

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ESCLEROSE MÚLTIPLA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 08, de 12 de SETEMBRO DE 2024

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM é complexo, pois não há um marcador ou teste diagnóstico específico. Devem ser utilizados os Critérios de McDonald revisados em 2017 (descritos no Quadro I). Exames adicionais não são necessários quando o paciente apresenta dois ou mais surtos; no entanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem (ressonância magnética – RM) e com a detecção de bandas oligoclonais de imunoglobulina G (IgG) no líquido, como alternativa para demonstrar a disseminação da doença no tempo.

Surto: todo evento relatado pelo paciente ou objetivamente observado, típico de um processo inflamatório desmielinizante agudo, com duração mínima de 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado no mesmo período da manifestação clínica. Alguns eventos históricos, mesmo sem achado neurológico documentado, podem ser considerados como evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio, desde que sejam típicos de EM. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou atuais) devem consistir em múltiplos episódios ocorridos ao longo de um período superior a 24 horas.

Disseminação no espaço: pode ser demonstrada na RM por uma ou mais lesões hiperintensas em T2, sintomáticas ou assintomáticas, características de EM, em pelo menos duas das seguintes quatro áreas do SNC: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal.

Disseminação no tempo: pode ser evidenciada pela presença simultânea de lesões captantes e não captantes de gadolínio em qualquer exame de RM, ou pelo aparecimento de uma nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio em comparação com um exame de RM anterior, independentemente do momento em que este foi realizado.

Quadro I - Critérios de McDonald

Número de surtos ^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: - Novo surto em localização diferente no SNC OU - Ressonância Magnética^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: - Novo surto OU - Ressonância Magnética^(e) OU - Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: - Novo surto em localização diferente no SNC OU - Ressonância Magnética^(d) E - Disseminação no tempo demonstrada por: - Novo surto OU - Ressonância Magnética^(e) OU - Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

(a) Definição de surto constantes na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(b) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela;

(c) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem;

(d) RM para disseminação no espaço conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(e) RM para disseminação no tempo conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

Após o estabelecimento do diagnóstico utilizar a **Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS - Expanded Disability Status Scale)** para o estadiamento da doença e monitoramento do paciente.

INTRODUÇÃO

A **esclerose múltipla (EM)** é uma doença imuno-mediada, inflamatória, desmielinizante e neuro-degenerativa, que envolve a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Acomete usualmente adultos jovens (20 aos 50 anos de idade) com pico aos 30 anos. Mais frequente em mulheres e menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena. A EM afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas no mundo, com maior prevalência em regiões de altas latitudes, como Europa e América do Norte, e menor na África e no Pacífico Ocidental. No Brasil, a prevalência média é de 8,69 por 100 mil habitantes, variando entre 1,36 no Nordeste e 27,2 no Sul.

A doença apresenta diferentes formas clínicas, manifestando-se geralmente por surtos que podem entrar em remissão espontaneamente ou com corticosteroides.

Os **sintomas** podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos.

Principais sintomas: Neurite óptica, diplopia, parésia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação

CID 10

G35 Esclerose Múltipla

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da sobrevivência global (considerando morte e surtos).
- Aumento da sobrevivência livre de surtos;
- Ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS.
- Ausência de eventos adversos graves, principalmente infecciosos (por exemplo, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva - LEMP).
- Melhora sintomática.
- Diminuição da frequência e gravidade das recorrências.
- Redução do número de internações hospitalares.

DIAGNÓSTICO (continuação)

CLASSIFICAÇÃO EM (padrões clínicos):

Síndrome Clinicamente Isolada (Clinically Isolated Syndrome - CIS): primeira manifestação clínica com características de desmielinização inflamatória sugestiva de EM, mas que não preenche os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem ou líquido.

Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR): episódios de piora aguda da função neurológica (novos sintomas ou agravamento dos existentes), seguidos de recuperação total ou parcial, sem progressão aparente da doença entre os episódios.

Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP): fase que ocorre após um curso inicial remitente-recorrente, na qual a doença passa a apresentar progressão contínua, com ou sem surtos superpostos.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): progressão contínua da incapacidade neurológica desde o início dos sintomas, sem episódios definidos de recaída.

Esses fenótipos podem ser estratificados conforme o prognóstico e a atividade da doença.

Atividade da doença: definida pela ocorrência de surtos clínicos ou pela detecção, em exames de RM, de lesões captantes de gadolínio ou novas lesões hiperintensas em T2. A atividade reflete a presença de um processo inflamatório ou neurodegenerativo ativo, influenciando tanto o prognóstico quanto a escolha terapêutica. As formas EMRR, EMSP e EMPP podem ser classificadas em **alta, moderada ou baixa atividade**.

Falha terapêutica caracteriza-se pela ocorrência de um ou mais dos seguintes critérios:

- Incidência de pelo menos um surto e presença de, no mínimo, quatro novas lesões em T2 na RM em um período de 12 meses, apesar do tratamento adequado.
- Intolerância ao medicamento.
- Reações adversas não controláveis.
- Falta de adesão ao tratamento.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

São critérios de inclusão para o uso de fingolimode:

- EMRR classificada como de baixa ou moderada atividade; E
- Ocorrência prévia de falha a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento.

Serão classificadas com EMRR altamente ativa as pessoas que apresentarem um dos seguintes critérios:

- Incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; **OU**
- Atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiper-intensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Adicionalmente, são critérios de inclusão para o uso de natalizumabe:

EMRR classificada como de alta atividade; **OU**

EMRR classificada como de baixa ou moderada atividade **E** falha ou contraindicação ao uso de fingolimode.

Adicionalmente, são critérios de inclusão para o uso de cladribina oral:

EMRR classificada como de alta atividade; **E**

Ocorrência de falha ou contraindicação ao uso de natalizumabe.

Adicionalmente, são critérios de inclusão para o uso de alemtuzumabe:

EMRR classificada como de alta atividade; **E**

Ocorrência de falha ou contraindicação ao uso de cladribina oral.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com algum dos critérios a seguir:

- Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo;
- Diagnóstico de EM na forma primariamente progressiva (EMPP);
- Elevação basal das enzimas hepáticas e bilirrubina total acima do limite superior da normalidade (LSN): ALT/TGP e AST/ acima de 20 vezes o LSN, Gama GT acima de 10 vezes o LSN e icterícia ou bilirrubina total acima de 10 vezes o LSN;
- Contagem de linfócitos no sangue periférico abaixo de 1.000/mm³. Especificamente, para **cladribina**, não deve estar fora dos limites de normalidade, conforme valores de referência, antes do início do tratamento no ano 1; e antes do início do ano 2 de tratamento, a contagem de linfócitos no sangue periférico não deve estar abaixo de 800/mm³.

TRATAMENTO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso busca melhorar a capacidade funcional, reduzir comorbidades e atenuar sintomas.

Glicocorticoides: utilizados para tratar surtos, reduzindo a intensidade e duração dos episódios agudos.

Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD): atuam na redução da resposta inflamatória e migração de células imunogênicas para o SNC.

Medicamentos sintomáticos: visam controlar os sintomas relacionados à EM.

MEDICAMENTOS

Acetato de glatirâmer: solução injetável de 20 mg e 40 mg;

Alemtuzumabe: solução injetável de 10 mg/mL em frasco-ampola 1,2 mL;

Azatioprina: comprimido de 50 mg;

Betainterferona 1A: solução injetável de 22 mcg (6.000.000 UI), 30 mcg (6.000.000 UI) e de 44 mcg (12.000.000 UI);

Betainterferona 1B: solução injetável de 300 mcg (9.600.000 UI);

Cladribina oral: comprimidos de 10 mg;

Fingolimode: cápsula de 0,5 mg;

Fumarato de dimetila: cápsula de 120 mg e 240 mg;

Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg;

Natalizumabe: solução injetável de 20 mg/mL; e

Teriflunomida: comprimido de 14 mg.

