

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Esclerose Múltipla

Nº 455

JULHO/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto



é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

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

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



APRESENTAÇÃO

O PCDT da Esclerose Múltipla (EM) do Ministério da Saúde a ser atualizado refere-se ao publicado no Diário Oficial da União por meio da Portaria SAS/SCTIE/MS nº 10 de 02 de abril de 2018. A atualização deste PCDT ocorre devido à incorporação no SUS do medicamento glatirâmer 40mg, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e a não incorporação do alentuzumabe após falha terapêutica a duas ou mais terapias, ambos medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente.

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 74ª reunião do plenário, realizada nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 03/2019 foi realizada entre os dias 16/02/2019 a 07/03/2019. Foram recebidas 443 contribuições, sendo 432 (97,5%) por pessoa física e 11 por pessoa jurídica (2,5%). Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC. Cinquenta e oito (58) contribuições estão em duplicata e foram desconsideradas. As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas segundo região do país, faixa etária, cor ou etnia e sexo. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP_CONITEC_03_2019_PCDT-_Esclerose_mltipla.pdf).



Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foram realizadas por pessoas físicas (97,5%), brancas (68%), do sexo feminino (72%), residentes na região sudeste do país (63%) e com idade entre 25 e 39 anos (46%).

Das 443 contribuições, 217 ficou sabendo da consulta pública por meio de e-mails e 61 por meio de amigos, familiares ou profissionais de trabalho. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

TABELA [01] – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 03/2019.

Característica	Número absoluto
Pessoa física	432
Paciente	334
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	49
Profissional de saúde	30
Interessado no tema	11
Especialista no tema do protocolo	8
Pessoa jurídica	11
Empresa	2
Empresa fabricante da tecnologia	1
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	1
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedades médicas	1
Grupos/associação/organização de pacientes	6
Outras	0

TABELA [02] - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 03/2019.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	310 (72)
Masculino	122 (28)
Cor ou Etnia	
Amarelo	8 (2)
Branco	296 (68)
Indígena	0
Pardo	104 (24)
Preto	24 (6)



Faixa etária	
0 a 17 anos	3 (1)
18 a 24 anos	38 (9)
25 a 39 anos	199 (46)
40 a 59 anos	161 (37)
60 anos ou mais	31 (7)

Regiões brasileiras	
Norte	9 (2)
Nordeste	45 (10)
Sul	78 (18)
Sudeste	278 (63)
Centro-oeste	33 (7)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das contribuições recebidas, a avaliação geral do PCDT de Esclerose Múltipla foi considerada muito boa em 247 registros, boa em 115, regular em 55, ruim em 16 e muito ruim em 10. A tabela abaixo apresenta uma análise geral das contribuições recebidas.

	Contribuição	Resposta
1	Foram encaminhadas contribuições relacionadas ao acesso, a saber: <i>“Protocolos de atendimento precisam estar dispostos em todas as redes de saúde, publica ou particular para que o empurra empurra do diagnostico correto não faça o paciente ficar sem tratamento até o próximo surto que poderá ser mais grave e debilitante”</i> e <i>“Deveriam haver mais centros de atendimento público para tratamento aos pacientes de doenças raras. Hoje se um paciente como eu, com EM, tem um surto, ele vai ter que procurar a rede particular, pois na rede pública fica muito difícil ser atendido da forma correta”</i> .	O acesso ao diagnóstico e tratamento dos pacientes com Esclerose Múltipla no SUS seguem as recomendações estabelecidas no item 9. Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor, que organiza o acesso a todos os usuários do SUS.
2	Em relação a atualização do PCDT, ressalta-se: <i>“Nós da Associação Mineira de Apoio aos Portadores de Esclerose Múltipla, apoiamos uma nova atualização do PCDT, no mínimo uma vez a cada ano, considerando a aprovação de novas drogas pela Anvisa. Visando uma melhor qualidade de vida para os pacientes, é imprescindível que um número grande de medicamentos esteja disponível no protocolo para facilitar a condução da singularidade de cada caso clínico apresentado pelos indivíduos.”</i> e <i>“... A PORTARIA CONJUNTA No 10, de 02 de abril de 2018 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EM (PCDT) que corresponde às medicações citadas acima. Apesar de facilitar o acesso ao tratamento e disponibilizar parte das medicações aprovadas pela ANVISA para tratamento de EM no SUS, o PCDT aprovado em 2018</i>	A atualização dos PCDT segue os critérios estabelecidos no Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Ainda, ressalta-se que, na atualização de PCDT há a participação de diversos especialistas da área de conhecimento, que efetuam análises com base em evidências científicas e, somente após o consenso em relação às orientações que devam constar no PCDT, o documento é avaliado pelo Plenário da CONITEC, sendo então submetido à aprovação do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS. Contudo, esta atualização fez-se necessária após a incorporação, no SUS, do medicamento



