = 0.003$). Não houve diferenças entre os grupos quanto à idade gestacional do recrutamento, IMC antes da gestação, tabagismo, ou história obstétrica.</p>	<p>foram acompanhadas até seis meses após o parto. Todos os dados relatados pelas gestantes foram coletados a partir de questionários padronizados.</p> <p>A exposição foi definida como tratamento com natalizumabe a partir de oito semanas antes da data da última menstruação em diante.</p>		
<p>Karlsson et al., 2014¹¹⁷</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 89 gestações de mulheres com relapso de EM foram relatadas pelo programa clínico de fingolimode em gestante. Grupo do tratamento com fingolimode: 74 gestantes. Todas as gestações prévias das mulheres deste grupo não foram expostas ao fingolimode. 8 não receberam fingolimode durante o período uterino e 66 receberam fingolimode no período uterino. Grupo placebo: 11 gestantes.</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u> O total de exposição ao fingolimode para mulheres até 50 anos de idade foi aproximadamente 7702 pacientes-ano, com 25% ($n=1116/4444$) das pacientes tratadas por três anos ou mais. Em contraste, a exposição ao placebo e interferon beta-1a foi de</p>	<p>Estudo prospectivo que objetivou relatar os resultados de nove ensaios clínicos fase II, III e IV realizados em pacientes com surto da EM durante o desenvolvimento do programa de fingolimode na EM. Todos os estudos tiveram extensões opcionais em que as pacientes receberam fingolimode. Foi desenvolvido um programa para avaliar os desfechos das gestações que ocorreram durante a realização desses ensaios clínicos, com exposição ao fingolimode durante período uterino até 31 de outubro de 2011.</p> <p>A exposição ao fingolimode durante o período uterino foi definida como tratamento com fingolimode no momento da concepção ou em até seis semanas antes da concepção.</p> <p>Critérios de elegibilidade: Critérios de inclusão para entrada em todos os estudos de fingolimode na EM consistiram em mulheres com teste de gravidez negativo antes da entrada no</p>	<p><u>Desfechos de segurança:</u></p> <p>Nascidos vivos (com ou sem alterações congênicas, como acrania e curvatura pósteromedial unilateral da tíbia), abortos espontâneos e abortos eletivos (devido à tetralogia de Fallot, morte intrauterina, gestação ectópica/tubária, gestação não desenvolvendo de acordo com o padronizado).</p>	<p>BOA</p>

ESTUDO	DELINEAMENTO	DEFECOS	QUALIDADE
<p>aproximadamente 733 (n=437) e 210 (n=211) pacientes-ano, respectivamente.</p>	<p>estudo, que tiveram que usar duas formas de contracepção efetiva durante o tratamento por 3 meses após a descontinuação do medicamento do estudo. No entanto, os investigadores foram solicitados para informarem eventuais gestações que ocorressem durante os estudos, apesar dos requerimentos do protocolo dos ensaios clínicos. A data da concepção foi estimada como duas semanas após a data da última menstruação.</p>		
<p>Fragoso et al., 2013¹¹⁸</p> <p><u>Participantes:</u> 152 gestações (132 mulheres) Grupo exposto aos MMCD: 61 gestações Grupo controle: 89 gestações</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo cujos dados foram coletados de registros médicos, de quatro países (Brasil, México, Argentina e Reino Unido). Os dados foram coletados por meio de um questionário enviado aos médicos dispostos a participar do estudo. Critérios de elegibilidade definidos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pacientes com pelo menos uma gravidez e com dados completos após o diagnóstico de EM, de acordo com o Critérios McDonald 2010; 2. para integrar o grupo controle, a paciente não deveria ser exposta a nenhum MMCD por no mínimo três meses antes da gravidez; 3. para integrar o grupo de exposição, a paciente deveria ter no mínimo oito semanas de exposição contínua a qualquer MMCD no início da gravidez. 	<p><u>Desfechos analisados:</u></p> <p>Os desfechos analisados incluíram: idade em que os sintomas de EM começaram, idade gestacional, número de gravidezes antes do diagnóstico da EM, número de gestações após o diagnóstico de EM, complicações obstétricas, complicações neonatais, taxas de recidiva anterior, durante e após a gravidez, e pontuação média do EDSS.</p>	<p>BOA</p>

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Boskovic et al, 2005 ¹¹⁹ <u>Participantes:</u> Total: 46 participantes 1. Mulheres expostas a IFN na gravidez: 16 participantes 2. Mulheres que interromperam a IFN ou o Copaxone antes da concepção: 12 participantes 3. Pessoas que telefonavam para a linha de apoio: 18 participantes	Trata-se de uma coorte cujas participantes do estudo foram selecionadas dentre as mulheres do Programa Motherisk, um serviço de informações e aconselhamento sobre teratógenos no Hospital for Sick Children, em Toronto. Critérios de elegibilidade definidos: <ul style="list-style-type: none"> mulheres que usaram a IFN-1b na gravidez; mulheres que interromperam a IFN ou o Copaxone antes da concepção; controles saudáveis. 	Desfechos analisados: Os desfechos analisados incluíram: número de abortos espontâneos, número de mortes fetais, número de malformações graves, número de nascimentos prematuros, número de fumantes, número de mães que relataram ingestão de álcool, idade no momento da gestação, peso antes da gravidez, ganho de peso na gravidez, idade gestacional no momento da ligação telefônica, peso da criança ao nascer e idade gestacional.	MODERADA

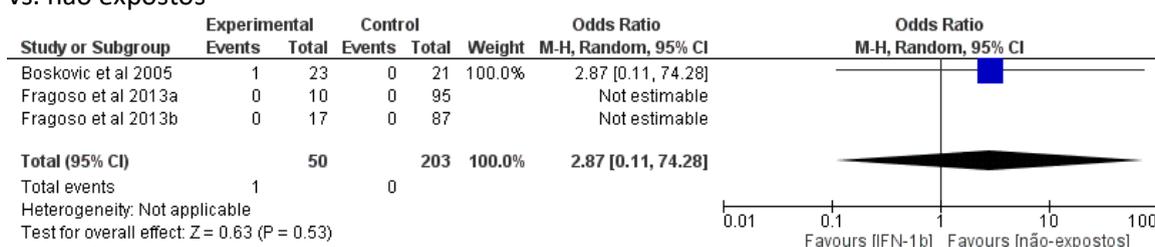
RESULTADOS DE SEGURANÇA

Beta-interferona 1b vs. não expostos

a) Morte fetal

Para o desfecho de morte fetal, apesar de três estudos reportarem resultado, não foi possível estimar o efeito nos grupos exposto vs. não exposto (Figura X). Avaliando os resultados reportados nos estudos individuais, identifica-se que nos estudos de Fragoso et al.^{112,118} não houve incidência de morte fetal em nenhum dos grupos avaliados. Já o estudo de Boskovic et al.¹¹⁹ reporta maior risco de incidência do desfecho no grupo exposto, sem significância estatística [OR = 2,87 (IC95%: 0,11 – 74,28) p = 0,53].

