

NÚMERO: 05/2012
DATA: 04/12/2012
ATUALIZAÇÃO 31/07/2015

ASSUNTO: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto
PALAVRAS-CHAVE: Esclerose Múltipla
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. Devem ser incluídos no tratamento da esclerose múltipla (EM), através de terapêutica modificadora da doença, os doentes que apresentam as seguintes formas clínicas da esclerose múltipla¹:
 - a) Síndrome clínica isolada (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)²⁻⁶;
 - b) Surto-remissão (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)²⁻⁶;
 - c) Secundária progressiva com surtos (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II)²⁻⁶;
 - d) Progressiva recidivante (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)⁷⁻⁹.
2. Tendo em conta a existência de diferentes fármacos para o tratamento da EM, o medicamento prescrito é da exclusiva responsabilidade do neurologista do centro de tratamento de esclerose múltipla ou da consulta de neurologia de esclerose múltipla.
3. Os doentes e/ou os seus representantes legais devem ser informados e esclarecidos da necessidade do plano terapêutico da esclerose múltipla, com a terapêutica modificador da doença, dos efeitos adversos/secundários, benefícios e riscos da terapêutica.
4. A monitorização da eficácia terapêutica deve ser avaliada periodicamente através da marcação de consulta com:
 - a) Avaliação clínica: alteração no exame neurológico e/ou na EDSS; n.º de surtos/ano; gravidade de surtos; n.º de ciclos de corticoterapia endovenosa prescritos; e



- b) Avaliação imagiológica: alteração no número de lesões em T2 /DP na Ressonância Magnética (RM) cerebral (e medular se clinicamente indicado); existência de lesões ativas.
5. Na idade adulta, a terapêutica modificadora da esclerose múltipla de primeira linha ou em doentes não tratados previamente deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente, avaliação benefício/risco e de acordo com a forma de esclerose múltipla:
- a) Síndrome clínica isolada¹⁰⁻¹⁵:
- Formulações de interferão β (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹⁰⁻¹³; ou
 - Acetato de glatirâmero (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹³⁻¹⁴; ou
 - Teriflunomida (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹⁵.
- b) Surto-remissão¹⁶⁻²⁶:
- Formulações de interferão β (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹⁶⁻¹⁷; ou
 - Acetato de glatirâmero (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹⁸⁻¹⁹; ou
 - Teriflunomida (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)²⁰⁻²³; ou
 - Fumarato de Dimetilo (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)²⁴⁻²⁶; ou
 - Alemtuzumab (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)²⁷⁻³⁰.
- c) Surto-remissão grave em rápida evolução (definida como ≥ 2 surtos no ano anterior e na RM pelo menos 1 lesão captante ou aumento da carga lesional em T2)³¹⁻³⁸:
- Natalizumab (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)³¹⁻³³; ou
 - Fingolimod (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)³⁴⁻³⁶; ou
 - Alemtuzumab (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{6,27-30,37,38}.
- d) Progressiva-reativante⁷⁻⁸:
- Mitoxantrona (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)⁷⁻⁸.
- e) Secundária progressiva acompanhada de surtos:
- Formulações de interferão β (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)³⁹; ou



- ii. Mitoxantrona (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II) ^{6-8,40-41}.
6. Na idade adulta, a terapêutica modificadora da esclerose múltipla de segunda linha ou para escalonamento terapêutico deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente, avaliação benefício/risco e de acordo com a forma de esclerose múltipla:
- a) Surto-remissão com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos a um fármaco de primeira linha:
- i. Natalizumab (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^{6,31-33}; ou
- ii. Fingolimod (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^{6,34-36}; ou
- iii. Alemtuzumab (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^{6,27,29,30,37,38};
- b) Secundária progressiva acompanhada de surtos:
- i. Mitoxantrona (Nível de evidência A, Grau de Recomendação II) [*off-label* na União Europeia] ^{6-8,40-41}.
7. Na idade pediátrica, a seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na avaliação benefício/risco²:
- a) Terapêutica de primeira linha, com indicações semelhantes às prescritas nos adultos ⁴²⁻⁴³:
- i. Formulações de interferão β (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ⁴²⁻⁴³,
ou
- ii. Acetato de glatirâmero (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ⁴².
- b) Terapêutica de segunda linha, no caso de falência de resposta dos fármacos modificadores da doença de primeira linha ou surto-remissão grave em rápida evolução, estão indicados:
- i. Natalizumab (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ⁴²⁻⁴³; ou
- ii. Ciclofosfamida (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ⁴²⁻⁴⁵.
8. Nos doentes selecionados para tratamento com Natalizumab, devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente ^{2,33,46-48}:
- a) Estratificação do utente tendo em conta 3 variáveis:



- i. A serologia ao vírus John Cunningham (JC) – em caso de serologia positiva, o valor da titulação;
 - ii. História passada do uso de imunossuppressores;
 - iii. Duração do tratamento com natalizumab.
 - b) Deve ser efetuada avaliação prévia da imunocompetência do doente
 - c) Durante o tratamento deve ser efetuada vigilância clínica e prescrita RM encefálica para despiste de sinais sugestivos de infeção do sistema nervoso central, nomeadamente da leucoencefalopatia multifocal progressiva, considerando o aumento do risco desta infeção em utentes com serologia positiva para o vírus;
 - d) Durante o período de tratamento, nos doentes cuja serologia para o vírus JC for negativa, a serologia deve ser prescrita semestralmente;
 - e) Nos doentes com serologia positiva para JC, a continuação de tratamento para além dos 18 meses deve ser reavaliada e discutida com o doente ou seu representante legal considerando a relação benefício/risco da continuação da terapêutica.
9. Nos doentes selecionados para tratamento com fingolimod devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente ³⁶:
- b) Deve ser prescrita a análise serológica para o vírus da Varicela-Zoster e no caso desta ser negativa deve ser prescrita vacinação contra este agente antes do início do tratamento;
 - c) Deve ser efetuada avaliação prévia da imunocompetência do doente;
 - d) Deve ser efetuada avaliação prévia por oftalmologia aos doentes diabéticos e por cardiologia aos doentes com doença cardiovascular; decorrente do risco acrescido de edema da mácula e dos efeitos cardiovasculares;
 - e) Todos os doentes, na primeira administração do fármaco, devem ser observados e monitorizados através de com eletrocardiograma contínuo por um período de 6 horas para deteção de sintomas e sinais de bradicardia;
 - f) Após as 6 horas, se existir efeitos cardíacos clinicamente relevantes nomeadamente: bradicardia inferior a 40 bat /min, diminuição da frequência cardíaca de mais de 20



batimentos por minuto, em comparação com os valores iniciais ou aparecimento de bloqueio auriculoventricular (AV) persistente de segundo grau, Mobitz tipo I (Wenckebach), a monitorização deve ser prolongada até à sua resolução.