	<i>destoa de recomendações internacionais para tratamento de EM nos principais pontos...".</i>	Acetato de Glatirâmer 40mg, usado no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente (Portaria nº 90, de 27 de dezembro de 2018). Informa-se ainda que em 2019 teve início uma atualização completa do PCDT de Esclerose Múltipla.
3	Os critérios de inclusão e exclusão do PCDT, item 4, são questionados, a saber: <i>"Devendo considerar a forma "primariamente progressiva" da E. M. Devendo ser considerado para o tratamento as condições de saúde do paciente, embasada no relatório médico. - item 05 - Critérios de Exclusão - Excluir a condição de paciente que apresentar - EM-PP ou EM-PP com surto..."</i> e <i>"Que no item 4 - critérios de inclusão, fosse considerado a forma primariamente progressiva da EM. Que no item 5 - critérios de exclusão, fosse excluído o ME-PP ou EM-PP com surto. Que no item 8 - tratamento e conseqüente 8.1. Estratégia Terapêutica, para trazer uma estratégia por atividade da doença e não por linhas de tratamento."</i>	Os itens 4. critérios de inclusão e 5. critérios de exclusão não foram revisados nesta atual versão. No entanto, serão revisados na atualização completa do PCDT, que teve processo iniciado em 2019.
4	Quanto ao diagnóstico do PCDT, foram recebidas contribuições, conforme a seguir: <i>"...Eu coordeno um grande centro de tratamento e recebo pacientes que desde o início, ainda na fase de diagnóstico, já apresentam critérios de doença muito grave e muito ativa, exigindo um tratamento muito intensivo desde o início!..."</i> e <i>"...O CRITÉRIO PARA DIAGNÓSTICO DE EM É ULTRAPASSADO E JÁ TEMOS UMA REVISÃO DO ANO DE 2017. O CRITÉRIO UTILIZADO NESSA PROPOSTA DE PCDT É EQUIVALENTE AO CRITÉRIO DE 2005, SENDO MUITO MENOS SENSÍVEL PARA O DIAGNÓSTICO E IMPEDINDO PESSOAS DE RECEBEREM O TRATAMENTO PRECOCEMENTE..."</i> .	O item 3. diagnósticos, deste PCDT, não foi revisado nesta atualização e será alvo na atualização completa do PCDT, que teve processo iniciado em 2019.
5	Foram encaminhadas contribuições relacionadas a disponibilização dos medicamentos após incorporação do PCDT, como: <i>"A urgencia da disponibilizaçã dos medicamentos nas farmacias de alto custo, para que os pacientes possam fazer uso das medicações o mais rapido possivel."</i> e <i>"Que nao faltasse medicamentos na farmácias da saude"</i> .	A disponibilização de medicamentos segue a Política Nacional de Assistência Farmacêutica e Renome.
6	Uma contribuição relacionada ao item 6. Casos especiais, do PCDT, foi encaminhada, a saber: <i>"...solicitar atualização do item 6 CASOS ESPECIAIS, subitem GESTANTES do presente documento sob consulta pública número 3 publicada no DOU de 15/02/2019, considerando as novas evidências quanto à segurança do uso de acetato de glatirâmer nesta população..."</i> .	O item 6. Casos especiais, deste PCDT, não foi revisado nesta atualização e será alvo na atualização completa do PCDT, que teve processo iniciado em 2019.
7	Algumas contribuições sugeriam a inclusão de novos medicamentos e/ou diferentes apresentações, por exemplo: <i>"Consensos devem levar em consideração os avanços atuais do conhecimento, incluindo a complexidade e heterogeneidade da doença. Desta forma o alentuzumabe é uma opção eficaz e segura, além de custo-efetiva sob a perspectiva do sistema público de</i>	A Portaria nº 87, de 24 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação do alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias no âmbito do SUS. Ainda, conforme publicado nas Portarias nº