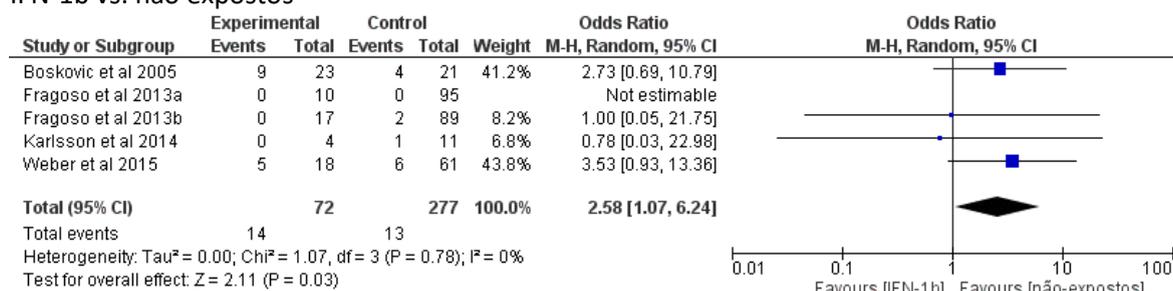
Figura X. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação IFN-1b vs. não expostos



b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos cinco estudos^{112,114,117-119} (349 participantes). A meta-análise favoreceu o grupo não exposto à IFN-1b [OR = 2,58 (IC95%: 1,07 – 6,24) $I^2 = 0\%$, $p = 0,03$], com menor risco de aborto espontâneo em comparação às gestantes expostas ao medicamento (Figura Y).

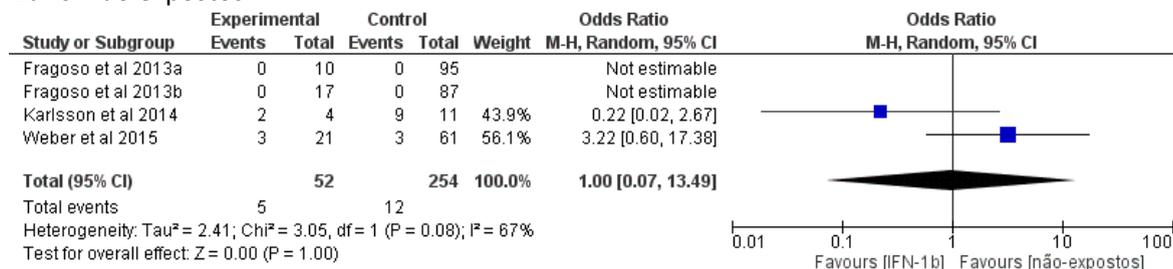
Figura Y. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de aborto espontâneo para a comparação IFN-1b vs. não expostos



c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de número de abortos induzidos incluiu dois estudos^{114,117} (306 participantes). Muito embora quatro estudos^{112,114,117,118} tenham reportado esse desfecho, apenas dois contribuíram para a estimativa de efeito, uma vez que não foi possível estimar o OR para os estudos de Fragoso et al.^{112,118}. O resultado obtido na meta-análise não favoreceu nenhum dos dois grupos [OR = 1,00 (IC95%: 0,07 – 13,49) $I^2 = 67\%$, $p = 1,00$], uma vez que os estudos incluídos apresentaram sentidos de efeito divergentes, justificando também a alta heterogeneidade identificada (Figura Z).

Figura Z. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de aborto induzido para a comparação IFN-1b vs. não expostos

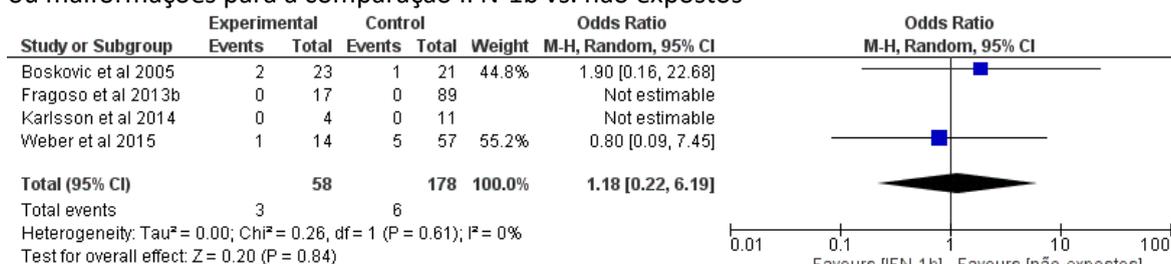


d) Anomalias congênicas ou malformações

Para o desfecho de anomalias congênicas (dois estudos^{114,119}, 236 participantes), a meta-análise não demonstrou diferença entre expostos e não expostos ao IFN-1b na incidência de malformações [OR

= 1,18 (IC95%: 0,22 – 6,19) $I^2 = 0\%$, $p = 0,84$] (Figura A1). Nesse caso também, embora quatro estudos tenham reportado o desfecho, apenas dois contribuíram para a estimativa de efeito, uma vez que nos estudos de Fragoso et al.¹¹⁸ e Karlsson et al.¹¹⁷ não foi relatado evento em nenhum dos grupos comparados.