10. Nos doentes selecionados para tratamento com alemtuzumab devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente ^{29,30,38} :

- a) A administração do alemtuzumab deve ser efetuada em centro de tratamento de esclerose múltipla⁴⁹, em regime de internamento ou em hospital de dia, sob supervisão de um Neurologista com experiência em EM;
- b) Deve ser indicada a vacinação contra o vírus Varicela-Zoster em doentes com anticorpos negativos para a varicela e efetuada avaliação da imunocompetência do doente;
- c) Para prevenir as reações à infusão deve ser prescrita antes de cada administração de alemtuzumab: antihistamínico, corticoide e antipirético;
- d) Deve ser prescrita terapêutica profilática para infeções herpéticas após o ciclo de tratamento com alemtuzumab durante um período mínimo de 1 mês;
- e) A monitorização laboratorial deve incluir: hemograma com plaquetas, creatinina sérica e sedimento urinário (mensal) e provas de função tiroideia (trimestral), pelo menos até 48 meses após a última administração do alemtuzumab;
- f) Relativamente ao risco para a grávida, o alemtuzumab está classificado, na categoria C, da classificação da *Food and Drug Administration* (FDA), pelo que as mulheres em idade fértil em tratamento devem ser aconselhadas ao uso de métodos anti contraceptivos durante pelo menos 4 meses após cada ciclo de tratamento.

11. Durante o tratamento com Interferão β ou teriflunamida ou fumarato de dimetilo ou fingolimod ou natalizumab deve ser prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopenias e alterações das transaminases.

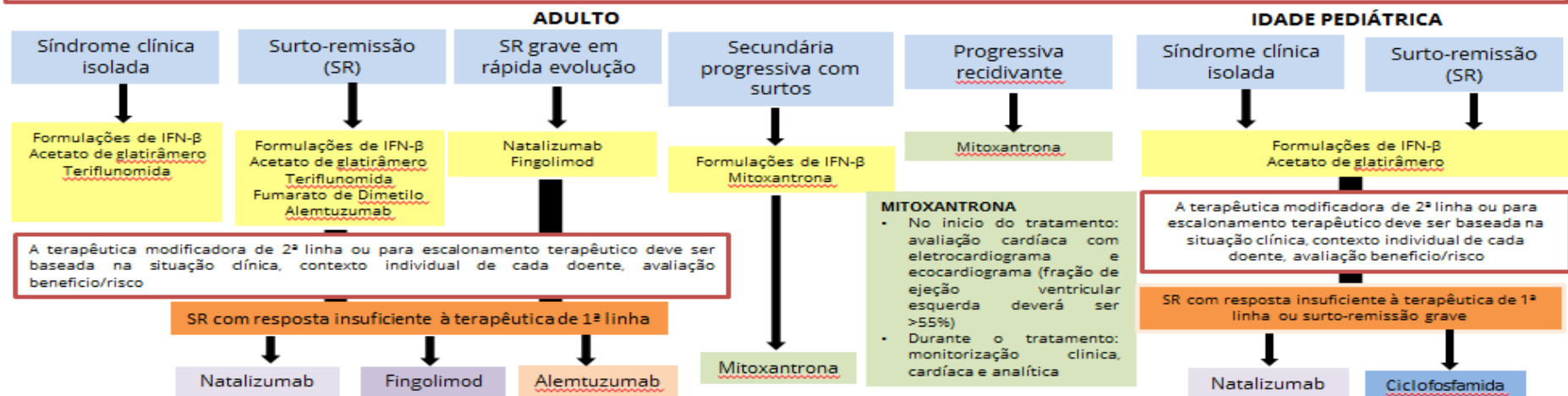
12. No caso de mulheres que recebem tratamento com teriflunomida e que pretendem engravidar, o medicamento deve ser interrompido e deve ser prescrito eliminação acelerada com carvão ativado ou colestiramina, para atingir mais rapidamente uma concentração inferior a 0,02 mg/l.



13. No início do tratamento com mitoxantrona deve ser efetuada avaliação cardíaca através da realização de eletrocardiograma e ecocardiograma (com particular atenção para a fração de ejeção ventricular esquerda que deverá ser superior a 55%^{8,50}).
14. Durante o tratamento com mitoxantrona deve ainda ser efetuada monitorização clínica nomeadamente cardíaca e analítica^{8,50}.
15. Avaliação anual ao tratamento até pelo menos aos 5 anos de doença:
- a) Na ocorrência de efeitos secundários, sem surtos ou aumento do *Kurtzke Expanded Disability Status Scale* (EDSS), selecionar outro fármaco com a mesma indicação;
 - b) Na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS, deve ser realizada ressonância magnética encefálica (e medular se indicada) com gadolínio:
 - i. Sem aumento das lesões em T2 e sem lesões captantes de gadolínio:
 - (i). Prescrever outro fármaco com a mesma indicação.
 - ii. Aumento de lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio:
 - (i). Suspender terapêutica e prescrever fármaco mais eficaz;
 - c) Na ocorrência de um surto ligeiro e sem aumento do EDSS:
 - i. Manter ou prescrever outro fármaco com a mesma indicação.
 - d) Na ausência de surtos, EDSS estável e/ou RM estável:
 - i. Manter o tratamento.
 - e) Na ausência de surtos, EDSS estável mas com evidência de agravamento na RM:
 - i. Manter ou prescrever outro fármaco com a mesma indicação.
16. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

17. Os algoritmos clínicos
Terapêutica modificadora da esclerose múltipla

- O medicamento prescrito é da exclusiva responsabilidade do neurologista do centro de tratamento de esclerose múltipla ou da consulta de neurologia de esclerose múltipla
- Os doentes e/ou os representantes legais devem ser informados e esclarecidos da necessidade do plano terapêutico da esclerose múltipla, com a terapêutica modificador da doença, dos efeitos adversos/secundários, benefícios e riscos da terapêutica
- A monitorização da eficácia terapêutica devem ser avaliadas periodicamente através da marcação de consulta com:
 - Avaliação clínica: alteração no exame neurológico e/ou na EDSS; n.º de surtos/ano; gravidade de surtos; n.º de ciclos de corticoterapia prescrita via endovenosa (EV)
 - Avaliação imagiológica: alteração no número de lesões em T2/DP na RM cerebral (e medular se clinicamente indicado); existência de lesões ativas



TERIFLUNOMIDA

- Mulheres que pretendem engravidar:
 - O medicamento deve ser interrompido e deve ser prescrito eliminação acelerada com carvão ativado ou colestiramina (atingir mais rapidamente uma concentração inferior a 0,02 mg/l)

NATALIZUMAB

Devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos:

- Estratificação do utente tendo em conta 3 variáveis:
 - Serologia para vírus JC e se positiva a titulação
 - História passada do uso de imunossuppressores
 - Duração do tratamento com natalizumab
- Avaliação prévia da imunocompetência do doente
- Durante o tratamento:
 - Vigilância clínica
 - RM-ce para despiste de LMP
- Doentes com serologia para vírus JC negativa: repete 6/6M
- Doentes com serologia para vírus JC positiva, a continuação de tratamento ≥18 M deve ser discutida com o doente ou seu representante legal considerando a relação benefício/risco.