TRATAMENTO (continuação)

TRATAMENTO DOS SURTOS

Surtos são definidos como novos sintomas ou piora dos existentes por mais de 24 horas, sem febre ou infecção, após pelo menos um mês de estabilidade. O tratamento baseia-se no uso de corticosteroides em altas doses para reduzir a inflamação e acelerar a recuperação:

Metilprednisolona intravenosa: 1 g/dia por 3-5 dias, ajustado conforme cada paciente.

Efeitos adversos: incluem hipertensão, distúrbios gastrointestinais, insônia, labilidade emocional, hiperglicemia e maior risco de infecções.

Plasmaférese pode ser utilizada como terapia adjuvante para formas recorrentes da EM e outras doenças desmielinizantes, quando os corticosteroides em altas doses não forem eficazes.

MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA (MMCD)

Este Protocolo não recomenda a associação de MMCD, que devem ser usados em monoterapia.

Linhas de Tratamento da EMRR com MMCD

• Tratamento da EM de Baixa ou Moderada Atividade

- 1ª linha: Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou azatioprina.

Em caso de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha.

A azatioprina (VO) é uma opção menos eficaz e deve ser utilizada apenas quando há pouca adesão às formas parenterais.

- 2ª linha: Fingolimode (em caso de falha terapêutica, reações adversas ou resposta subótima à 1ª linha).
- 3ª linha: Natalizumabe (se houver falha ou contraindicação ao uso de fingolimode).