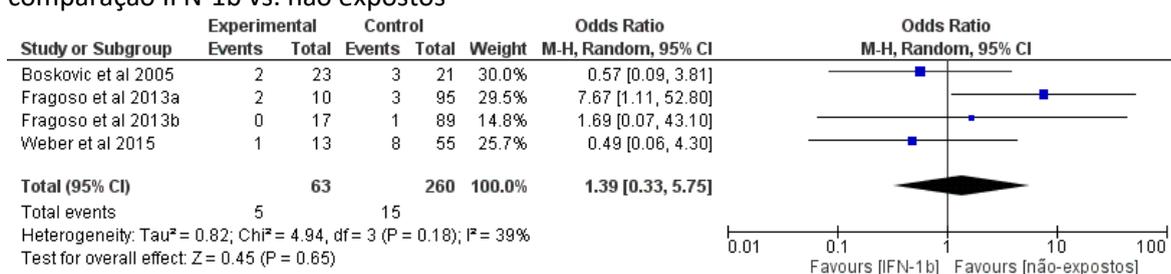
Figura A1. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas ou malformações para a comparação IFN-1b vs. não expostos



e) Nascimentos prematuros

Para o desfecho de nascimentos prematuros (quatro estudos^{112,114,118,119}, 323 participantes), não houve diferença estatisticamente significativa na meta-análise entre expostos e não expostos à IFN-1b durante a gestação [OR = 1,39 (IC95%: 0,33 – 5,75) $I^2 = 39\%$, $p = 0,65$] (Figura A1). Além de heterogeneidade moderada, a meta-análise apresentou imprecisão e inconsistência na estimativa de efeito para a incidência de prematuridade.

Figura A1. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação IFN-1b vs. não expostos

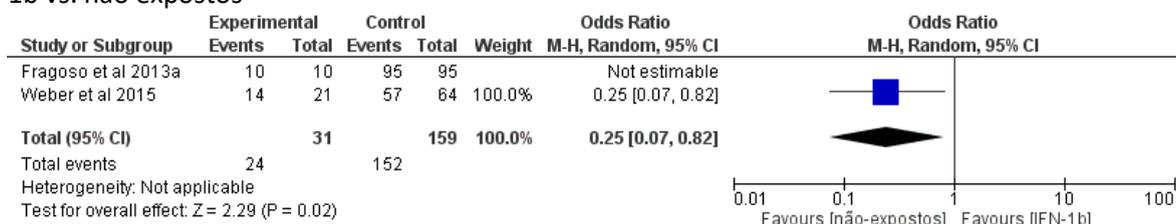


f) Nascidos vivos

Não foi possível meta-analisar o desfecho de número de nascidos vivos. Apesar de dois estudos^{112,114} reportarem esse dado, apenas em um foi estimado o efeito do uso de IFN-1b para esse desfecho (Figura A2), já que em Fragoso et al.¹¹² o número de eventos foi igual ao total de indivíduos de cada grupo. Dessa forma, embora nesse estudo não tenha sido identificada diferença entre expostos e não expostos, o estudo de Weber et al.¹¹⁴ evidencia maior incidência de nascidos

vivos entre os não-expostos, comparado às mulheres que usaram IFN-1b durante a gestação [OR = 0,25 (IC95%: 0,07 – 0,82) p = 0,02], com significância estatística.

Figura A2. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação IFN-1b vs. não expostos

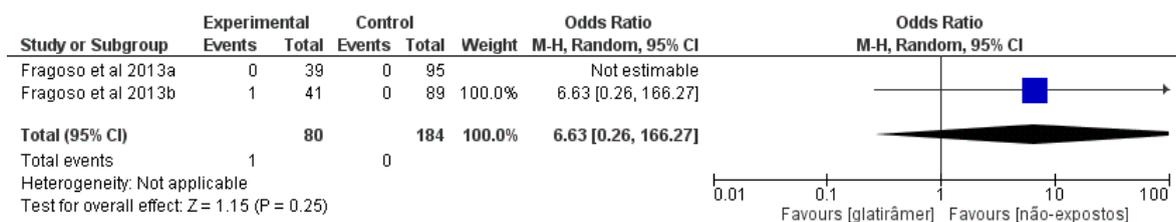


Glatirâmer vs. não expostos

a) Morte fetal

Para o desfecho de morte fetal, não foi possível realizar a meta-análise da comparação entre expostos e não expostos ao AG. Dos dois estudos^{112,118} que reportavam esse desfecho, apenas em Fragoso et al.¹¹⁸ o OR pôde ser estimado, uma vez que no outro estudo não foram relatados eventos nem entre expostos, nem entre não-expostos. Mesmo quando avaliado individualmente, Fragoso et al¹¹⁸. não identificou diferença entre os grupos na incidência de morte fetal [OR = 6,63 (IC95%: 0,26 – 166,27) p = 0,25] (Figura A3).

Figura A3. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação AG vs. não expostos

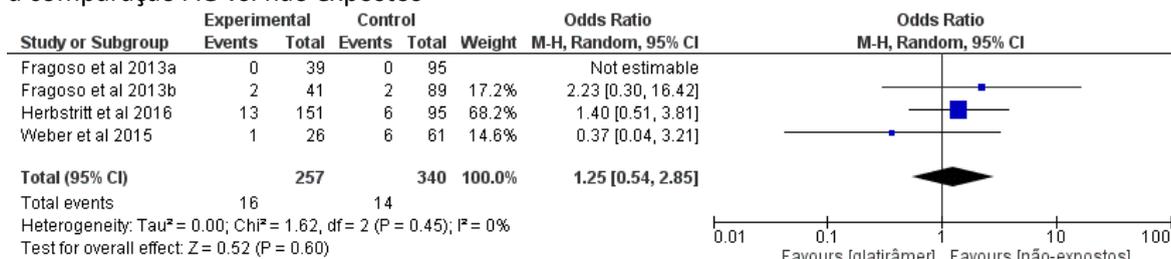


b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos três estudos^{109,114,118} (493 participantes). A meta-análise não demonstrou diferença entre os expostos e não expostos ao AG para esse desfecho [OR = 1,25 (IC95%: 0,54 – 2,85) I² = 0%, p = 0,60] (Figura A4). Não foi possível

estimar o efeito relatado para esse desfecho em um dos estudos de Fragoso et al.¹¹² e, portanto, esse trabalho não contribuiu para a estimativa final da meta-análise.

