# ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ESCLEROSE MÚLTIPLA

## 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: "Multiple Sclerosis" and "Therapeutics" and ("Interferon beta"or "glatirâmer

acetate" or "azathioprine" or "cyclophosphamide" or "natalizumab" or "methylprednisolone"). Foram estabelecidos limites para ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados. Na base de dados Cochrane, foram realizadas, na mesma data, buscas de revisões sistemáticas completas que contivessem a expressão "multiple sclerosis" no título. Foram selecionadas as que tratavam de fármacos voltados ao tratamento da história natural da doença. Não foram localizados estudos clínicos relevantes para o uso de ciclofosfamida no tratamento da esclerose múltipla.

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

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

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 "Multiple Sclerosis" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial", 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.

2 Introdução

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

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

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

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados(5), sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Estes critérios são os adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de esclerose múltipla.

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais(6). O tratamento inicial deve ser feito com uma das opções dentre o glatirâmer e as betainterferonas (1a ou 1b), que são igualmente eficazes no controle das recidivas(7-9).

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.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- G35 Esclerose múltipla

4 Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base nos Critérios de McDonald revisados e adaptados(5) (Tabela 1). 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 líquor será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica (por exemplo, suspeita de neurolues, ou seja, VDRL positivo no sangue e manifestação neurológica). O Potencial Evocado Visual também será exigido apenas quando houver dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença.

Tabela 1- Critérios de McDonald revisados(5) e adaptados

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

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

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

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS), que se encontra anexa.

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

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo de tratamentos os pacientes que apresentarem:

- diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados 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 natalizumabe, os pacientes, além dos critérios citados,

- devem ter apresentado falha terapêutica com glatirâmer e betainterferona anteriormente;
- devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa;
- devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax; e
- devem apresentar ao hemograma neutrófilos(10) acima de 1.500/mm3 e linfócitos acima de 1.000/mm3.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

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

7 Casos especiais

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM

Esta definição clínica se refere a pacientes com o primeiro surto sugestivo de EM, sem fechar todos os critérios diagnósticos atuais da doença, mas que possuem ao menos 2 lesões típicas de EM à RM cerebral. Estas lesões são desmielinizantes, com pelo menos 1 ovalada, periventricular ou infratentorial, medindo ao menos 3 mm de diâmetro. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o sistema nervoso central (SNC), doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O preenchimento dos critérios deve ser feito de acordo com o previsto pelos Critérios de McDonald revisados 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 estudos(11-14) 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 Cochrane(15) mostrou haver necessidade de mais estudos para recomendar tal indicação.

Assim, este Protocolo recomenda que todo paciente que apresentar um único surto da doença deva primeiro ser acompanhado com RM de crânio a cada 3-6 meses, 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. Não há ensaios clínicos para esta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento em crianças e adolescentes são séries de casos(16-18) em que se demonstra bom perfil de segurança. Quanto à escolha do medicamento, qualquer uma das opções - betainterferonas ou glatirâmer - pode ser utilizada. O natalizumabe não está aprovado para uso em idades menores de 18 anos.

Gestantes

Na gestação, a doença fica mais branda, com redução de até 80% da taxa de surtos(19, 20). Contudo, no primeiro trimestre, pode voltar a ficar muito ativa, com risco de surtos mais graves. Em casos de evolução favorável da doença (EDSS estável e baixo, baixa taxa de surtos), recomenda-se não usar imunomoduladores nem imunossupressores por possuírem perfil de segurança desfavorável na gestação. Seu uso deve ser oferecido para casos em que a evolução clínica da doença vem sendo desfavorável. De qualquer forma, esta decisão é do médico assistente.

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

8 Centro de referência

Recomenda-se o atendimento em Centros de Referência para avaliação diagnóstica por médicos neurologistas e prescrição dos medicamentos.

9 Tratamento

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

A betainterferona foi o primeiro medicamento a demonstrar eficácia(21,22), independentemente de sexo(23), 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.(24,25) 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(26,27).

O acetato de glatiramer na dose de 40 mg administrado 3 vezes por semana foi avaliado em um ensaio clínico randomizado comparativamente com placebo, que incluiu 1404 pacientes.(28) Este esquema demonstrou eficácia (34% de redução de relapso e 34,7% de redução de novas lesões na ressonância) bem como foi bem tolerada, porém sendo necessário mais estudos para embasar sua indicação.