Durante o tratamento com Interferão β, teriflunomida, fumarato de dimetilo, fingolimod e natalizumab deve ser prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopenias e alterações das transaminases.

FINGOLIMOD

Devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente:

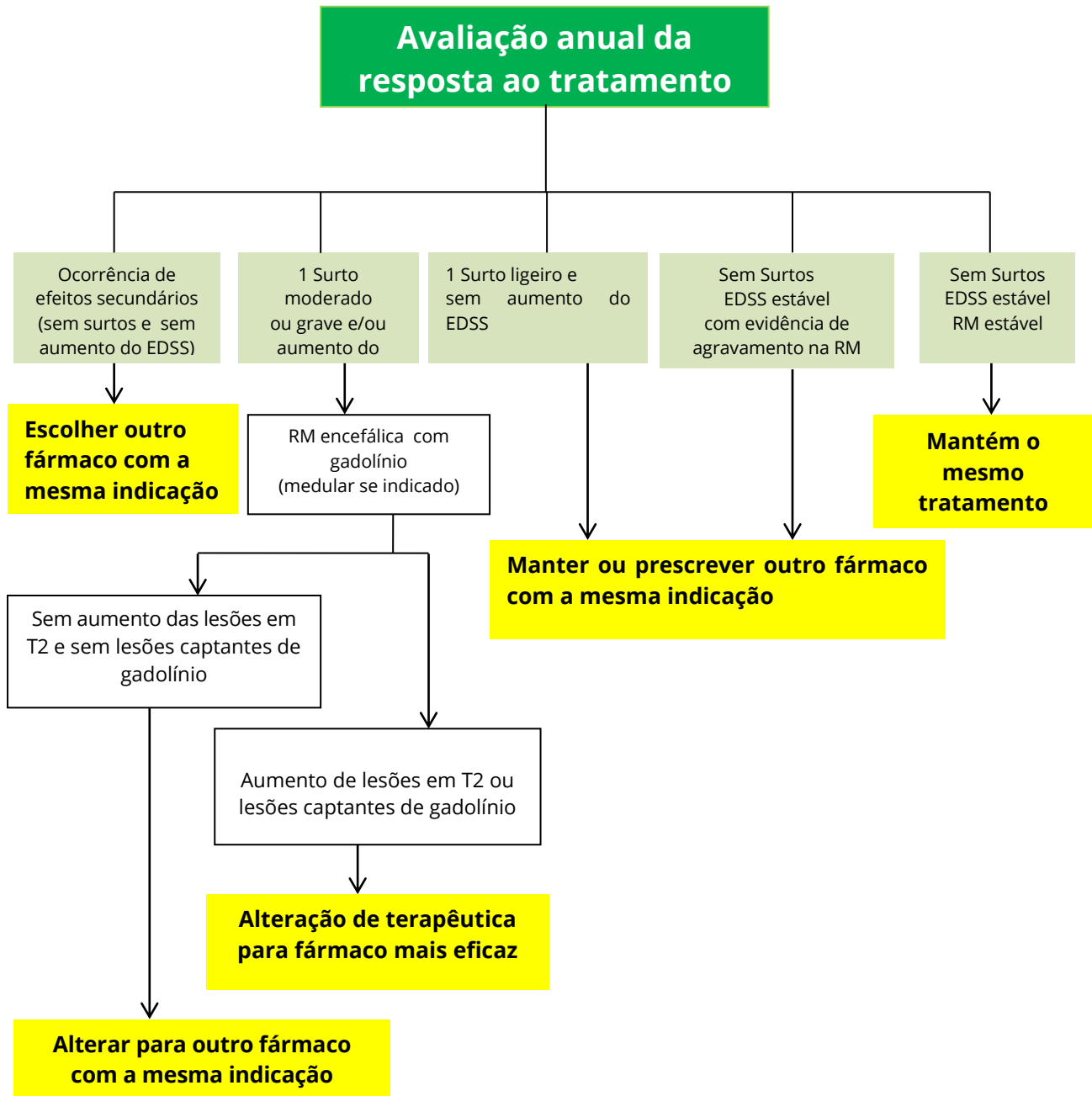
- Prescrição de análise serológica para o vírus da Varicela-Zoster; e no caso desta ser negativa deve ser prescrita vacinação antes do início do tratamento;
- Avaliação prévia da imunocompetência do doente;
- Avaliação prévia por:
 - Oftalmologia: doentes diabéticos (risco acrescido de edema da mácula)
 - Cardiologia: doentes com doença cardiovascular (risco acrescido dos efeitos cardiovasculares)
- Na 1ª administração do fármaco - todos os doentes:
 - Observação e monitorização com ECG contínuo durante 6 horas para deteção de sinais e sintomas de bradicardia
 - Se ocorrerem efeitos cardíacos clinicamente relevantes a monitorização deve ser prolongada até à sua resolução:
 - Bradicardia <40 bpm
 - Diminuição da frequência cardíaca >20 bpm em comparação com os valores iniciais
 - Aparecimento de bloqueio auriculoventricular persistente de 2º grau Mobitz tipo I (Wenckebach)

ALEMTUZUMAB

Devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente:

- A administração de alemtuzumab deve ser efetuada em centro de tratamento de EM em regime de internamento ou em hospital de dia sob supervisão de um neurologista com experiência em EM;
- Deve ser indicada a vacinação contra o vírus Varicela-Zoster em doentes com anticorpos negativos para a varicela e efetuada avaliação de imunocompetência do doente;
- Para prevenir as reações à infusão deve ser prescrita antes de cada administração de alemtuzumab: anti-histamínico, corticoide e anti-pirético;
- Deve ser prescrita terapêutica profilática para infeções herpéticas após o ciclo de tratamento com alemtuzumab durante um período mínimo de 1 mês;
- Monitorização laboratorial: hemograma com plaquetas, creatinina sérica e sedimento urinário (mensal) e provas de função tiroideia (trimestral), pelo menos até 48 meses após a última administração do alemtuzumab;
- Mulheres em idade fértil: métodos contraceptivos durante pelo menos 4 meses após cada ciclo de tratamento (risco para a grávida - categoria C na classificação da FDA).