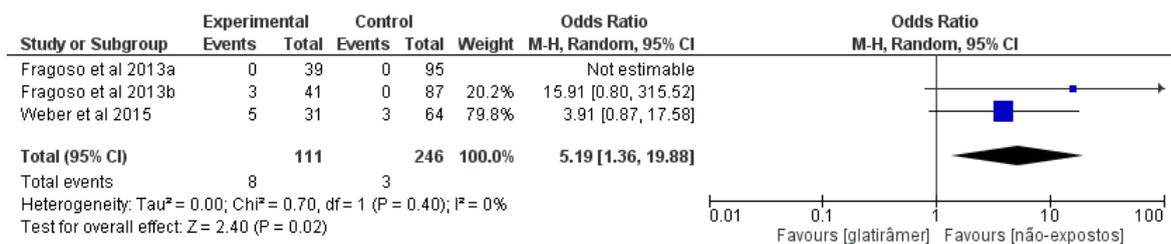
Figura A4. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação AG vs. não expostos



c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de casos de aborto induzido abrangeu dois estudos^{114,118} e 195 participantes. O estudo de Fragoso et al.¹¹² não contribuiu para a estimativa de efeito, uma vez que não foram relatados eventos em nenhum dos grupos. O resultado da meta-análise favoreceu os não-expostos ao AG, com significância estatística [OR = 5,19 (IC95%: 1,36 – 19,88) I² = 0%, p = 0,02], demonstrando menor incidência de abortos induzidos entre não-expostos quando comparados aos que utilizaram o medicamento (Figura A5).

Figura A5. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de casos de aborto induzido para a comparação AG vs. não expostos

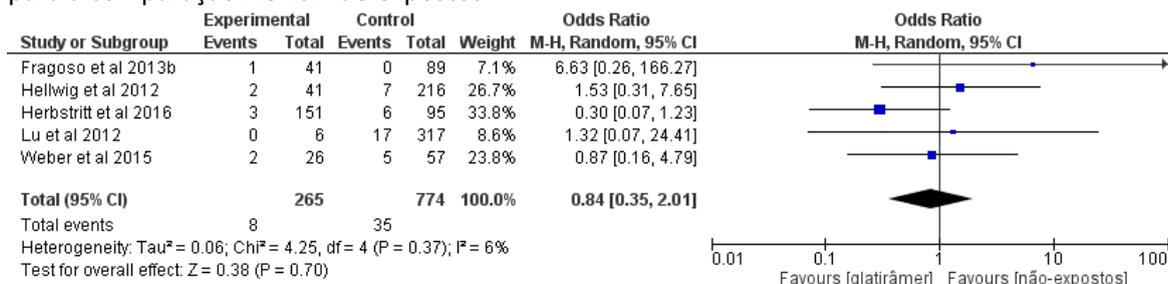


d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de incidência de anomalias congênitas foram incluídos cinco estudos^{109,113–115,118} (1.039 participantes). A meta-análise não demonstrou diferença entre expostos e não expostos para esse desfecho [OR = 0,84 (IC95%: 0,35 – 2,01) I² = 6%, p = 0,70], não favorecendo, portanto, nenhum grupo (Figura A6). Ressalta-se, entretanto, que embora a heterogeneidade estatística tenha se mostrado baixa, existem divergências na magnitude e sentido do efeito. Além disso,

podemos identificar alta imprecisão na estimativa de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança dos estudos incluídos, que reduzem a certeza da estimativa.

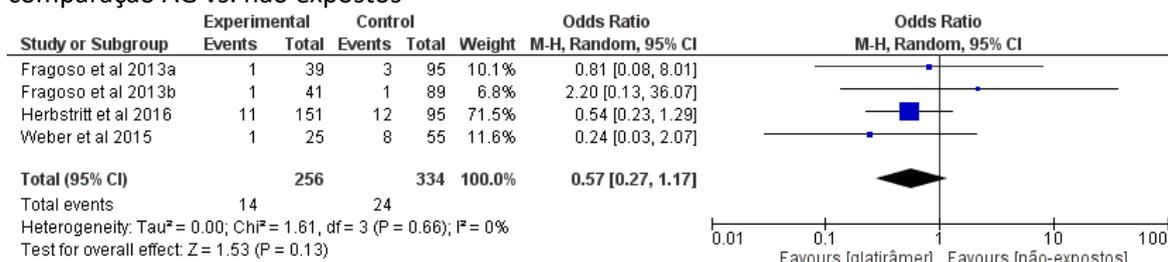
Figura A6. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênicas para a comparação AG vs. não expostos



e) Nascimento prematuro

Foram incluídos quatro estudos^{109,112,114,118} e 590 participantes na meta-análise da incidência de nascimentos prematuros entre expostos e não-expostos ao AG. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos [OR = 0,57 (IC95%: 0,27 – 1,17) I² = 0%, p = 0,13]. Muito embora o estudo de Herbstritt et al.¹⁰⁹ apresente o maior peso para a estimativa de efeito, com maior representatividade amostral, magnitude de efeito e menor intervalo de confiança, a imprecisão dos demais estudos impactou fortemente no resultado da meta-análise (Figura A7).

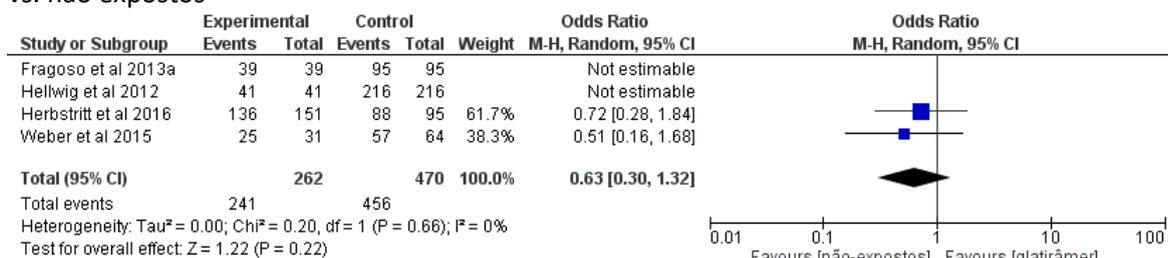
Figura A7. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação AG vs. não expostos



f) Nascidos vivos

Para o desfecho de nascidos vivos, foram incluídos dois estudos^{109,114} (326 participantes) para a comparação entre expostos e não-expostos ao AG, uma vez que não foi possível estimar o efeito nos estudos de Fragoso et al.¹¹² e Hellwig et al.¹¹³. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no número de nascidos vivos entre expostos e não-expostos ao AG [OR = 0,63 (IC95%: 0,30 – 1,32) I² = 0%, p = 0,22] (Figura A8).