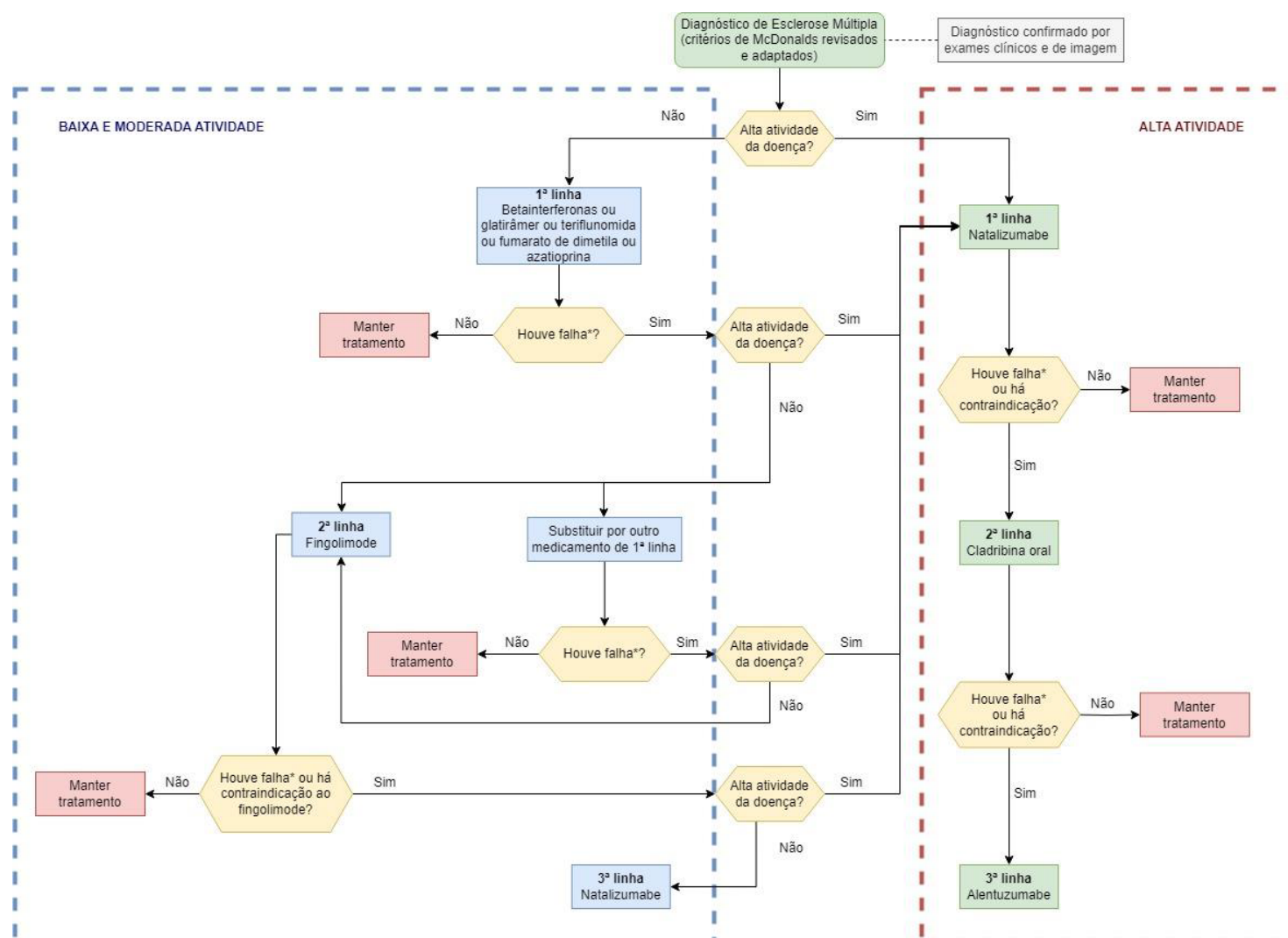
• Tratamento da EM de Alta Atividade

- 1ª linha: Natalizumabe, indicado como primeira opção para EMRR de alta atividade, mediante comprovação por relatório médico e exame de neuroimagem, independentemente do histórico de tratamento.
- 2ª linha: Cladribina oral (se houver falha ou contraindicação ao natalizumabe).
- 3ª linha: Alentuzumabe (se houver falha ou contraindicação à cladribina oral).

Após controle da fase de alta atividade, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade.

A Figura 1 ilustra o esquema de tratamento medicamentoso com MMCD.

FIGURA 1 - ALGORITMO DO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA COM MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA.



*FALHA poderá ser definida como:

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

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

- a. Para virgens de tratamento: incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior;

- b. Para pacientes falhados a outro(s) MMCD: atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Nota 1: Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de atividade baixa ou moderada.

Nota 2: Na ocorrência de surtos, deve-se proceder com os cuidados e tratamento preconizados neste Protocolo.

TRATAMENTO (continuação)

Quadro II - Esquemas de administração, doses e principais eventos adversos dos medicamentos

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 ou 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/ paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos.
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Beta-interferona	Via intramuscular	30 µg (6 MUI), 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea.
Beta-interferona	Via subcutânea	22 µg (6 MUI), 3x semana 44 µg (12 MUI), 3x semana	
Beta-interferona	Via subcutânea	0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	20 mg, 1x ao dia OU 40 mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia.
Teriflunomida	Via oral	14mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas.
Fumarato de dimetila	Via oral	120mg, 2x ao dia por 7 dias; e 240mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior).
Azatioprina	Via oral	1-3 mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática.
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náusea, diarreia, bradicardia.
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas.
SEGUNDA LINHA			
Cladribina	Oral	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos	Linfopenia, bolhas nos lábios (herpes oral), herpes zoster com manifestação na pele, erupção na pele, queda de cabelo e pelos, diminuição do número de neutrófilos
TERCEIRA LINHA			
Alentuzumabe	Via intravenosa	12 mg/dia Tratamento inicial: 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) Ciclos adicionais: 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização.

Nota 1: O tratamento inicial com alentuzumabe contempla 2 ciclos de uso do medicamento com o intervalo de 12 meses entre eles. Em alguns pacientes, no entanto, pode ser necessário retratamento com ciclos adicionais (terceiro ou quarto ciclo de tratamento), que devem ser administrados, pelo menos, 12 meses depois do ciclo anterior.