O uso de imunossupressores não é a primeira opção, mas a azatioprina mostrou-se eficaz, como demonstrado em alguns ensaios clínicos(29) e em meta-análise recente(30), sendo seu uso orientado neste Protocolo. O uso de mitoxantrona, que parecia promissor(31), atualmente vem sendo evitado, pois diversas séries de casos demonstraram baixo perfil de segurança(32). O uso de corticosteroides a longo prazo não é recomendado no tratamento de EM(33), tampouco a associação de medicamentos devido à falta de evidências de benefício terapêutico(34). Meta-análise que objetivou comparar uso de corticoide intravenoso com oral incluiu 5 estudos e 215 pacientes e não observou diferença entre as duas vias no escore de EDSS(35).

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 interferonas(36). A associação de betainterferona com glatiramer não demonstrou benefício em ensaio clínico que incluiu 1008 pacientes seguidos por 3 anos(37). Se após a troca persistirem os surtos e a progressão da doença, recomenda-se natalizumabe, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade(38-43). O natalizumabe é o medicamento indicado para casos de falha terapêutica aos imunomoduladores (interferonas ou glatirâmer), tendo seu benefício sido definido em ensaios clínicos e meta-análise(44).

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

Reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) já foi relatada com o uso de natalizumabe(45), 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.

A adição de estatinas à terapia com betainterferona não demonstrou benefício em relação a monoterapia com betainterferona conforme observado em ensaios clínicos(46,47) e meta-análise(48).

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 números lesões nas raízes nervosas (T1)(49).

Também não demonstraram benefício os estudos que avaliaram o uso de ômega-3 em monoterapia ou associado a betainterferona(50) e ginkgo biloba(51).

O fingolimode foi avaliado em dois ensaios clínicos randomizados, um comparado com placebo(52) e outro a betainterferona(53). Os estudos demonstraram benefício do uso de fingolimode. Entretanto, devido a alertas sobre possível relação entre óbitos e a administração deste medicamento, bem como ao fato de que, no Brasil, seu registro foi para uso como medicamento de primeira linha, enquanto em outros países seu registro foi para segunda linha de tratamento, este medicamento, conforme deliberação negativa da CONITEC, não está indicado neste Protocolo.

Recente e extensa revisão sistemática da literatura observou que nenhuma das opções terapêuticas é superior a betainterferona em todos os desfechos avaliados: ausência de relapso, ausência de progressão clínica e ausência de progressão na ressonância nuclear magnética(54).

Em suma, glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes(55-57), são os fármacos de primeira escolha. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz e utilizada em monoterapia(30). Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos de falha terapêutica tanto a betainterferonas quanto a glatirâmer. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos.

9.1 Fármacos

- Glatirâmer(58-61): frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg.
- Betainterferonas (1a ou 1b)(62-65): 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 (300 mcg).
- Azatioprina(10): comprimidos de 50 mg.
- Metilprednisolona(58): frasco-ampola de 500 mg.
- Natalizumabe(38-42): frasco-ampola de 300 mg.

9.2 Esquemas de administração

- Glatirâmer: 20 mg, por via subcutânea, 1 vez ao dia.
- Betainterferonas:
- Betainterferona 1ª: 22 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.
- Betainterferona 1ª: 44 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.
- Betainterferona 1ª: 30 mcg, por via intramuscular, 1 vez por semana.
- Betainterferona 1b: 300 mcg, por via subcutânea, de 48 em 48 horas.
- Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
- Metilprednisolona (apenas para tratamento do surto de EM): 1 g/dia, por via intravenosa, 3-5 dias.
- Natalizumabe: 300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês.

9.3. tempo de tratamento - critérios de interrupção

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de efeitos 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 natalizumabe.

9.4. Benefícios esperados

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

10 Monitorização

Betainterferonas

A monitorização dos pacientes é clinico 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 anualmente(66).

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

Alterações de provas hepáticas(67)

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

Para valores de bilirrubinas, deve-se seguir a classificação de gravidade em grau 1 (1-1,5 vezes acima do limite superior), grau 2 (1,5-3 vezes acima do limite superior), grau 3 (3-10 vezes acima do limite superior) e grau 4 (mais de 10 vezes acima do limite superior).