Figura A8. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação AG vs. não expostos

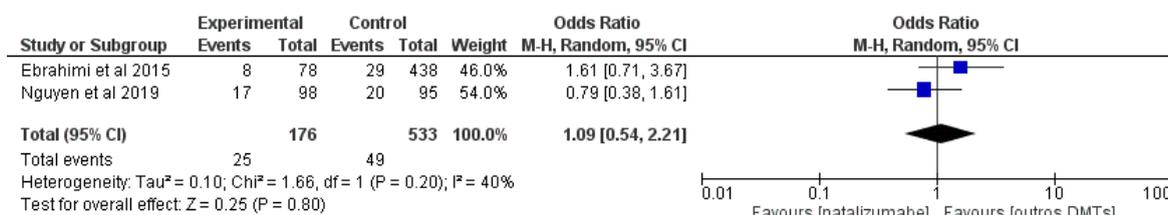


Natalizumabe vs. outros MMCDs

a) Aborto espontâneo

A meta-análise da incidência de aborto espontâneo entre mulheres expostas ao natalizumabe *versus* expostas a outros MMCDs incluiu 2 estudos^{111,116} e 709 participantes. Não foi identificada diferença na chance de ocorrência de aborto espontâneo entre as duas exposições (natalizumabe e outros MMCDs) [OR = 1,09 (IC95%: 0,54 – 2,21) I²= 40%, p = 0,80] (Figura A9). A heterogeneidade estatística foi moderada, principalmente em função dos estudos incluídos apresentarem diferentes sentidos da estimativa de efeito, diminuindo a certeza no resultado.

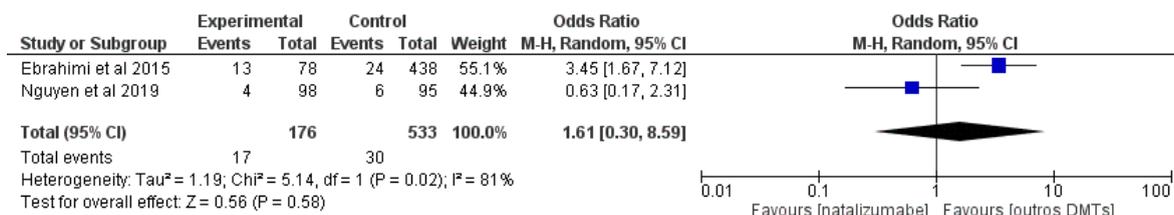
Figura A9. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação natalizumabe vs. outros MMCDs



b) Aborto induzido

Assim como para o desfecho de aborto espontâneo, a meta-análise de casos de aborto induzido^{111,116} não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre expostos ao natalizumabe e expostos a outros MMCDs [OR = 1,61 (IC95%: 0,30 – 8,59) I²= 82%, p = 0,58] (Figura A10). Foi identificada elevada heterogeneidade na meta-análise, uma vez que os estudos incluídos apresentavam diferentes sentidos na estimativa de efeito; além de haver também importante imprecisão no resultado, evidenciada pelo amplo intervalo de confiança da estimativa de efeito e pela pouca sobreposição entre os intervalos de confiança dos estudos individuais.

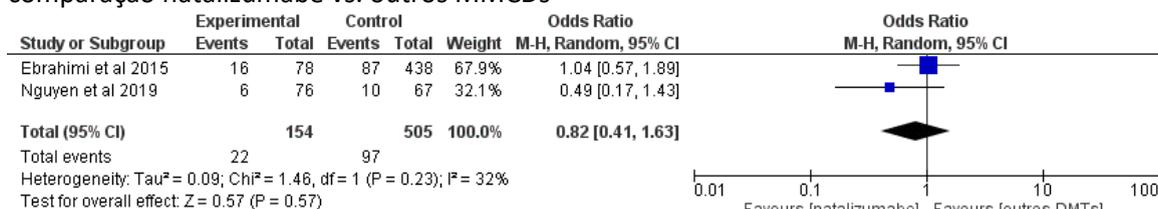
Figura A10. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de abortos induzidos para a comparação natalizumabe vs. outros MMCDs



c) Nascimento prematuro

A meta-análise da incidência de nascimentos prematuros incluiu dois estudos^{111,116} e 659 participantes. Não foi identificada diferença na chance de ocorrência de prematuridade entre os filhos de mães expostas ao natalizumabe *versus* expostas a outros MMCDs [OR = 0,82 (IC95%: 0,41 – 1,63) I² = 32%, p = 0,57] (Figura A11). A heterogeneidade estatística para essa meta-análise foi moderada, em função de os estudos apresentarem diferentes sentidos e magnitudes na estimativa de efeito.

Figura A11. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação natalizumabe vs. outros MMCDs

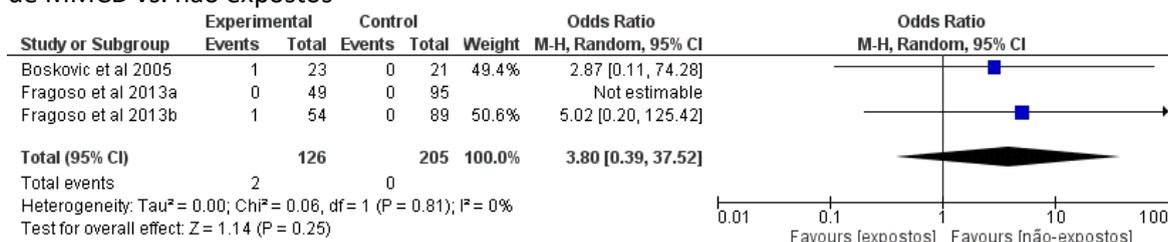


Qualquer medicamento modificador do curso da doença vs. não expostos

a) Morte fetal

Dos três estudos selecionados que reportavam o desfecho de morte fetal entre mães expostas a algum MMCD *versus* não-expostas, apenas dois^{118,119} (187 participantes) foram incluídos na meta-análise. O estudo de Fragoso et al.¹¹² não contribui para a estimativa de efeito, pois não foram relatados eventos em nenhum dos grupos avaliados. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na incidência de morte fetal entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 3,80 (IC95%: 0,39 – 37,52) I² = 0%, p = 0,25] (Figura A12). Cabe ressaltar, entretanto, que há importante imprecisão na estimativa de efeito, que pode reduzir a certeza no resultado encontrado.