Nota 2: O tratamento com cladribina oral deve ser iniciado e supervisionado por médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla. Ver o **Item 7.6 Cronograma geral** no PCDT Esclerose Múltipla da PT 08, de 12 de setembro de 2024

Para os demais medicamentos consultar item **7 Tratamento** do PCDT Esclerose Múltipla da PT 08, de 12 de setembro de 2024

TRATAMENTO DOS SINTOMAS

A EM é uma doença do SNC que pode causar uma ampla variedade de sintomas em diferentes sistemas do organismo. Entre as principais manifestações estão déficits cognitivos e de memória, disfunção intestinal, tremores, ataxia, espasticidade, mobilidade reduzida e fadiga.

O tratamento sintomático da EM inclui intervenções não medicamentosas que visam reduzir a incapacidade e melhorar a qualidade de vida. Para isso, é fundamental o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, composta por fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e médicos de diferentes especialidades.

Observação: A qualidade da evidência disponível para muitas dessas intervenções é insuficiente, não sendo possível estabelecer condutas terapêuticas padronizadas para a maioria dos sintomas.

Manejo de Sintomas Específicos

Fadiga, espasticidade, disfunção intestinal, disfunção erétil e disfunção vesical: Devido à complexidade desses sintomas, à necessidade de diagnósticos diferenciais e à presença de comorbidades, recomenda-se encaminhamento para um serviço especializado e a individualização da abordagem terapêutica.

Dor crônica (presente em mais de 40% dos pacientes): Deve seguir as diretrizes do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica. Quando necessário, o paciente deve ser encaminhado para um serviço especializado no tratamento da dor.

Disfunção intestinal: Deve ser investigada em todos os pacientes com EM, já que ocorre em 50% a 80% dos casos.

Transtornos do humor: Depressão e ansiedade são comuns em pacientes com EM e podem ser agravadas pela dificuldade em lidar com a doença. O encaminhamento para acompanhamento especializado é recomendado.



CASOS ESPECIAIS

Síndrome Clinicamente Isolada de Alto Risco de Conversão para Esclerose Múltipla

Trata-se da primeira manifestação clínica sugestiva de desmielinização inflamatória no SNC, quando o paciente apresenta uma ou mais lesões típicas em T2, comprovadas por exame de RM e sem outra causa identificável. O risco de conversão para EM varia entre 48% e 81%.

É fundamental investigar diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o SNC, doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. Evidências sugerem que o uso de MMCD, especialmente os de primeira linha, pode retardar a conversão da CIS para EM.

Tratamento: deve ser iniciado somente após a confirmação do diagnóstico de EM. O acompanhamento deve ser realizado a cada 3-6 meses com RM de crânio ou análise do líquido para detecção de bandas oligoclonais.

Pacientes com Maior Risco de Desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

A LEMP é uma infecção oportunista do SNC causada pelo vírus *John Cunningham* (JCV) em pacientes imunocomprometidos, podendo ser fatal ou resultar em incapacidade grave. O teste positivo para JCV não indica, por si só, que o paciente desenvolverá LEMP, uma vez que o vírus é amplamente disseminado na população.

Fatores de risco para LEMP:

- Presença de anticorpos anti-JCV.
- Uso de natalizumabe ou fingolimode por mais de 2 anos.
- Terapia imunossupressora prévia.

O risco é ainda maior em pacientes que apresentam os três fatores acima, que possuem altos índices de anticorpos anti-JCV e que já utilizaram natalizumabe por mais de 2 anos, mesmo sem histórico de imunossupressão prévia. Pacientes com risco significativamente elevado de LEMP não estão automaticamente impedidos de usar natalizumabe, desde que os benefícios do tratamento superem os riscos. A decisão deve ser individualizada, considerando a opinião do paciente e da equipe médica. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e o uso de natalizumabe deve ser mantido apenas enquanto os benefícios superarem os riscos.