	<p><i>saúde para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. Assim, se torna importante sua inclusão no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esclerose múltipla, garantindo sua disponibilidade para os pacientes do SUS”; “incluir o medicamento Ocrelizumabe” e “A manutenção dos medicamentos que já estão disponíveis e a inclusão do Ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e melhor atenção aos medicações para EM primária progressiva .” .</i></p>	<p>21, de 18 de abril de 2019 e nº 22, de 18 de abril de 2019, recomendou-se a não incorporação do ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) e no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR), no âmbito do SUS, respectivamente.</p> <p>A inclusão e exclusão de fármacos depende de Parecer Técnico Científico, para fundamentar o procedimento com base em evidências. A análise de incorporação realizada na CONITEC e seus relatórios, podem ser consultadas no site da CONITEC (http://conitec.gov.br/).</p>
8	<p>O item 8.1 Estratégia terapêutica recebeu o maior número de críticas, dentre elas, destacam-se: <i>“...O atual PCDT que racionaliza o tratamento baseado em linhas (1ª, 2ª e 3ª linhas), tira do neurologista a liberdade e a possibilidade de escolha do melhor tratamento para aquele paciente que se encontra a sua frente... O atual modelo baseado em linhas de tratamento acaba prejudicando os pacientes com doenças mais ativas, que necessitam de terapias mais eficazes...”; “alteraria o item 8.1 do PCDT que trata de estratégia terapêutica, para trazer um protocolo livre, cuja estratégia seja definida a partir da atividade da doença e não em linhas terapêuticas. O PCDT conforme apresentado não permite que a escolha do tratamento esteja centralizada no paciente, seu histórico e atividade da doença ; “Seria muito importante que os médicos e pacientes pudessem escolher o melhor tratamento baseado na atividade da doença e no estilo de vida do paciente e não apenas pelas linhas...” e “Fingolimode e Dimetil Fumarato como medicamento de primeira linha, assim como já é feito na União Europeia, Reino Unido e EUA”.</i></p> <p>Ainda, foi proposto que <i>“o adiantamento de fumarato de dimetila para primeira linha de tratamento e natalizumabe para utilização após primeira falha terapêutica, sem necessidade de utilização prévia de fingolimode”.</i></p>	<p>O item 8.1. Estratégia terapêutica, deste PCDT, não foi revisado nesta atualização e será objeto de revisão na atualização completa do PCDT, que teve processo iniciado em 2019.</p>

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na reunião do plenário realizada nos dias 8 e 9 de maio de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 444/2019.





DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 7, DE 3 DE JULHO DE 2019

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes da
Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

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

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação No 444/2019 e o Relatório de Recomendação no 455 - Maio de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Múltipla.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da esclerose múltipla, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da esclerose múltipla.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria Conjunta no 10/SAS/SCTIE/MS, de 2 de abril de 2018, publicada no Diário Oficial da União DOU nº 67, de 9 de abril de 2018, seção 1, página 100.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO
Secretário de Atenção Especializada à Saúde
DENIZAR VIANNA
Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais⁶. O tratamento inicial deve ser feito com uma das opções entre o glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b) ou com teriflunomida.

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose múltipla, atualizando-o no que tange à incorporação do acetato de glatirâmer 40mg para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1.

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

- G35 Esclerose Múltipla



3. DIAGNÓSTICO

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

Tabela 1- Critérios de McDonald revisados e adaptados.

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

Fonte: Polman et. al. (2005)⁵.

Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM; uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo; lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff.

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



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

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

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem:

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

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

- diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;
- lesões desmielinizantes à RM;
- diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas;
- pacientes que apresentam a forma Remitente-Recorrente (EM-RR);
- falha terapêutica à betainterferona ou ao glatirâmer ou à teriflunomida;
- ausência de contraindicação ao uso do fingolimode (ou seja, uso concomitante de beta-bloqueadores ou antiarrítmicos, ECG com intervalo QTc acima de 470 ms em mulheres ou QTc acima de 450 ms em homens, pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave não tratada); e
- disponibilização de centro especializado, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes que utilizarem o medicamento, conforme especificamente estabelecido para o fingolimode nos itens 7.CENTRO DE REFERÊNCIA e 9.MONITORIZAÇÃO.
- Para receber o natalizumabe, os pacientes, além dos critérios citados,
- devem ter apresentado falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode;
- devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa;
- devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax; e



- devem apresentar ao hemograma neutrófilos⁷ acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

EM-PP ou EM-PP com surto;

incapacidade de adesão ao tratamento e de monitorização dos efeitos adversos; ou

intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos.