Avaliação anual da resposta ao tratamento com terapêutica modificadora da doença até pelo menos aos 5 anos de doença



18. Instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto"				
Unidade:				
Data: ___/___/___		Equipa auditora:		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que o doente e/ou o seu representante legal são informados e esclarecidos da necessidade do plano terapêutico da esclerose múltipla, com a terapêutica modificador da doença, dos efeitos adversos/secundários, benefícios e riscos da terapêutica				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Responsabilidades				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente, tendo em conta a existência de diferentes fármacos para o tratamento da esclerose múltipla (EM), o medicamento prescrito é da exclusiva responsabilidade do neurologista do centro de tratamento de esclerose múltipla ou da consulta de neurologia de esclerose múltipla				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Critérios de inclusão no Tratamento				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que é incluído no tratamento da esclerose múltipla, através de terapêutica modificador da doença, o doente que apresenta as seguintes formas clínicas da esclerose múltipla: síndrome clínica isolada; surto-remissão; secundária progressiva com surtos; progressiva recidivante				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Terapêutica de Primeira Linha no Adulto				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no adulto a terapêutica modificador da esclerose múltipla de primeira linha ou não tratado previamente é baseada na situação clínica, contexto individual e avaliação benefício/risco e de acordo com a forma de esclerose múltipla				
Existe evidência de que no doente não tratado previamente, na forma de esclerose múltipla síndrome clínica isolada, a terapêutica de primeira linha prescrita é: formulações de interferão β ; ou acetato de glatirâmero; ou teriflunomida				
Existe evidência de que no doente não tratado previamente, na forma de esclerose múltipla surto-remissão, a terapêutica de primeira linha prescrita é: formulações de interferão β ; ou acetato de glatirâmero; ou teriflunomida; ou fumarato de dimetilo				
Existe evidência de que no doente não tratado previamente, na forma de esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, a terapêutica de primeira linha prescrita é: natalizumab; ou fingolimod; ou alemtuzumab				
Existe evidência de que no doente não tratado previamente, na forma de				



esclerose múltipla progressiva-recidivante a opção terapêutica é mitoxantrona				
Existe evidência de que no doente não tratado previamente, na forma secundária progressiva acompanhada de surtos a terapêutica de primeira linha prescrita é: formulações de interferão β ; ou mitoxantrona				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5: Terapêutica de Segunda Linha no Adulto				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no adulto a terapêutica modificadora da esclerose múltipla de segunda linha ou para escalonamento terapêutico é baseada na situação clínica, contexto individual e avaliação benefício/risco e de acordo com a forma de esclerose múltipla				
Existe evidência de que no doente com esclerose múltipla na forma surto-remissão com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos a um fármaco de primeira linha, a terapêutica prescrita é: natalizumab; ou fingolimod; ou alemtuzumab				
Existe evidência de que em doente com esclerose múltipla na forma secundária progressiva acompanhada de surtos, a opção terapêutica é: mitoxantrona				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
6: Terapêutica de Primeira Linha em Idade Pediátrica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que na idade pediátrica a seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla é baseada na situação clínica, contexto individual e avaliação benefício/risco				
Existe evidência de que na idade pediátrica, a terapêutica modificadora da esclerose múltipla de primeira linha com indicações semelhantes à prescrita no adulto prescrita é: formulações de interferão β ; ou acetato de glatirâmero				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
7: Terapêutica de Segunda Linha em Idade Pediátrica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que na idade pediátrica, a terapêutica modificadora da esclerose múltipla de segunda linha (no caso de falência de resposta aos fármacos modificadores da doença de 1ª linha ou surto-remissão grave em rápida evolução) prescrita é: natalizumab; ou ciclofosfamida				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
8: Tratamento com Natalizumab				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente para tratamento com natalizumab é efetuada a estratificação tendo em conta: a serologia ao vírus John Cunningham (JC) - em caso de serologia positiva, o valor da titulação; história passada do uso de imunossuppressores; duração do tratamento com natalizumab				

Existe evidência de que no doente para tratamento com natalizumab é efetuada avaliação prévia da imunocompetência do doente				
Existe evidência de que no doente durante o período de tratamento com natalizumab e serologia negativa para o vírus John Cunningham (JC) é prescrita serologia semestralmente				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
9: Tratamento com Fingolimod				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente para tratamento com fingolimod é efetuada avaliação prévia da imunocompetência do doente				
Existe evidência de que no doente diabético para tratamento com fingolimod é efetuada avaliação prévia por oftalmologia decorrente do risco acrescido de edema da mácula				
Existe evidência de que no doente diabético para tratamento com fingolimod é efetuada avaliação prévia por cardiologia aos doentes com doença cardiovascular decorrente do risco acrescido dos efeitos cardiovasculares				
Existe evidência de que no doente para tratamento com fingolimod sem história clínica de varicela ou que não está vacinado contra o vírus Varicela-Zoster, é indicada a vacinação contra este agente antes do início do tratamento	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
10: Tratamento com Alemtuzumab				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente a administração de alemtuzumab é efetuada em centro de tratamento de esclerose múltipla em regime de internamento ou em hospital de dia sob supervisão de um neurologista				
Existe evidência de que no doente para tratamento com alemtuzumab e com anticorpos negativos para a varicela é indicada a vacinação contra o vírus Varicela-Zoster				
Existe evidência de que no doente para tratamento com alemtuzumab é efetuada avaliação da imunocompetência do doente				
Existe evidência de que no doente em tratamento com alemtuzumab é prescrito antes de cada administração de alemtuzumab: antihistamínico, corticoide e antipirético para prevenir as reações à infusão				
Existe evidência de que no doente em tratamento com alemtuzumab é prescrita terapêutica profilática para infeções herpéticas após o ciclo de tratamento com alemtuzumab durante um período mínimo de 1 mês	0	0	0	
Existe evidência de que devido ao risco para a grávida, sendo o alemtuzumab classificado, na categoria C, da classificação da <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), a doente em idade fértil em tratamento é aconselhada ao uso de método(s) anticoncepcivo(s) durante pelo menos 4 meses após cada ciclo de tratamento				
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
11: Tratamento com Interferão β, Teriflunamida, Fumarato de Dimetilo, Fingolimod e Natalizumab				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente durante o tratamento com Interferão β , ou teriflunamida, ou fumarato de dimetilo, ou fingolimod ou natalizumab é prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo				