Caso o paciente desenvolva LEMP, o tratamento com natalizumabe deve ser permanentemente interrompido.

POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Crianças e Adolescentes

Recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para excluir leuco-distrofias. Após a confirmação do diagnóstico de EM, o tratamento pode ser feito com:

- Betainterferonas (qualquer representante da classe).
- Fingolimode, se o paciente tiver mais de 10 anos de idade.
- Glatirâmer.

Gestantes

Durante a gestação, a atividade da doença tende a diminuir, especialmente no primeiro trimestre, com redução da frequência de surtos. No entanto, há um aumento do risco de surtos no período pós-parto.

- Conduta em casos de evolução favorável da doença (EDSS estável e baixo, baixa taxa de surtos): Evitar o uso de imunomoduladores e imunossupressores, pois seu perfil de segurança na gestação é incerto.
- Fármacos contraindicados na gestação (categoria de risco X):
 - Teriflunomida
 - Cladribina oral
- Fármacos que devem ser evitados durante a gravidez:
 - Fumarato de dimetila
 - Fingolimode
- Planejamento gestacional:
 - Mulheres em uso de fingolimode devem aguardar pelo menos 2 meses após a suspensão do medicamento para engravidar.
 - Mulheres em uso de alentuzumabe devem aguardar pelo menos 4 meses após a suspensão do medicamento para engravidar.
 - Mulheres em uso de teriflunomida devem aguardar até que o nível sérico do fármaco esteja $\leq 0,02$ mcg/mL antes de engravidar.

- Pacientes do sexo masculino e feminino em uso de azatioprina devem adotar medidas contraceptivas.
- Uso de betainterferona na gestação: Betainterferona 1a (categoria de risco B) pode ser utilizada sob recomendação médica.
- Uso de cladribina:
 - Mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após a última dose.
 - Homens devem evitar engravidar suas parceiras por pelo menos 6 meses após a última dose.
 - A amamentação é contraindicada durante o tratamento e por 1 semana após a última dose.

Para os demais MMCD, recomenda-se evitar a amamentação durante o uso do tratamento medicamentoso.



MONITORAMENTO

Na maioria dos casos, o monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. O monitoramento dos eventos adversos dos medicamentos ou classe de medicamentos deve ser feito de acordo com o medicamento específico em uso. O Quadro III abaixo traz o resumo dos cuidados na monitorização de pacientes com EM em terapia medicamentosa.

Recomendação para rastreamento de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) previamente ao início do tratamento nas seguintes indicações: teriflunomida, cladribina oral, alentuzumabe, azatioprina, fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe. O acetato de glatirâmer, as betainterferonas e a metilprednisolona (nas doses preconizadas) são considerados seguros para a reativação da ILTB, não sendo necessário o rastreio.

Beta-Interferonas

- Os seguintes exames básicos devem ser solicitados: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina), bilirrubina total e TSH (hormônio tireotrófico).
- Alterações da função tireoidiana: possibilidade de distúrbios da tireoide, recomenda-se avaliação prévia e monitoramento.
- Alterações de hemograma: linfopenia, neutropenia e leucopenia. Contagens sanguíneas devem ser obtidas antes e durante o tratamento. Dose temporariamente reduzida se valores sanguíneos estiverem abaixo de limites. Recomendação de suspensão do medicamento em desvios extremos.

Acetato de Glatirâmer

- Possíveis reações adversas imediatas pós-injeção. Reações no local de injeção, como eritema e inflamação.
- Rodízio de locais de injeção para diminuir eventos adversos.
- Reações adversas comuns: infecção, ansiedade, dor torácica.
- A mudança de frequência na aplicação diária (glatirâmer 20 mg/mL) para três vezes por semana (glatirâmer 40 mg/mL) revelou uma diminuição em 60% na taxa de eventos adversos.