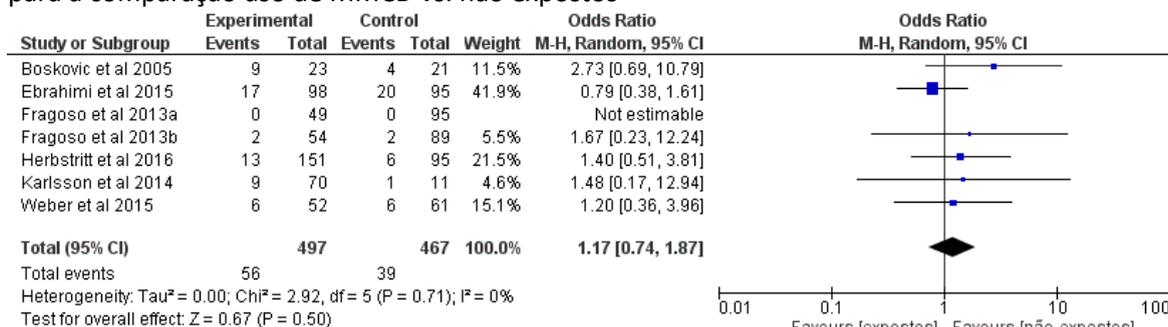
Figura A12. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação uso de MMCD vs. não expostos



b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos 6 estudos^{109,114,116–119} (820 participantes). O estudo de Fragoso et al.¹¹², apesar de reportar o desfecho, não contribui para a estimativa de efeito por não relatar evento em nenhum dos grupos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre mães expostas e não-expostas aos MMCDs na chance de ocorrência de aborto espontâneo [OR = 1,17 (IC95%: 0,74 – 1,87) I²= 0%, p = 0,50] (Figura A13).

Figura A13. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

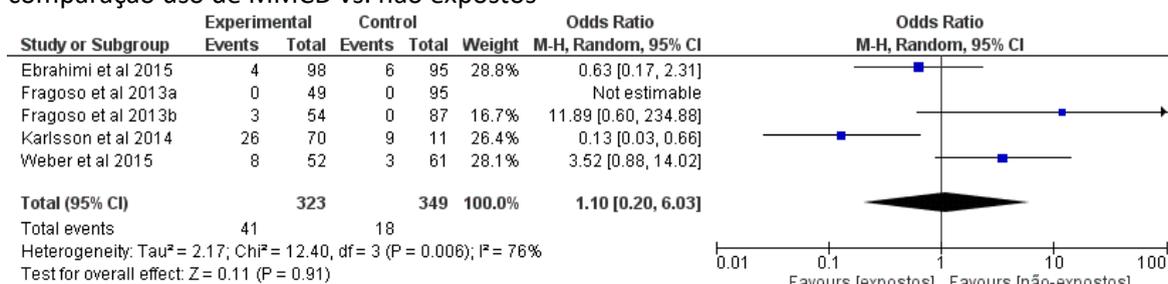


c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de casos de aborto induzido entre mães expostas e não-expostas aos MMCDs abrangeu quatro estudos^{114,116–118} e 528 participantes. Assim como no desfecho de aborto espontâneo, o estudo de Fragoso et al.¹¹², apesar de reportar o desfecho, não contribui para a estimativa de efeito por não relatar evento em nenhum dos grupos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na incidência de abortos induzidos entre os grupos [OR = 1,10 (IC95%: 0,20 – 6,03) I²= 76%, p = 0,91] (Figura A14). A alta heterogeneidade estatística identificada pode ser atribuída à divergência no sentido das estimativas de efeito dos estudos individuais. Além de heterogeneidade, ressalta-se também imprecisão nos resultados, evidenciada tanto pelos amplos

intervalos de confiança nas estimativas individuais, quanto pela pouca sobreposição entre os ICs dos estudos.

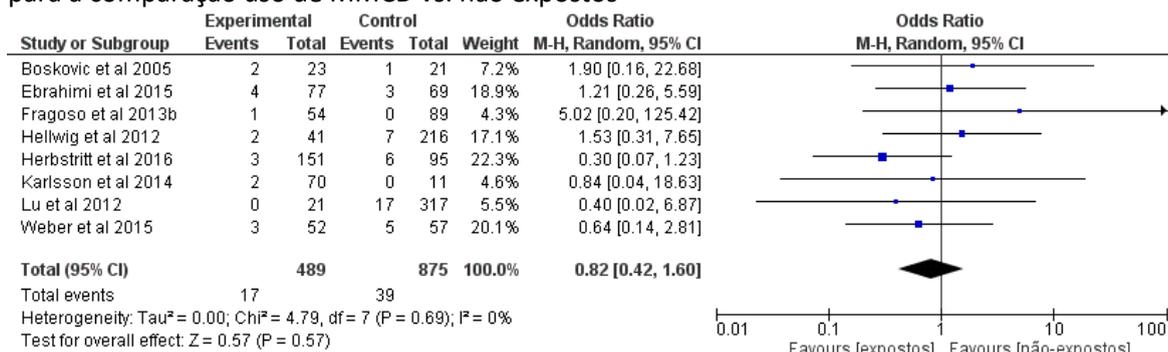
Figura A14. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de casos de aborto induzido para a comparação uso de MMCD vs. não expostos



d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de incidência de anomalias congênitas nos filhos de mães expostas aos MMCDs foram incluídos oito estudos^{109,113-119} e 1.364 participantes na meta-análise. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na chance de ocorrência de malformações entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 0,82 (IC95%: 0,42 – 1,60) I²= 0%, p = 0,57] (Figura A15). É importante, entretanto, destacar que existe imprecisão na estimativa de efeito, com amplos intervalos de confiança e estudos com diferentes magnitudes e sentidos do efeito.

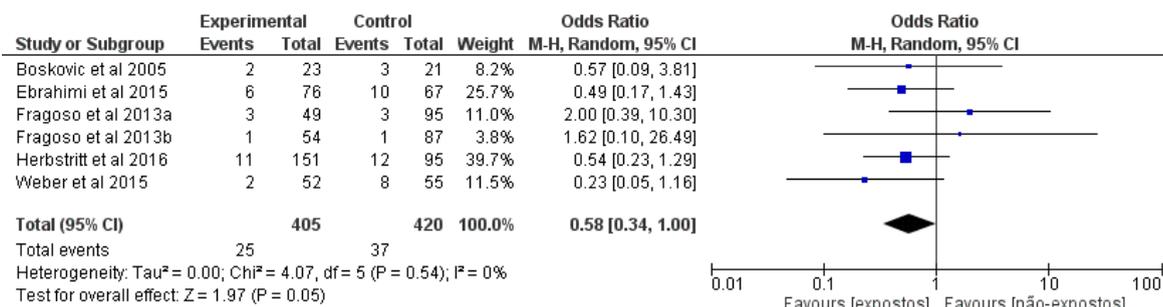
Figura A15. *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas para a comparação uso de MMCD vs. não expostos



e) Nascimento prematuro

A meta-análise do desfecho de nascimentos prematuros em mães expostas aos MMCDs incluiu 6^{109,112,114,116,118,119} estudos e 825 participantes. O resultado encontrado não favorece nenhum dos dois grupos avaliados, com um intervalo de confiança limítrofe para a significância estatística [OR = 0,58 (IC95%: 0,34 – 1,00) I²= 0%, p = 0,05] (Figura A16).