Adicionalmente, serão excluídos:

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

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

6. CASOS ESPECIAIS

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM:

Esta condição se refere a pacientes com o primeiro surto sugestivo de EM, sem fechar todos os critérios diagnósticos atuais da doença, mas que possuem ao menos 2 lesões típicas de EM à RM cerebral. Estas lesões são desmielinizantes, com pelo menos 1 ovalada, periventricular ou infratentorial, medindo ao menos 3 mm de diâmetro. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o sistema nervoso central (SNC), doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O preenchimento dos critérios deve ser feito de acordo com o previsto pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados, em que há necessidade de demonstrar disseminação no espaço e no tempo. Entende-se por disseminação no espaço RM preenchendo os Critérios de Barkhoff ou RM com pelo menos duas lesões sugestivas de EM e líquido cefalorraquidiano (LCR) positivo (presença de bandas oligoclonais pelo método qualitativo ou aumento do índice de IgG pelo método quantitativo). Entende-se por disseminação no tempo a presença de um segundo surto (pelo menos 30 dias após o surto inicial) ou RM com nova lesão em T2 (pelo menos 30 dias após a RM anterior) ou nova impregnação pelo gadolínio em lesão situada em topografia diferente da do surto anterior (após pelo menos 3 meses da RM anterior). Quatro estudos⁸⁻¹¹ sugerem redução da taxa de conversão para EM nos pacientes tratados com glatirâmer ou betainterferona em relação ao placebo que receberam medicamento imediatamente após o surto inicial. Tal redução da taxa de conversão para EM variou de 37%-44% na análise



dos estudos após 2 anos de seguimento. Contudo, meta-análise publicada pela Cochrane¹² mostrou haver necessidade de mais estudos para recomendar tal indicação.

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

Crianças e adolescentes

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nestes casos, recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para afastar leucodistrofias. Confirmada a doença, pode-se tratar com betainterferonas (qualquer representante) ou glatirâmer. Inexistem ensaios clínicos para esta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento em crianças e adolescentes séries de casos¹³⁻¹⁵ em que se demonstra bom perfil de segurança. Quanto à escolha do medicamento, qualquer uma das opções - betainterferonas ou glatirâmer - pode ser utilizada. A teriflunomida, o fumarato de dimetila, o fingolimode e o natalizumabe não estão aprovados para uso em menores de 18 anos, não havendo ensaios clínicos com crianças e adolescentes^{8,16}, razões pelas quais não são preconizados neste Protocolo para essa faixa etária.

Gestantes

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

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

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

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



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

8. TRATAMENTO

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

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

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

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

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

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

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



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

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

A teriflunomida foi incorporada como opção na primeira linha de tratamento, como o são também a betainterferona e o glatirâmer. Trata-se de um agente imunomodulador e anti-inflamatório que atua no bloqueio da proliferação de linfócitos ativados, diminuindo a inflamação e dano à mielina no sistema nervoso central⁴². Os benefícios com uso deste medicamento são, por exemplo, via de administração oral, maior adesão ao tratamento, facilidade de administração, tolerabilidade, maior eficácia, possibilidade de washout e facilidade de armazenamento⁴³.

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

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

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

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

O fingolimode foi avaliado em dois ensaios clínicos randomizados, um comparado com placebo⁵⁴ e outro a betainterferona 1a⁵⁵. Os dois estudos incluíram pacientes com EM-RR que haviam apresentado pelo menos dois surtos durante os dois anos antes da randomização ou pelo menos um surto no ano anterior à randomização, e que tinham obtido um escore na EDSS entre 0 e 5,5. A taxa de surtos foi significativamente menor para os grupos que utilizaram o fingolimode em relação à betainterferona (0,16 versus 0,33) e ao placebo (0,18 versus 0,40). A porcentagem de pacientes que não apresentaram surtos foi de 83% versus 69% quando comparado à betainterferona e de 70% versus 46% quando comparado ao placebo, sendo a diferença estatisticamente significativa em ambos os estudos. Nos dois estudos foram comparadas duas doses de fingolimode (0,5 mg e 1,25 mg), sendo que a dose menor mostrou-se igualmente eficaz e mais segura.

Outros estudos que também avaliaram o fingolimode apontaram também redução da incidência de novos surtos⁵¹⁻⁵³, da taxa anual destes⁵¹⁻⁵³, da progressão da incapacidade⁵¹⁻⁵³, além de se mostrar seguro, com maior incidência apenas de cefaleia e fadiga⁵⁶.



O início do tratamento com fingolimode está associado à ocorrência de atrasos na condução atrioventricular, geralmente bloqueios atrioventriculares de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Bloqueios atrioventriculares de segundo grau, geralmente Mobitz tipo I (Wenckebach), foram observados em menos de 0,2% dos pacientes. Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível, caracterizados por início repentino de cefaleia grave, náusea, vômitos, alteração do estado mental, distúrbios visuais e convulsões, foram relatados na dose de 0,5 mg em estudos clínicos e na pós-comercialização. O fingolimode leva à redução da contagem de linfócitos periféricos, que é dependente da dose, para 20%–30% dos valores basais, devido ao sequestro reversível de linfócitos em tecidos linfoides. As reações adversas mais frequentes (incidência igual ou acima de 10%) na dose de 0,5 mg foram cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas^{54,55}.