citopenias e alterações das transaminases				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
12: Tratamento com Teriflunomida				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que na mulher em tratamento com teriflunomida e que pretende engravidar, é interrompido o medicamento e é prescrito eliminação acelerada com carvão ativado ou colestiramina, para atingir mais rapidamente uma concentração inferior a 0,02 mg/l				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
13: Tratamento com Mitoxantrona				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de no doente no início do tratamento com mitoxantrona é efetuada avaliação cardíaca através da realização de eletrocardiograma e ecocardiograma (com particular atenção para a fração de ejeção ventricular esquerda que deverá ser superior a 55%)				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
14: Monitorização e Avaliação				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente em tratamento é efetuada a monitorização da eficácia terapêutica, periodicamente através da marcação de consulta: avaliação clínica: alteração no exame neurológico e/ou na EDSS; nº de surtos/ano; gravidade de surtos; n.º de ciclos de corticoterapia endovenosa; e avaliação imagiológica: alteração no número de lesões em T2 /DP na ressonância magnética (RM) cerebral (e medular se clinicamente indicado); existência de lesões ativas				
Existe evidência de que no doente em tratamento com natalizumb, é efetuada vigilância clínica e prescrita ressonância magnética (RM) encefálica para despiste de sinais sugestivos de infeção do sistema nervoso central, nomeadamente da leucoencefalopatia multifocal progressiva, considerando o aumento do risco desta infeção se serologia positiva para o vírus				
Existe evidência de que o doente durante a primeira administração de fingolimod é observado e monitorizado através de eletrocardiograma contínuo por um período de 6 horas para deteção de sinais e sintomas de bradicardia				
Existe evidência de que o doente, após as 6 horas de administração de fingolimod, se existem, nomeadamente, os seguintes efeitos cardíacos clinicamente relevantes, a monitorização é prolongada até à sua resolução: bradicardia inferior a 40 bat /min; diminuição da frequência cardíaca de mais de 20 batimentos por minuto, em comparação com os valores iniciais ou aparecimento de bloqueio auriculoventricular (AV) persistente de segundo grau, Mobitz tipo I (Wenckebach)				
Existe evidência de que no doente em tratamento com alemtuzumab é efetuada monitorização laboratorial que inclui: hemograma com plaquetas, creatinina sérica e sedimento urinário (mensal) e provas de função tiroideia (trimestral), pelo menos até 48 meses após a última administração do alemtuzumab				

Existe evidência de que no doente durante o tratamento com Interferãoβ, ou teriflunamida ou fumarato de dimetilo ou fingolimod ou natalizumab é prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopenias e alterações das transaminases				
Existe evidência de que no doente durante o tratamento com mitoxantrona é efetuada monitorização clínica nomeadamente cardíaca e analítica				
Existe evidência de que no doente, na ocorrência de um surto ligeiro e sem aumento do <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) é efetuada avaliação anual				
Existe evidência de que no doente na ausência de surtos e <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) estável é efetuada avaliação anual				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
15: Avaliação Anual até, pelo menos, aos 5 Anos de Doença				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/ FONTE
Existe evidência de que no doente na ocorrência de efeitos secundários, sem surtos ou aumento do <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) é selecionado outro fármaco com a mesma indicação				
Existe evidência de que no doente na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) é realizada ressonância magnética (RM) encefálica (e medular se indicada) com gadolínio				
Existe evidência de que no doente na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS e sem aumento das lesões em T2 e sem lesões captantes de gadolínio é prescrito outro fármaco com a mesma indicação				
Existe evidência de que no doente na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS e aumento de lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio é suspensa terapêutica e é prescrito fármaco mais eficaz				
Existe evidência de que no doente, na ocorrência de um surto ligeiro e sem aumento do <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) é mantido tratamento ou é prescrito outro fármaco com a mesma indicação				
Existe evidência de que no doente com ausência de surtos, <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) e/ou ressonância magnética (RM) estável é mantido o tratamento				
Existe evidência de que no doente na ausência de surtos e <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) estável mas com evidência de agravamento de ressonância magnética (RM) é mantido o tratamento ou é prescrito outro fármaco com a mesma indicação				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%.$



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



NORMA |

da Direção-Geral da Saúde

19.A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão atualizada de 4/12/2012 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

20.O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.

Graça Freitas

Subdiretora-Geral da Saúde
em substituição do Diretor-Geral



TEXTO DE APOIO

Conceitos, definições e orientações

- A. Para o diagnóstico da esclerose múltipla deverão considerar-se os critérios clínicos, analíticos e imagiológicos da esclerose múltipla, publicados e internacionalmente aceites (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ¹.
- B. A generalidade dos fármacos modificadores da doença permite uma redução do número e gravidade dos surtos e da progressão da doença (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) ²⁻⁹.
- C. Não existe um marcador biológico da doença, contudo, é fundamental documentar que se trata de uma doença do sistema nervoso central com disseminação no espaço e tempo, e excluir outras doenças que mimetizem esta entidade ^{1,51}.
- D. A esclerose múltipla apresenta uma evolução clínica heterogénea, apresentando várias formas clínicas ^{52,53}:
- 1) Surto-remissão:
 - a) Os utentes apresentam manifestações clínicas em surtos bem definidos, seguindo-se recuperação completa ou parcial;
 - b) Os períodos entre os surtos caracterizam-se por ausência de progressão da doença.
 - 2) Secundária progressiva:
 - a) Inicialmente com curso de surto-remissão seguido por uma progressão com ou sem surtos, remissões mais curtas e progressão entre os surtos.
 - 3) Primária progressiva:
 - a) Existe uma progressão desde o início com ocasional estabilização e/ou escassa melhoria clínica de curta duração.
 - 4) Progressiva recidivante:
 - a) Existe uma progressão desde o início, com surtos bem definidos com recuperação completa ou parcial;
 - b) Os períodos entre os surtos caracterizam-se por uma contínua progressão da doença.



5) Síndrome clínica isolada:

- a) Em cerca de 85% dos utentes a esclerose múltipla inicia-se por surtos. Num número significativo dos casos, observa-se, logo no primeiro episódio e nos exames de ressonância magnética destes doentes, lesões sugestivas de doença desmielinizante cumprindo estes doentes o conceito de doentes com síndrome clínico isolado^{53,54};
- b) Os doentes com síndrome clínica isolada caracterizam-se por terem um episódio clínico agudo sugestivo de doença desmielinizante;
- c) Na maioria dos casos têm uma apresentação monofásica, podendo contudo existir simultaneamente sinais clínicos ou paraclínicos que suportem a disseminação no espaço (por exemplo: lesões na ressonância magnética em locais não relacionados com a clínica), mas não existem dados que suportem a disseminação no tempo⁵⁴;
- d) O risco de desenvolver esclerose múltipla em doentes com síndrome clínica isolada varia com o tipo de apresentação clínica, o número e tipo de lesões apresentadas nos exames de ressonância e a presença ou ausência de bandas oligoclonais no liquor^{53,54};
- e) Estudos randomizados em doentes com síndrome clínica isolada permitiram demonstrar que o tratamento precoce com formulações de interferão β , acetato de glatirâmero e teriflunomida pode atrasar o diagnóstico de esclerose múltipla, seja por atrasar um segundo evento clínico ou o aparecimento de uma nova lesão nos exames de ressonância¹⁰⁻¹⁵.

E. A esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução é definida por:

- 1) Dois ou mais surtos incapacitantes em um ano e uma ou mais lesões que captam gadolínio na ressonância magnética cerebral;
- 2) Aumento da carga lesional em T2 comparando a ressonância magnética cerebral atual com a ressonância magnética cerebral prévia e recente.