Fumarato de Dimetila

- Há relato de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em casos de linfopenia grave.
- Os exames laboratoriais básicos que devem ser solicitados são: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/, ALT/TGP/ e fosfatase alcalina) e bilirrubina total.

Teriflunomida

- O monitoramento envolve avaliação clínica e laboratorial, incluindo pressão sanguínea, história médica, exame físico, hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina.
- É essencial observar surtos, gravidade, pontuação na escala EDSS e eventos adversos a cada 3 meses.
- Exames devem ser feitos a cada 30, 60 e 180 dias, depois a cada 6 meses, com reavaliações semestrais.
- É recomendada triagem para tuberculose.
- A teriflunomida pode causar doença pulmonar intersticial aguda e piora, sintomas como tosse e dispneia exigem atenção.
- A pressão arterial, células brancas do sangue, plaquetas e enzimas hepáticas também devem ser monitoradas, com precauções semelhantes ao uso de beta-interferona.

Fingolimode

- O monitoramento clínico-laboratorial inclui observar surtos, gravidade, pontuação na escala EDSS, pressão arterial, eletroencefalograma, exames como hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina.
- Reavaliações a cada 3 meses, exames laboratoriais em 30, 60 e 180 dias, depois a cada 6 meses e 2 meses após o término do tratamento.
- Possíveis reações adversas graves incluem infecções, edema macular e bloqueios cardíacos transitórios.
- Restrições de uso incluem condições cardíacas, histórico de bloqueios cardíacos, hipertensão, entre outros.
- A primeira dose exige monitoramento rigoroso, assim como a reintrodução após interrupção, devido aos efeitos da substância no corpo por até dois meses após a última dose.

Natalizumabe

- O monitoramento do natalizumabe é clínico-laboratorial, incluindo a avaliação da taxa de surtos, pontuação na EDSS e eventos adversos. Exames como hemograma completo, enzimas hepáticas e bilirrubina total devem ser realizados antes e durante o tratamento. O hemograma é mensal, podendo ser repetido quinzenalmente em caso de alterações. Outros exames laboratoriais devem ser monitorados periodicamente. Reavaliações semestrais incluem relatório médico detalhado.
- Pacientes com risco de LEMP devem continuar o tratamento apenas se os benefícios superarem os riscos. Exames de imagem, especialmente RM com contraste, e análise do líquido cefalorraquidiano são fundamentais para a detecção precoce da doença. O uso após terapias imunológicas exige cautela devido ao risco aumentado de LEMP.
- O vírus JC pode causar neuropatia de células granulares, com sintomas semelhantes à LEMP. Reações adversas comuns incluem tontura, náusea, fadiga e depressão, enquanto as graves envolvem infecções, anafilaxia e lesão hepática.

Cladribina Oral

- A cladribina oral reduz a contagem de linfócitos de forma dose-dependente, exigindo monitoramento hematológico antes e após 2 e 6 meses de cada ano de tratamento. Se a contagem for inferior a 800 células/mm³ antes do segundo ano, o tratamento pode ser adiado por até 6 meses; se não houver recuperação, deve ser suspenso.
- Caso os linfócitos fiquem abaixo de 500 células/mm³, o paciente deve ser monitorado para infecções, especialmente Herpes zoster, iniciando tratamento anti-infeccioso se necessário. A interrupção do tratamento pode ser considerada até a infecção ser resolvida.
- Monitoramento adicional é necessário para pacientes em uso de outros medicamentos que afetam o perfil hematológico. Se houver sinais de disfunção hepática, como elevação das transaminases ou icterícia, deve-se interromper o tratamento e avaliar os níveis de bilirrubina.
- A administração concomitante de cladribina oral com inibidores potentes dos transportadores - ENT1 (proteínas transportadoras de nucleosídeos equilibrativos), CNT3 (proteínas transportadoras de nucleosídeos concentrativos) e BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama) - deve ser evitada. Se inevitável, recomenda-se minimizar a dose desses medicamentos.