O natalizumabe, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade^{38–43} é o medicamento indicado para casos de falha terapêutica ao fingolimode, tendo seu benefício definido em ensaios clínicos e meta-análise⁵⁷.

Reações adversas graves, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) foi relatada com natalizumabe⁵⁸, principalmente quando usado em associação com betainterferona. Em função dos casos de LEMP, preconiza-se o uso do natalizumabe sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor, sendo esta uma condição indispensável para sua administração. Neste sentido, preconiza-se o uso de natalizumabe em caso de falha terapêutica ou história de alergia ao fingolimode.

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

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

Recorda-se que o alentuzumabe não foi incorporado pela SCTIE do Ministério da Saúde, seguindo recomendação da CONITEC, conforme publicado na Portaria SCTIE/MS n° 87, de 24 de dezembro de 2018^{59,60}.

8.1 ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

São os seguintes os passos terapêuticos da esclerose múltipla, que se encontram resumidos no Fluxograma (**Figura 1**):

PRIMEIRA LINHA (betainterferona, glatirâmer ou teriflunomida)



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

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

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

Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.

TERCEIRA LINHA (fingolimode)

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

QUARTA LINHA (natalizumabe)

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

8.2 FÁRMACOS

Glatirâmer⁶¹⁻⁶⁴: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg ou 40mg.

Betainterferonas (1a ou 1b)⁶⁵⁻⁶⁸: seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000 UI (30 mcg)), seringa preenchida de betainterferona 1a (12.000.000 UI (44 mcg)), frasco-ampola de betainterferona 1b (9.600.000 UI (300mcg)).

Teriflunomida⁴²: comprimidos de 14mg.

Azatioprina⁷: comprimidos de 50mg.

Metilprednisolona⁶¹: frasco-ampola de 500mg.

Fumarato de dimetila: comprimidos de 120 mg e 240 mg.

Fingolimode: cápsulas de 0,5 mg.

Natalizumabe⁶⁸⁻⁷³: frasco-ampola de 300mg.

8.3 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Glatirâmer: 20 mg uma vez ao dia ou 40mg três vezes por semana, ambos por via subcutânea.

Betainterferona 1a: 22 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.

Betainterferona 1a: 44 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.

Betainterferona 1a: 30 mcg, por via intramuscular, 1 vez por semana.



Betainterferona 1b: 300 mcg, por via subcutânea, de 48 em 48 horas

Teriflunomida: 14mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.

Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.

Metilprednisolona (apenas para tratamento do surto de EM): 1g/dia, por via intravenosa durante 3-5 dias.

Fumarato de dimetila: 120 mg, por via oral, duas vezes por dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para 240 mg, duas vezes ao dia⁴⁶.

Fingolimode: 0,5 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Natalizumabe: 300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês.

8.4 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

8.6 MONITORIZAÇÃO

Betainterferonas

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

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

O TSH deverá ser realizado antes do início do tratamento, devido à concomitância de EM e doença da tireoide em aproximadamente 8% dos casos. Alterações da disfunção tireoideana deverão ser monitorizados anualmente⁷⁴⁻⁷⁶.



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

Alterações de provas hepáticas

Para valores de TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT e fosfatase alcalina, deve-se seguir a classificação de gravidade em grau 1 (1-2,5 vezes acima do limite superior da normalidade), grau 2 (2,5-5 vezes acima do limite superior da normalidade), grau 3 (5-20 vezes acima do limite superior da normalidade) e grau 4 (mais de 20 vezes acima do limite superior da normalidade)^{70,71}.

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

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

Alterações de hemograma - reduzir a dose pela metade ou suspender, frente a qualquer uma das seguintes alterações⁷⁴:

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

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

Glatirâmer

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



progressiva até que seja atingida a dose usual. Devido ao risco de linfadenopatia, os pacientes devem ter os linfonodos cervicais, axilares e inguinais palpados periodicamente^{65,77}. Não são exigidos testes laboratoriais.