F. A esclerose múltipla surto-remissão com doença ativa, com resposta insuficiente à terapêutica modificadora da doença de primeira linha, é definida por:

- 1) Pelo menos um surto no ano prévio sob tratamento modificador da doença;



- 2) Pelo menos nove lesões híper-intensas em T2 na ressonância magnética encefálica ou pelo menos uma lesão que capte contraste de gadolínio.
- G. No tratamento da esclerose múltipla é boa prática a prescrição dos fármacos modificadores de doença, a saber:
- 1) Formulações de interferão β ;
 - 2) Acetato de glatirâmero;
 - 3) Teriflunomida;
 - 4) Fumarato de Dimetilo;
 - 5) Natalizumab;
 - 6) Fingolimod;
 - 7) Alemtuzumab;
 - 8) Mitoxantrona.
- H. O natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e a mitoxantrona são fármacos que devem ser apenas utilizados em monoterapia, não ultrapassando as doses recomendadas e em doentes imunocompetentes. Deverá ser dada informação atualizada ao doente sobre os benefícios e potenciais riscos destes fármacos e pedido consentimento informado para a sua utilização.
- I. Não existe informação definitiva sobre o intervalo de tempo livre de fármacos imunossupressores ou fingolimod, necessário para início do natalizumab ou alemtuzumab devendo o médico deverá assegurar-se de que o doente tem o seu sistema imune recuperado.
- J. Os efeitos adversos associados ao uso dos fármacos modificadores da esclerose múltipla podem ser divididos em duas categorias^{6,29,33,36,55-59}:
- 1) Efeitos comuns, tais como:
 - a) Síndromes pseudogripais (formulações de interferão β);
 - b) Lipoatrofia (formulações de acetato de glatirâmero);
 - c) Alopecia e aumento das transaminases (teriflunomida);
 - d) Alterações gastrointestinais e rubor facial (fumarato de dimetilo);



- e) Reações relacionadas com infusão: cefaleias, náuseas, pirexia e *rash* cutâneo (alemtuzumab);
 - f) Patologias autoimunes da tiroide, sob forma de hiper ou hipotiroidismo (alemtuzumab).
- K. Apesar destes efeitos serem considerados ligeiros ou moderados, são reconhecidos, na atualidade, como fatores importantes para o nível de adesão ao tratamento e exigem vigilância clínica adequada^{29,33,36,60}.
- 1) Efeitos raros e potencialmente graves, tais como:
 - a) Insuficiência hepática (formulações de interferão β , teriflunomida);
 - b) Necrose da pele (acetato de glatirâmero);
 - c) Teratogenicidade (teriflunomida);
 - d) Linfopenia grave i.e. $<0,2 \times 10^9/l$ (fumarato de dimetilo e fingolimod);
 - e) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatias incluindo por anticorpos anti-MBG (alemtuzumab);
 - f) Doenças linfoproliferativas e cardiotoxicidade (mixantrona), pelo que adose cumulativa máxima é 100 mg/m^2 de superfície corporal.
- L. Tendo em conta a existência das diferentes formulações de interferão β , com doses, vias e metodologias de administração distintas, a escolha do fármaco é da exclusiva responsabilidade do neurologista do centro de tratamento de esclerose múltipla ou da consulta de neurologia de esclerose múltipla, devendo a decisão ser partilhada com o doente^{6,56,57}.
- M. Relativamente à avaliação da adesão ao tratamento e avaliação da resposta terapêutica deve ser considerada como ausência ou inadequação da resposta à terapêutica, quando se observa evidência clínica ou imagiológica de atividade de doença não suficientemente controlada pela intervenção terapêutica, relativamente à situação prévia à introdução do fármaco modificador da esclerose múltipla⁶¹ (Anexo 1).
- N. A avaliação da eficácia terapêutica nos doentes sob tratamento modificador da doença deverá ser realizada periodicamente e de acordo com a análise de parâmetros específicos (Anexo 1).



- O. A mulher com esclerose múltipla sob terapêutica modificadora da doença deverá ser aconselhada a utilizar um método anticoncepcional.
- P. Não há evidência de aumento dos efeitos adversos em mulheres grávidas com esclerose múltipla sob tratamento com terapêutica modificadora, seja com formulações de interferão β ou com acetato de glatirâmero⁶²⁻⁶⁴. As formulações de interferão β , natalizumab, fingolimod e alemtuzumab e fumarato de dimetilo, na classificação da categoria de risco, segundo a FDA, para a gravidez, tem categoria C e o acetato de glatirâmero tem categoria de risco B^a. A teriflunomida tem efeitos teratogénicos conhecidos considerada pela FDA na categoria X^{b,23}.

Fundamentação

- A. A esclerose múltipla é uma doença neurológica crónica que afeta essencialmente pessoas jovens, com manifestações variadas que provocam diferentes tipos e graus de incapacidade. Nos países desenvolvidos, a esclerose múltipla é uma das principais causas de incapacidade neurológica não traumática no jovem adulto.
- B. Em cerca de 85% dos doentes a esclerose múltipla evolui por surtos. Numa parte significativa dos casos, logo no primeiro episódio clínico, observam-se lesões disseminadas no sistema nervoso central, visualizadas pela ressonância magnética. Atualmente é aceite que os doentes com primeiro evento clínico sugestivo de doença desmielinizante e lesões na ressonância magnética têm indicação para iniciar um tratamento modificador da doença com objetivo de atrasar um segundo evento clínico ou aparecimento de novas lesões na ressonância magnética.
- C. Apesar de, na atualidade, não existir cura para a esclerose múltipla, o tratamento é possível exigindo, porém, uma abordagem multidisciplinar. O tratamento da esclerose múltipla, embora obedeça a regras gerais de atuação, não deixa de ter um caráter individualizado².
- D. No tratamento da esclerose múltipla devem ser consideradas quatro diferentes abordagens:

- 1) Tratamento dos surtos;

^a Categoria B: Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos controlados em grávidas, ou estudos em animais demonstraram um efeito adverso mas estudos controlados em grávidas não demonstraram esse risco.