As seguintes condutas são preconizadas, de acordo com a classificação de gravidade:

Grau 4 ou icterícia - suspender a betainterferona definitivamente;

Grau 3 - interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem < 2,5 vezes acima do limite superior;

Grau 3 "de forma recorrente" - suspender a betainterferona definitivamente;

Grau 2 - interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem menos de 2,5 vezes acima do limite superior.

Alterações de hemograma

Reduzir a dose pela metade ou suspender, frente a qualquer uma das seguintes alterações(68):

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

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

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(64). Não são exigidos testes laboratoriais.

Azatioprina

A monitorização é clinico-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.

Natalizumabe

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

11 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

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

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

12 Termo de esclarecimento e responsabilidade - TER

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

12 Referências bibliográficas


1.Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. Acta Neurol Scand. 2001;104(4):208-13.

2.YD F, M P. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos. Rev Bras Epidemiol. 2007:479-82.

3.Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(13):938-52.

4.A F, MA S. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia2008. 351-62 p.

5.Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005;58(6):840-6.

6.Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, E C. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009.

7.Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet. 2003;361(9357):545-52.

8.O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009;8(10):889-97.

9.Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol. 2008;7(10):903-14.

10.Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W, et al. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. J Neuroimmunol. 2007;187(1-2):156-8.

11.Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 2001;357(9268):1576-82.

12.Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med. 2000;343(13):898-904.

13.Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet. 2007;370(9585):389-97.

14.Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374(9700):1503-11.

15.M C, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, L D. Recombinant interferon beta or glatirâmer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008.

16.Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenembaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. Neurology. 2006;66(4):472-6.

17.Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. Neurology. 2006;67(3):511-3.

18.Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. Neurol Sci. 2009;30(3):193-9.

19.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(5):285-91.

20.Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, da Gama PD, Grzesiuk AK, Khouri JM, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(3A):657-60.

21.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. Clin Ther. 2010;32(11):1871-88.

22.De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. J Neurol Sci. 2012;312(1-2):97-101.

23.Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, Clanet M, Phillips JT, Herndon RM, et al. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. Mult Scler. 2011;17(3):353-60.

24.Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11(1):33-41.

25.Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. Arch Neurol. 2012;69(2):183-90.

26.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(7):986-9.

27.Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddlestone J, Bennett R, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon beta-1a versus subcutaneous interferon beta-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. BMC Neurol. 2012;12:154.

28.Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Group GS. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(6):705-13.

29.Benedetti MD, Massacesi L, Tramacere I, Filippini G, La Mantia L, Solari A, et al. Non-inferiority of azathioprine versus interferon beta for relapsing remitting multiple sclerosis: A multicenter randomized trial. Neuroepidemiology. 2012;39(3-4):218-9.

30.Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD003982.

31.Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(12):1344-50.

32.Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. Neurology. 2008;71(6):457-8.

33.Ciccone A, Beretta S, Brusaferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):CD006264.

34.Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. Mult Scler. 2009;15(8):965-76.

35.Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD006921.

36.Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung HP. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2005;4(7):403-12.

37.Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(3):327-40.

38.Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910.

39.Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):911-23.

40.Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 2009;72(9):806-12.

41.Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. Neurology. 1999;53(3):466-72.

42.Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. J Neurol. 2004;251(4):407-13.

43.Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. J Neurol. 2012;259(5):898-905.

44.Allen FL, Osei-assibey G, Arnold R, Deniz B. Indirect treatment comparison (itc) analysis of therapies that are often considered for treatment-experienced patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Value in Health. 2012;15(4):A141.

45.Campbell J, McQueen RB, Corboy J, Vollmer T, Nair K. New versus old: Long-term comparative effectiveness research projections for disease modifying therapies in relapse-remitting multiple sclerosis. Neurology. 2012;78(1).

46.Sorensen PS, Lycke J, Eralinna JP, Edland A, Wu X, Frederiksen JL, et al. Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. Lancet Neurol. 2011;10(8):691-701.

47.Kamm CP, El-Koussy M, Humpert S, Findling O, von Bredow F, Burren Y, et al. Atorvastatin added to interferon beta for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial. J Neurol. 2012;259(11):2401-13.