Teriflunomida

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

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

Azatioprina

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

Fumarato de dimetila

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

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

Fingolimode

Antes de iniciar o tratamento, deve ser solicitado contagem de leucócitos e após dois meses de finalizado o tratamento. Nos casos de pacientes com infecção ativa grave, o início do tratamento deve ser adiado até a sua resolução. Devido ao risco de LMP, em caso de sintomas clínicos ou resultados de imagem de ressonância magnética sugestivos da doença, o tratamento deve ser suspenso até que o diagnóstico tenha sido totalmente excluído. Durante o tratamento e até os dois meses subsequentes, as vacinações podem ser menos eficazes^{54,55,74}.

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



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

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

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

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

Se o ritmo cardíaco em seis horas após a aplicação da dose for abaixo de 45 batimentos por minuto ou for o menor valor pós-dose aplicada (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado); neste caso pode-se estender o período de observação por mais duas horas antes de encaminhar o paciente a algum centro médico.

Se o ECG de seis horas após a aplicação da primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior;

Se o ECG mostrar um intervalo QT igual ou acima de 500 milissegundos na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por toda a noite.

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

Natalizumabe



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

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus polioma), que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos, e que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. O vírus é amplamente difundido na população, de modo que o teste para o vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP. A positividade do teste isoladamente não deve ser critério para contraindicar o uso do natalizumabe, pois são os exames periódicos de imagem (ressonância magnética) que evidenciam precocemente a LEMP e contribuem para a redução dos possíveis danos a ela relacionados.

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

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

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

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

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)



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

11. REFERÊNCIAS

- 1 Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, *et al.* The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001; **104**: 208–13.
- 2 Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol* 2007; **10**: 479–82.
- 3 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 938–52.
- 4 Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MAP. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 5 Polman CH, Reingold SC, Edan G, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the ‘McDonald Criteria’. *Ann Neurol* 2005; **58**: 840–6.
- 6 Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; : CD006643.
- 7 Gold R, Jawad A, Miller DH, *et al.* Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007; **187**: 156–8.
- 8 Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Bula do medicamento Natalizumabe. [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/TYSABRI%20\(natalizumabe\)_Bula_Profissional.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/TYSABRI%20(natalizumabe)_Bula_Profissional.pdf).
- 9 Comi G, Filippi M, Barkhof F, *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet Lond Engl* 2001; **357**: 1576–82.
- 10 Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**: 898–904.
- 11 Kappos L, Freedman MS, Polman CH, *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet Lond Engl* 2007; **370**: 389–97.
- 12 Comi G, Martinelli V, Rodegher M, *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 Lond Engl* 2009; **374**: 1503–11.
- 13 Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; : CD005278.
- 14 Banwell B, Reder AT, Krupp L, *et al.* Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; **66**: 472–6.
- 15 Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; **67**: 511–3.
- 16 Novartis Biociências S.A. Bula medicamento Fingolimode. www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1823.pdf.
- 17 Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, *et al.* Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2009; **30**: 193–9.
- 18 Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; **339**: 285–91.
- 19 Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, *et al.* Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; **67**: 657–60.
- 20 Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2010 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK80515/> (accessed Jan 10, 2019).
- 21 De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 2012; **312**: 97–101.
- 22 Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, *et al.* Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011; **17**: 353–60.
- 23 Comi G, De Stefano N, Freedman MS, *et al.* Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 33–41.
- 24 Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, *et al.* Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk



- Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012; **69**: 183–90.
- 25 Nafissi S, Azimi A, Amini-Harandi A, Salami S, shahkarami MA, Heshmat R. Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta- 1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: a double blind randomized clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; **114**: 986–9.
- 26 Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012; **34**: 857-869.e9.
- 27 Singer B, Bandari D, Cascione M, *et al.* Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus subcutaneous interferon β -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol* 2012; **12**: 154.
- 28 Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; **73**: 705–13.
- 29 Benedetti M, Massacesi L, Tramacere I, Filippini G, La Mantia L, Solari A. Non- inferiority of azathioprine versus interferon beta for relapsing remitting multiple sclerosis: A multicenter randomized trial. *Neuro Epidemiology* 2012; **39**: 218–9.
- 30 Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; : CD003982.
- 31 Edan G, Comi G, Le Page E, *et al.* Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 1344–50.
- 32 Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute myelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology* 2008; **71**: 457–8.
- 33 Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; : CD006264.
- 34 Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, *et al.* Randomized study of interferon beta-1a, low- dose zathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2009; **15**: 965–76.
- 35 Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; : CD006921.
- 36 Allen FL, Osei-assibey G, Arnold R, Deniz B. PND3 Indirect Treatment Comparison (ITC) Analysis of Therapies That are Often Considered for Treatment-Experienced Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Value Health* 2012; **15**: A141.
- 37 Campbell J, McQueen R, Corboy J, Vollmer T, Nair K. New versus old: Long-term comparative effectiveness research projections for disease modifying therapies in relapse-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2012; **1**: 78.
- 38 Sorensen PS, Lycke J, Erälinna J-P, *et al.* Simvastatin as add-on therapy to interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 691–701.
- 39 Kamm CP, El-Koussy M, Humpert S, *et al.* Atorvastatin added to interferon β for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol* 2012; **259**: 2401–13.
- 40 Bhardwaj S, Coleman CI, Sobieraj DM. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2012; **69**: 1494–9.
- 41 Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström B-M, *et al.* A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 565–71.
- 42 Genzyme - A Sanofi Company. Bula do medicamento Aubagio. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26727932016&pIdAnexo=4146747.
- 43 Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de incorporação - Teriflunomida para primeira linha de tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Relatorio_Teriflunomida_EMRR_final.pdf.
- 44 Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; **7**: 198–207.
- 45 Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; **8**: 20–30.
- 46 Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Bula do medicamento Fumarato de dimetila. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12393452016&pIdAnexo=3094437.
- 47 Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
- 48 Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease- modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; **9**: 23–30.
- 49 Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* 2016; **5**: 45–57.
- 50 Chun J, Hartung H-P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**: 91–101.