^b Categoria X: fármacos contraindicado na gravidez por risco de malformações fetais



- 2) Tratamento dos sintomas;
 - 3) Tratamento modificador da doença;
 - 4) Tratamento de suporte.
- E. A terapêutica modificadora da doença está indicada na grande maioria dos casos de esclerose múltipla, com vista a modificar a evolução, reduzindo o número dos surtos ou diminuindo a progressão da incapacidade^{2,6}. Na generalidade dos fármacos modificadores da doença, a redução no número dos surtos e da progressão da doença torna-os úteis nos doentes com surtos, tanto mais que os efeitos colaterais são suportáveis e tratáveis.
- F. No âmbito dos ensaios clínicos que suportam a evidência de eficácia dos diferentes fármacos modificadores da doença, a adesão ao tratamento é alta⁵⁵. Na prática clínica, a diminuição desta adesão resulta, em parte, da necessidade de administração dos fármacos de primeira linha por via parentérica^{6,55,60}. A experiência clínica com o fármaco oral fingolimod não permite ainda conhecer o seu perfil de segurança a longo prazo, pelo que a sua utilização em primeira linha na Europa está limitada a doentes graves em rápida evolução².
- G. A educação terapêutica e a informação à pessoa com esclerose múltipla e a disponibilidade da equipa do centro de tratamento de esclerose múltipla e da consulta de neurologia de esclerose múltipla são essenciais para melhorar a adesão ao tratamento.
- H. Não existem, ainda, estudos controlados que permitam definir um programa terapêutico padronizado aceite internacionalmente, sendo, portanto, difícil estabelecer o momento de início e de conclusão deste tipo de tratamento. Alguns conceitos gerais e instrumentos de avaliação de resposta à terapêutica são globalmente aceites pela comunidade científica que acompanha e trata os doentes com esta patologia.
- I. O natalizumab, fingolimod e alemtuzumab, apesar de terem uma eficácia clínica superior às formulações de interferão β , acetato de glatirâmero, teriflunamida e fumarato de dimetilo, apresentam questões relativamente a perfis de segurança e a efeitos a longo prazo^{2,6}. No futuro, os estudos *postmarketing* sobre a segurança destes fármacos serão fundamentais para avaliar se a indicação destes pode ser modificada. À data desta publicação, o natalizumab e fingolimod são



- recomendados como fármacos de primeira linha apenas em doentes com esclerose múltipla grave em rápida evolução. A mitoxantrona é um imunossupressor cujos riscos são reconhecidos^{6-8,50}.
- J. As formulações orais de teriflunomida e de fumarato de dimetilo foram introduzidas mais recentemente no tratamento de doentes com esclerose múltipla, pelo que os perfis de segurança a longo prazo ainda não são completamente conhecidos^{23,26}. Existe contudo informação de utilização de longo prazo com moléculas semelhantes (leflunomida utilizada na artrite reumatoide e esteres de ácido fumárico no tratamento da psoríase)⁶.
- K. O alemtuzumab foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2013 para tratamento de doentes com esclerose múltipla forma surto-remissão ativa, seja atividade clínica ou imagiológica²⁹. Em 2014 foi aprovado pela FDA para doentes com esclerose múltipla forma surto-remissão ativa que tenham sido refratários a pelo menos 2 tratamentos modificadores de doença³⁸. *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) aprovou o fármaco em 2014 para doentes com esclerose múltipla forma surto-remissão ativa, definindo pelo menos 2 surtos nos 2 últimos anos³⁰. Assim, e considerando as questões de segurança do fármaco, a opinião da comissão é que o alemtuzumab deve ser utilizado em doentes com esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução.
- L. A população pediátrica corresponde a 2,7-10,5% dos casos de esclerose múltipla e o número de surtos é superior aos ocorridos na população adulta, traduzindo uma doença com alta atividade inflamatória⁴². Dada a inexistência de ensaios clínicos com estes fármacos em idade pediátrica é lícito a transposição do conhecimento do tratamento no adulto sendo fundamental a relação risco/benefício. A informação existente não permite avaliar com exatidão o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva, infeções graves, melanomas e outras doenças malignas, em particular no contexto de um sistema imune imaturo ou em populações em que ocorre exposição primária a determinados vírus, nomeadamente o vírus JC, tal como ocorre nas idades pediátrica e jovens com esclerose múltipla⁴²⁻⁴⁵.
- M. A segurança, incluindo efeitos adversos mais graves e potenciais efeitos numa futura gravidez das formulações de interferão β e de acetato de glatirâmero são bem conhecidas dado terem utilização na prática clínica superior a 15 anos, sendo ambos os tratamentos seguros e bem tolerados^{63,64}.



Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Percentagem (%) de doentes com esclerose múltipla em tratamento com terapêutica modificadora de primeira linha, de acordo com a indicação clínica:
 - a) Numerador: número de doentes com esclerose múltipla, que de acordo com a indicação clínica, estão em tratamento com terapêutica modificadora da doença de primeira linha;
 - b) Denominador: número total de doentes com esclerose múltipla, inscritos em cada unidade de saúde.
 - 2) Custo médio de tratamento da esclerose múltipla através de terapêutica modificadora:
 - a) Numerador: custo das embalagens dispensadas de determinado fármaco modificador da esclerose múltipla;
 - b) Denominador: número de doentes com esclerose múltipla, em tratamento com determinado fármaco modificador da doença.
 - 3) Percentagem (%) de doentes com esclerose múltipla, cujo fármaco modificador da doença foi alterado pelo fármaco alternativo, na mesma indicação clínica:



- a) Numerador: número de doentes com esclerose múltipla, cujo fármaco modificador da doença foi alterado por outro fármaco modificador da doença, dentro da mesma forma clínica de esclerose múltipla;
- b) Denominador: número total de doentes com esclerose múltipla, inscritos em cada unidade de saúde, com uma determinada forma clínica da esclerose múltipla.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Livia Sousa e Ana Martins Silva (coordenação científica), João Sá, Armando Sena, Fernando Matias, Joaquim Pinheiro, José Grilo, Maria José Sá, Mário Veloso e Rui Pedrosa.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma é efetuada por Henrique Luz Rodrigues, responsável, no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde, pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.



Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
EDSS	<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose múltipla
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
JC	John Cunningham
RM	Ressonância magnética

Referências Bibliográficas

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol. 2011 Feb; 69(2):292-30.
2. Hartung HP, Montalban X, Sorensen PS, Vermersch P, Olsson T. *Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis*. Expert Rev Neurother. 2011 Mar;11 (3):351-62.
3. Frohman EM, Stüve O, Havrdova E, Corboy J, Achiron A, Zivadinov R, Sorensen PS, Phillips JT, Weinshenker B, Hawker K, Hartung HP, Steinman L, Zamvil S, Cree BA, Hauser S, Weiner H, Racke MK, Filippi M. *Therapeutic considerations for disease progression in multiple sclerosis: evidence, experience, and future expectations*. Arch Neurol. 2005 Oct;62(10):1519-30.
4. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. *Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations*. J Neurol. 2008 Oct;255(10):1449-63.



5. O'Connor P, Devonshire V; Canadian Network of MS Clinic. *The use of disease-modifying agents in multiple sclerosis--by the Canadian Network of MS Clinics*. Can J Neurol Sci. 2008 May;35(2):127-32.
6. Wingerchuk, D.M. and J.L. Carter, *Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies*. Mayo Clin Proc, 2014. 89(2): p. 225-40.
7. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. *Mitoxantrone for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4).
8. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; *Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2010 May 4;74(18):1463-70.
9. Freedman MS. *Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies*. Neurology. 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1):S26-34.
10. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. *Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet. 2004;364(9444):1489–1496.
11. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. *Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis*. N. Engl. J. Med. 2000;343(13):898–904.
12. 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*. The Lancet. 2007;370(9585):389–397.
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 Apr 16; (2).
14. 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*. The Lancet. 2009; 374(9700):1503–1511.