48.Bhardwaj S, Coleman CI, Sobieraj DM. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. Am J Health Syst Pharm. 2012;69(17):1494-9.

49.Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(5):565-71.

50.Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, et al. omega-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Neurol. 2012;69(8):1044-51.

51.Lovera JF, Kim E, Heriza E, Fitzpatrick M, Hunziker J, Turner AP, et al. Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2012;79(12):1278-84.

52.Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401.

53.Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15.

54.Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. Clin Ther. 2012;34(4):857-69.e9.

55.Qizilbash N, Mendez I, De La Rosa RS. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012;21:448.

56.Tyas D, Roskell N, Zimovetz E, Rycroft C, Eckert B. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Neurology. 2012;78(1).

57.Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. Value in Health. 2011;14(7):A317-A8.

58.MB B, A M, S S, M W, H C, E D. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. N Eng J Med. 1987:408-14.

59.Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1998;50(3):701-8.

60.Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001;49(3):290-7.

61.Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. Mult Scler. 2003;9(4):349-55.

62.Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993:655-61.

63.Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996;39(3):285-94.

64.Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study.1999:[679-86 pp.].

65.Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta-analysis. Arq Neuropsiquiatr. 2008;66(1):8-10.

66.Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3525-32.

67.Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. Drug Saf. 2003;26(11):815-27.

68.Moses H, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2008;24(9):2679-90.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, GLATIRÂMER, BETAINTERFERONAS E NATALIZUMABE.

Eu,_____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de azatioprina, 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 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 do natalizumabe: dores de cabeça, tontura, vômitos, náuseas, alergias, arrepios, cansaço e alterações nas enzimas do fígado. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade.

Estou ciente de que 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
( ) natalizumabe

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

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

Nota 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 0303020016 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

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

| | |
|---|---|
| FUNÇÕES PIRAMIDAIS: | |
| Normal | 0 |
| Sinais anormais sem incapacidade | 1 |
| Incapacidade mínima | 2 |
| Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave | 3 |
| Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia | 4 |
| Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia | 5 |
| Quadriplegia | 6 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES CEREBELARES: | |
| Normal | 0 |
| Sinais anormais sem incapacidade | 1 |
| Ataxia discreta em qualquer membro | 2 |
| Ataxia moderada de tronco ou de membros | 3 |
| Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia. | 4 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL: | |
| Normal | 0 |
| Somente sinais anormais | 1 |
| Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve | 2 |
| Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos | 3 |
| Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada | 4 |
| Incapacidade de deglutir ou falar | 5 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES SENSITIVAS**:** | |
| Normal | 0 |
| Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros | 1 |
| Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros. | 2 |
| Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros. | 3 |
| Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros. | 4 |
| Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça. | 5 |
| Anestesia da cabeça para baixo | 6 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES VESICAIS: | |
| Normal | 0 |
| Sintomas urinários sem incontinência | 1 |
| Incontinência < ou igual uma vez por semana | 2 |
| Incontinência > ou igual uma vez por semana | 3 |
| Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia | 4 |
| Caracterização contínua | 5 |
| Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal | 6 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES INTESTINAIS: | |
| Normal | 0 |
| Obstipação menos que diária sem incontinência | 1 |
| Obstipação diária sem incontinência | 2 |
| Incontinência < uma vez semana | 3 |
| Incontinência > uma vez semana mas não diária | 4 |
| Sem controle de esfíncter retal | 5 |
| Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal | 6 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES VISUAIS: | |
| Normal | 0 |
| Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30 | 1 |
| Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59 | 2 |
| Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99 | 3 |
| Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60 | 4 |
| Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60 | 5 |
| Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60 | 6 |
| Desconhecido | (*) |
| FUNÇÕES MENTAIS | |
| Normal | 0 |
| Alteração apenas do humor | 1 |
| Diminuição discreta da mentação | 2 |

| | |
|---|---|
| Diminuição normal da mentação | 3 |
| Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica) | 4 |
| Demência ou grave síndrome cerebral crônica | 5 |
| Desconhecido | (*) |
| OUTRAS FUNÇÕES: | |
| Nenhuma | 0 |
| Qualquer outro achado devido à EM | 1 |
| Desconhecido | (*) |

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 conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória. | 10 |

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