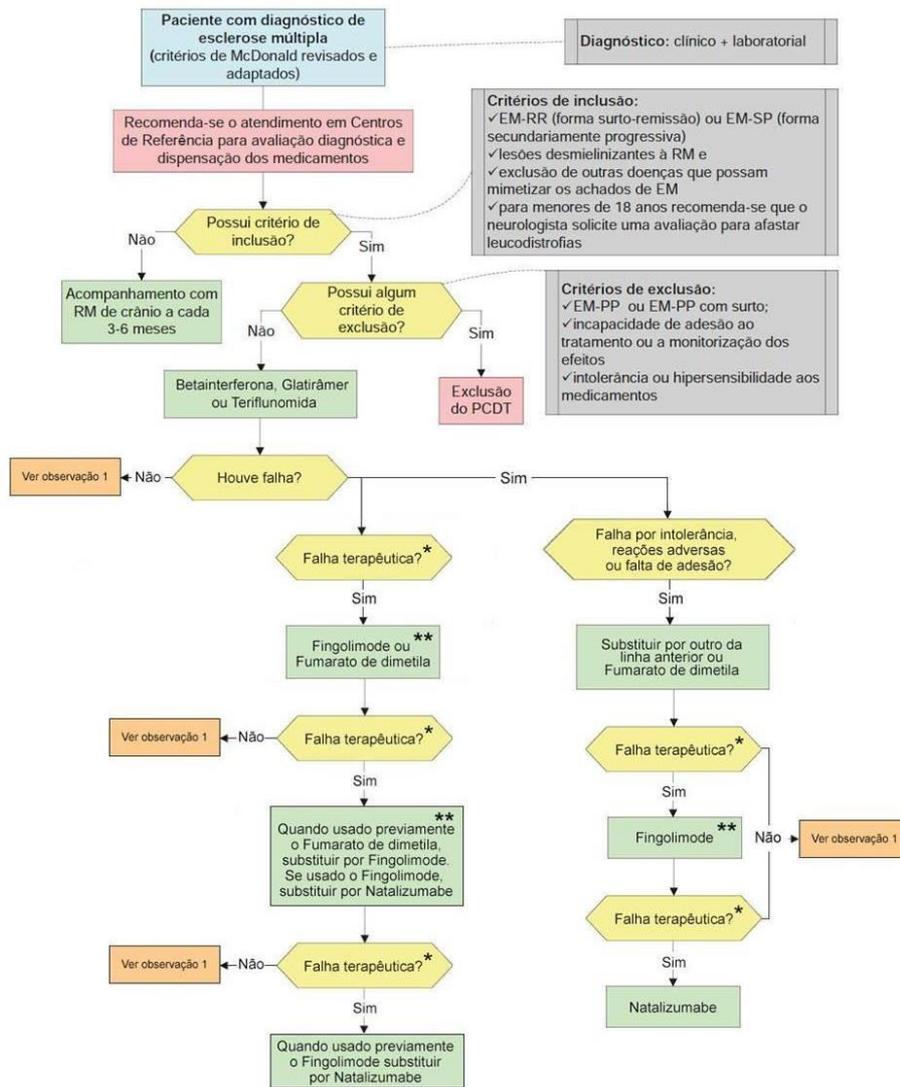


- 51 Braune S, Lang M, Bergmann A, NeuroTransData Study Group. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; **263**: 327–33.
- 52 He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 405–13.
- 53 Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One* 2014; **9**: e88472.
- 54 Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 387–401.
- 55 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 402–15.
- 56 Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; **3**: 607–19.
- 57 Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; **251**: 407–13.
- 58 Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol* 2012; **259**: 898–905.
- 59 Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação - Alemtuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alemtuzumabe_EMRR.pdf.
- 60 Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria N° 87, de 24 de dezembro de 2018. .
- 61 Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized Relapse Rate of First-Line Treatments for Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis, Including Indirect Comparisons Versus Fingolimod. *Curr Med Res Opin* 2012; **28**: 767–80.
- 62 Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. *Value in Health* 2011; **14**: A317:A8.
- 63 Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; **317**: 408–14.
- 64 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; **50**: 701–8.
- 65 Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; **49**: 290–7.
- 66 Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2003; **9**: 349–55.
- 67 Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; **43**: 655–61.
- 68 Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; **39**: 285–94.
- 69 Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung H-P. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; **4**: 403–12.
- 70 Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; **73**: 327–40.
- 71 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 899–910.
- 72 Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; **72**: 806–12.
- 73 Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 911–23.
- 74 Novartis Biociências S.A. Bula do medicamento cloridrato de fingolimode. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8140162015&pIdAnexo=2846453.
- 75 Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999; **53**: 679–86.
- 76 Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; **66**: 8–10.
- 77 Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação acetato de glatirâmer



40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente.
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glatiramer_EMRR.pdf

Figura 1 - Fluxograma de tratamento da esclerose múltipla



Observação 1: Manter tratamento e monitorar.

***Falha terapêutica:**

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

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

Situações Especiais:

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

Critérios de exclusão para fingolimode:

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

Critérios de exclusão para natalizumabe:

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

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE



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

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

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

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

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

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso da betainterferona, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos;

- é pouco provável que o glatirâmer apresente risco para o bebê; os benefícios potenciais provavelmente sejam maiores que os riscos;

- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;