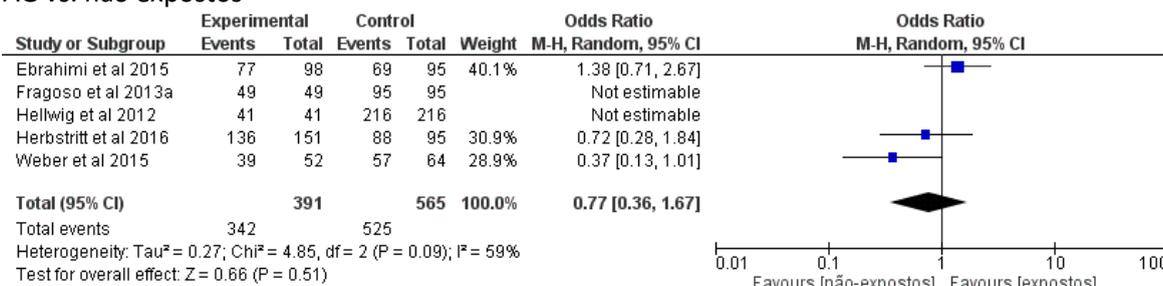
Figura A16. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação AG vs. não expostos



f) Nascidos vivos

A meta-análise do desfecho de nascidos vivos entre mães expostas aos MMCDs incluiu três estudos^{109,114,116} e 555 participantes. Os estudos de Fragoso et al.¹¹² e Hellwig et al.¹¹³ não contribuíram para a estimativa de efeito, pois não relataram evento nem no grupo exposto, nem no não-exposto aos MMCDs. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no número de nascidos vivos entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 0,77 (IC95%: 0,36 – 1,67) I²= 59%, p = 0,51] (Figura A17). A alta heterogeneidade estatística pode ser justificada pelas diferenças entre os estudos incluídos, tanto no sentido quanto na magnitude de efeito. Há, também, pouca sobreposição entre os intervalos de confiança dos estudos individuais.

Figura A17. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação AG vs. não expostos



Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro I. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Geiss et al, 2018 ¹⁰⁷	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Coyle et al, 2014 ¹⁰⁸	☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Herbsttritt et al, 2015 ¹⁰⁹	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Salminen et al, 2010 ¹¹⁰	☆☆	☆	☆☆	MODERADA
Nguyen et al, 2019 ¹¹¹	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Fragoso et al, 2013a ¹¹²	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Hellwig et al, 2012 ¹¹³	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Weber et al, 2009 ¹¹⁴	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Lu et al, 2012 ¹¹⁵	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Ebrahimi et al, 2015 ¹¹⁶	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Karlsson et al, 2014 ¹¹⁷	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Fragoso et al, 2013 ¹¹⁸	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Boskovic et al, 2005 ¹¹⁹	☆☆	☆☆	☆☆	MODERADA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao a e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho;
Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho



4. REFERÊNCIAS

1. HAUSER, S. L.; GOODIN, D. *Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes*. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
2. COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* **75**, 57–65 (2017).
3. GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* **3**, 545 (2015).
4. ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* **26**, 221–228 (2015).
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas da Esclerose Múltipla*. (2013).
6. OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* **6**, 114–118 (1998).
7. PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 572–579 (2015).
8. NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I. 2. ed.* Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
9. MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
10. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas*. Brasília. (2016).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência Tecnologia E Insumos Estratégicos. Departamento De Ciência E Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizado*. vol. 80 (2012).
13. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. *NICE Clin. Guidel.* **28** (2014).
14. SCHÜNEMANN et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. (2019).
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org. (2019).
16. MCDONALD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121–127 (2001).
17. POLMAN et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
18. POLMAN et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Am. Neurol. Assoc.* **58**, 7 (2005).
19. Thompson, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162–173 (2018).
20. KURTZKE, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. **Nov;33**, 1444–52. (1983).
21. LUBLIN, FD; REINGOLD, S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* **84**, 963 (1996).
22. LUBLIN et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurol. Am. Acad. Neurol.* **83**, (2014).
23. COSTELLO et al. *THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS:*

- Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition.* (2019).
24. MARQUES et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* **76**, 539–554 (2018).
 25. TABANSKY et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* **63**, 58–69 (2015).
 26. KALINCIK, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* **44**, 199–214 (2015).
 27. CORTESE et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **76**, 294–300 (2011).
 28. KNUTH et al. Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells. *Neoplasia (United States)* **21**, 74–81 (2019).
 29. REDER, A; FENG, X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: Some unexpected mechanisms. *J. Interf. Cytokine Res.* **34**, 589–599 (2014).
 30. ZADEH et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* **11**, 105–114 (2019).
 31. CCATES (Centro Colaborador do SUS). Boletim Esclerose Múltipla. Volume 6. (2016).
 32. TEVA Pharmaceuticals LTDA. COPAXONE (acetato de glatirâmer)[®]. (2014).
 33. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação: Acetato de Glatirâmer 40 mg no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glatiramer_EMRR.pdf (2018).
 34. PROD’HOMME, T; SAMVIL, S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, (2019).
 35. HONG et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 6449–6454 (2005).
 36. JEE et al. CD4+CD25+ regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* **125**, 34–42 (2007).
 37. TRAUB et al. Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* **29**, 640–657 (2019).
 38. HAAS et al. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4+CD25+FOXP3+CD31+ T-cells in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **216**, 113–117 (2009).
 39. WEBER et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat. Med.* **13**, 935–943 (2007).
 40. AHARONI et al. Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing-remitting or chronic EAE. *J. Neuroimmunol.* **225**, 100–111 (2010).
 41. SCOTT, L. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* **79**, 875–886 (2019).
 42. KLOTZ et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci. Transl. Med.* **11**, (2019).
 43. GENZYME A Sanofi Company. AUBAGIO[®] teriflunomida. (2016).
 44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Brasília -. (2017).
 45. SPENCER et al. Reduction of CD8 + T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation* **2**, e76 (2015).