Azatioprina

- O monitoramento clínico-laboratorial abrange surtos, pontuação na EDSS, eventos adversos, enzimas hepáticas (AST/, ALT/TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma.
- Condutas de monitorização semelhantes à beta-interferona.

Alentuzumabe:

- Exames laboratoriais, como hemograma completo, transaminases, creatinina, urina e função da tireoide, são realizados em intervalos antes e até 48 meses após o último ciclo de tratamento.
- O alentuzumabe pode levar a autoimunidade grave, as condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica

idiopática (PTI), ou, raramente, nefropatias, hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).

- Eventos adversos graves, às vezes fatais, foram relatados, como hemorragia pulmonar, isquemia e trombocitopenia.
- **Nota:** Pacientes em tratamento com alentuzumabe devem ser devidamente monitorados para garantir o cumprimento da proposta apresentada pelo fabricante no Relatório de Recomendação nº 609/2021 da Conitec, em que se comprometeu em fornecer, sem custos, os frascos adicionais para complementar o tratamento dos pacientes, caso o percentual de pessoas que necessite de um terceiro ciclo ultrapasse o teto de 30% ou o percentual que necessite de um quarto ciclo ultrapasse o teto de 16%.

INFECÇÕES

- Infecções ocorreram em 71% dos pacientes tratados com alentuzumabe, geralmente leves a moderadas. Recomenda-se rastreamento anual de HPV, profilaxia anti-herpes por um mês após cada ciclo, monitoramento de CMV por dois meses em sintomáticos e triagem para tuberculose antes do tratamento. A RM auxilia na detecção precoce de LEMP.

Consulte o item 8 Monitoramento no PCDT Esclerose Múltipla da PT 08, de 12/09/2024

**CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO**

A interrupção do tratamento ocorre por falta de adesão, impossibilidade de monitoramento ou toxicidade do medicamento. A troca ou suspensão depende de falha terapêutica ou eventos adversos intoleráveis, após tentativas de manejo.

Falha terapêutica é definida pela ocorrência de pelo menos um surto e quatro novas lesões em T2 na RM em um ano de tratamento adequado.

Pacientes que planejam conceber devem seguir condutas específicas: usuários de teriflunomida e cladribina devem adotar contracepção eficaz; aqueles em uso de fumarato de dimetila e fingolimode devem evitar a gravidez durante o tratamento. A gravidez deve ocorrer apenas após a interrupção do fingolimode (2 meses), alentuzumabe (4 meses) ou cladribina (6 meses). Para teriflunomida, a concepção só deve ocorrer quando o nível sérico for $\leq 0,02$ mcg/mL.

O aleitamento materno deve ser suspenso durante o tratamento com alentuzumabe e por quatro meses após a última infusão de cada ciclo.

**REGULAÇÃO E CONTROLE**

O diagnóstico deve ser comprovado com RM e os Critérios de McDonald 2017, incluindo a EDSS.

Pacientes com EM devem atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, e ser avaliados periodicamente quanto à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. O Quadro IV indica em que condições pacientes com EM devem ser acompanhados. Pacientes já em uso de biológicos devem ser reavaliados para inclusão no Protocolo.

Quadro IV - Níveis de atenção à saúde para pacientes com EM e encaminhamento para serviço especializado

Atenção primária à saúde (APS)	Tratamento sintomático (medicamentoso e não medicamentoso) da EM.
Serviço especializado	• Suspeita de EM, com necessidade de exames clínicos com especialista, exames de neuroimagem e diagnóstico diferencial. • Atividade da doença ou incidência de surto em pacientes já com tratamento clínico otimizado dentro da linha de tratamento preconizado. • Episódio de internação hospitalar devido a surto. • Sequela de surto. • Cuidado de pacientes em uso de fingolimode com bradicardia.
Serviço de emergência	• Suspeita de surto.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 08, de 12 de setembro de 2024 e pode ser acessada em www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-de-esclerose-multippla