- efeitos adversos das betainterferonas: reações no local de aplicação, sintomas de tipo gripal, distúrbios menstruais, depressão (inclusive com ideação suicida), ansiedade, cansaço, perda de peso, tonturas, insônia, sonolência, palpitações, dor no peito, aumento da pressão arterial, problemas no coração, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, falta de ar, inflamação na garganta, convulsões, dor de cabeça e alterações das enzimas do fígado;

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

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

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

- efeitos adversos do fingolimode: dor de cabeça, dor nas costas, diarreia, tosse, tontura, fraqueza,



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

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

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

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

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- azatioprina
- betainterferona 1a
- betainterferona 1b
- glatirâmer
- teriflunomida
- fumarato de dimetila
- fingolimode
- natalizumabe

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

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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

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

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

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

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "MultipleSclerosis" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta- Analysis, RandomizedControlledTrial", a busca resultou em 168 artigos sendo 24 meta-análises e 144 ensaios clínicos randomizados. Entre as meta-análises, 5 foram excluídas por não avaliarem desfechos clínicos considerados clinicamente relevantes, 10 por não avaliarem terapia farmacológica, 1 por não avaliar eficácia terapêutica de intervenções, 1 por ser revisão narrativa e 1 por ser em idioma chinês e outro em alemão. Considerando que a meta-análise mais abrangente incluiu os estudos publicados até janeiro de 2011, a avaliação dos ensaios clínicos foi limitada aos 108 artigos publicados após esta data: 10 foram excluídos por serem protocolos de ensaios clínicos, subanálises post-hoc de ensaios clínicos ou ainda extensão de ensaios clínicos, 41 por não avaliarem terapia farmacológica da esclerose múltipla, 7 por não avaliarem desfechos clínicos clinicamente relevantes, 17 por não serem estudos de fase III, 12 por avaliarem medicamentos não registrados no Brasil para o tratamento da esclerose múltipla e 3 por idioma russo.

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



A versão anterior deste Protocolo considerou os relatórios de recomendação nº 257 – Março de 2017, nº 259 – Abril de 2017 e nº 286 – Agosto de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que versam, respectivamente, sobre o uso do fingolimode, da teriflunomida e do fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla, bem como fontes avulsas consideradas pelos autores. Com isso, cinco referências foram adicionadas à versão do Protocolo de 2015.

A presente versão considerou o Relatório de Recomendação nº 418 – Dezembro de 2018 da CONITEC, que recomendou o acetato de glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. Com isso, está referência foi adicionada à esta versão do Protocolo, de 2019.



APÊNDICE 2

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

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



Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4

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

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	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, Finkelsztein A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre. Artmed, 2008. Capítulo "Escala em Neurologia".