46. MICHELL-ROBINSON et al. Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 27–41 (2016).
47. SCHULZE-TOPPHOFF et al. Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 4777–4782 (2016).
48. KORNBERG et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Nature* **453**, 449–453 (2018).
49. LINKER et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* **134**, 678–692 (2011).
50. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TECFIDERATM fumarato de dimetila. (2015).
51. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fumarato de dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 1–99 (2017).
52. VOLPI et al. Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Discov.* **14**, 1199–1212 (2019).
53. NOVARTIS Biociências LTDA. GILENYA® cloridrato de fingolimode. (2015).
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. (2017).
55. ENGELHARDT, B; KAPPOS, L. Natalizumab: Targeting α 4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis.* **5**, 16–22 (2007).
56. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe. (2018).
57. IANNETA et al. Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci. Rep.* **9**, 1–9 (2019).
58. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. AVONEX® betainterferona 1a. (2017).
59. MERCK S.A. Rebif® betainterferona-1a recombinante. 1–12 (2014).
60. BAYER S.A. Betaferon® betainterferona 1b. (2016).
61. ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. IMURAN® azatioprina. 1–8 (2014).
62. WYETH. SOLU-MEDROL® succinato sódico de metilprednisolona. 1–6 (2018).
63. JACOBS et al. Intramuscular Interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **343**, 898–904 (2000).
64. COMI et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* **357**, 1576–1582 (2001).
65. COMI 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* **374**, 1503–1511 (2009).
66. COMI 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.* **11**, 33–41 (2012).
67. KAPPOS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* **67**, 1242–1249 (2006).
68. MILLER et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; **13** 977–86 *Publ.* doi:10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
69. ZIEMSEN et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 460–469 (2015).
70. BANWELL et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* **66**, 472–476 (2006).
71. TENEMBAUM, SN; SEGURA, M. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-

- onset multiple sclerosis. 511–514 (2006).
72. GHEZZI et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurol. Sci.* **30**, 193–199 (2009).
 73. ALROUGHANI et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* **90**, e840–e846 (2018).
 74. CONFAVREUX et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 285–291 (1998).
 75. LORENZI, AR; FORD, H. Multiple sclerosis and pregnancy. *Neurol. Pregnancy Clin. Manag.* 214–221 (2012) doi:10.1201/b14988.
 76. FINKELSZTEIN et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**, 790–797 (2011).
 77. Bio-Manguinhos. Betainterferona 1a Bio-Manguinhos Solução Injetável 22 mcg ou 44 mcg. 1–19 (2020).
 78. CAI et al. Pretreatment data is highly predictive of liver chemistry signals in clinical trials. *Drug Des. Devel. Ther.* **6**, 359–369 (2012).
 79. ANDRADE et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* **70**, 1222–1261 (2019).
 80. ANNUNZIATA et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **168**, 32–36 (1999).
 81. COLES et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. **354**, 1691–1695 (1999).
 82. DURELLI et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon β -1b treatment: A multicenter prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 3525–3532 (2001).
 83. KARNI, A; ABRAMSKY, O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* **53**, 883–885 (1999).
 84. SEYFERT et al. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol. Scand.* **81**, 37–42 (1990).
 85. WALTHER, EU; HOHFELD, R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* **53**, 1622–1627 (1999).
 86. BAYAS, A; RIECKMANN, P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* **22**, 149–159 (2000).
 87. MOSES, H; BRANDES, D. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* **24**, 2679–2690 (2008).
 88. LINKER, R; HAGHIKIA, A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **7**, 198–207 (2016).
 89. COHEN et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **362**, 402–415 (2010).
 90. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento. (2013).
 91. Sormani, M. P. et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **19**, 605–612 (2013).
 92. Huisman, E. et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* **7**, 1–10 (2017).
 93. Shea, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (2017).
 94. Barbin et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* **87**, 1066 (2016).

95. Baroncini, D. *et al.* Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult. Scler.* **22**, 1315–1326 (2016).
96. Curti, E. *et al.* The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **33**, 146–152 (2019).
97. Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Deotto, L. & Benedetti, M. D. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur. Neurol.* **72**, 173–180 (2014).
98. Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sellebjerg, F. & Soelberg Sørensen, P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult. Scler.* **23**, 234–241 (2017).
99. Preziosa, P. *et al.* Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2019) doi:10.1007/s13311-019-00781-w.
100. Prosperini, L. *et al.* Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* **264**, 284–294 (2017).
101. Totaro *et al.* Efficacy of Natalizumab and Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Real World Clinical Setting. *J. Neurol. Neurophysiol.* **06**, (2015).
102. Frisell, T. *et al.* Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **22**, 85–93 (2016).
103. Braune, S., Lang, M. & Bergmann, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J. Neurol.* **260**, 2981–2985 (2013).
104. Kalincik, T. *et al.* Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **77**, 425–435 (2015).
105. Wells, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [manuals and scales]. (2008).
106. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, (2008).
107. Geissbühler *et al.* Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* **11**, 1–9 (2018).
108. Coyle, P. K. *et al.* Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* **4**, 1–8 (2014).
109. Herbstritt, S. *et al.* Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult. Scler.* **22**, 810–816 (2015).
110. Salminen, H. J., Leggett, H. & Boggild, M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* **257**, 2020–2023 (2010).
111. Nguyen, A. L. *et al.* Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **28**, 235–243 (2019).
112. Fragoso, Y. D. *et al.* Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs* **27**, 955–961 (2013).
113. Hellwig, K., Haghikia, A., Rockhoff, M. & Gold, R. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **5**, 247–253 (2012).
114. Weber-Schoendorfer, C. & Schaefer, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and

- pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult. Scler.* **15**, 1037–1042 (2009).
115. Lu et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult. Scler. J.* **18**, 460–467 (2012).
 116. Ebrahimi, N. *et al.* Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult. Scler. J.* **21**, 198–205 (2015).
 117. Karlsson, G. *et al.* Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* **82**, 674–680 (2014).
 118. Fragoso, Y. D. *et al.* The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **115**, 154–159 (2013).
 119. Boskovic, R., Wide, R., Wolpin, J., Bauer, D. J. & Koren, G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* **65**, 807–811 (2005).

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

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 menos de uma vez semana.	3
Incontinência mais de 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.	(*)

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 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 consequente 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”.