15. Miller, A.E., et al., *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*, 2014. 13(10): p. 977-86.
16. IFNb Multiple Sclerosis Study Group. *Interferon b-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Neurology* 1993; 43(4), 655–661;.
17. PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*) Study Group. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis*. *Lancet* 1998; 352(9139), 1498–1504.
18. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a Phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial*. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45(7), 1268–1276.
19. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. *Glatiramer acetate for multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5).
20. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2011. 365(14): p. 1293-303.
21. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3): p. 247-56.
22. Vermersch, P., et al., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. *Mult Scler*, 2014. 20(6): p. 705-16.
23. European Medicines Agency. Teriflunamida (Aubagio®): Documento disponível online http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002514/WC500148685.pdf. Consultado a 06/04/2015.
24. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2012. 367(12): p. 1087-97.
25. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2012. 367(12): p. 1098-107.



26. European Medicines Agency. Fumarato Dimetilo (Tecfidera®). Documento disponível online http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf. Consultado a 06/04/2015.
27. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. 380(9856): p. 1819-28.
28. Investigators, C.T., et al., *Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2008. 359(17): p. 1786-801.
29. European Medicines Agency. Alemtuzumab (Lemtrada®). Documento disponível online http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003718/WC500150523.pdf. Consultado a 06/04/2015.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alemtuzumab (Lemtrada®). Documento disponível online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>. Consultado a 06/04/2015.
31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdová E et al. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N. Engl. J. Med. 2006: 354(9), 899–910;
32. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. *Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10).
33. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento: Natalizumab (Tysabri®). Documento disponível online <http://www.ema.europa.eu>. Consultado a 8/08/2012.
34. Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N. Engl. J. Med. 2010: 362(5), 387–401.
35. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N. Engl. J. Med. 2010: 362(5), 402–415.
36. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento: Fingolimod (Gilenya®). Documento disponível online <http://www.ema.europa.eu>. Consultado a 8/08/2012.
37. Hartung, H.P., O. Aktas, and A.N. Boyko, *Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult Scler, 2015. 21(1): p. 22-34.

38. Food and Drug Administration. Alemtuzumab (Lemtrada®). *Documento disponível online:* http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf. Consultado a 06/04/2015.
39. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. *Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1.
40. Hartung H, Gonsette R, König N et al. *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial*. Lancet. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
41. Fox EJ. *Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review*. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):461-74.
42. Yeh EA. *Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis*. Curr Treat Options Neurol. 2011 Dec;13(6):544-59.
43. Narula, S., S.E. Hopkins, and B. Banwell, *Treatment of pediatric multiple sclerosis*. Curr Treat Options Neurol, 2015. 17(3): p. 336.
44. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. *Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis*. Neurology. 2009 Jun 16;72(24):2076-82.
45. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. *Moving on to second-line therapies in pediatric MS: Immunosuppression with cyclophosphamide*. Neurology. 2009 Jun 16;72(24):2064-5.
46. Havrdová E, Galetta S, Hutchinson M et al. *Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study*. Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):254-60.
47. Hunt D, Giovannoni G. *Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring*. Pract Neurol. 2012 Feb;12(1):25-35.
48. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, Kappos L, Kieseier BC, Montalban X, Olsson T. *Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab*. Mult Scler. 2012 Feb;18(2):143-52.
49. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa N.º 20/DQS/DGIDI de 11-12-2009 "Gestão Integrada da Esclerose Múltipla – Centros de Tratamento e Consultas de Neurologia.

50. Scott LJ, Figgitt DP. *Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis*. CNS Drugs. 2004;18(6):379-96.
51. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Mult Scler. 2008 ;14(9):1157-74.
52. Lublin F and Reinold SC, for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey*. Neurology 1996; 46: 907-911.
53. Goodin DS, Bates D. *Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode*. Mult Scler. 2009;15(10):1175–1182.
54. Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, et al. *Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis*. Archives of Neurology. 2006;63(4):614–619.
55. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. *Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence*. Mult Scler. 2012 Jul;18(7):932-46.
56. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. *A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type*. Clin Ther. 2010 Oct;32(11):1871-88.
57. R M. Herndon, R. A. Rudick, F. E. Munschauer III et al., *"Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta- 1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis,"* Mult Scler. 2008: vol. 11, no. 4, pp. 409–419, 2005.
58. Miller, V. Spada, D. Beerkircher, and R. R. Kreitman. *Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult Scler. 2008 May;14(4):494-9.
59. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, Bogumil T, Beckmann K, Konieczny A; Investigators of the 16-Year Long-Term Follow-Up Study. *Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS*. Neurology 2010 Jun 8;74(23):1877-85.



60. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC; GAP Study Group. *The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):69-77.
61. Hutchinson M. *Predicting and preventing the future: actively managing multiple sclerosis*. Pract Neurol 2009;9:133-143.
62. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. *Multiple sclerosis: management issues during pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Jul 15;115(1):3-9.
63. Weber-Schoendorfer and C. Schaefer. *Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study*. Mult Scler. 2009 Sep;15(9):1037-42.
64. H. J. Salminen, H. Leggett, and M. Boggild, "Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. J Neurol. 2010 Dec;257(12):2020-3.

ANEXOS

Anexo I - Quadro

Quadro 1 – Parâmetros de avaliação da resposta à terapêutica^{a,b}

Clínica	<ul style="list-style-type: none">- Avaliação neurológica incluindo cálculo do EDSS e avaliação cognitiva;- Número de surtos;- Gravidade dos surtos;- Número de ciclos de corticoterapia prescrita;- Alteração na capacidade de realizar as tarefas diárias;- Medidas de qualidade de vida.
Ressonância magnética	<ul style="list-style-type: none">- Número de lesões hiperintensas em T2;- Número de lesões hipointensas em T1;- Existência e número de lesões que captam contraste.

^a Não existem estudos controlados que permitam definir quando deve ser suspenso o tratamento modificador em doentes com avaliação regular e doença controlada. Caso exista efeito terapêutico (isto é, redução evidente dos surtos e/ou gravidade dos surtos e/ou progressão da doença comparativamente ao estado pré-medicação) e ausência de efeitos secundários, não existem dados que suportem a suspensão desta terapêutica.

^b Não existem estudos controlados que permitam definir quando deve ser suspenso o tratamento modificador em doentes com avaliação regular e doença controlada. Caso exista efeito terapêutico (isto é, redução evidente dos surtos e/ou gravidade dos surtos e/ou progressão da doença comparativamente ao estado pré-medicação) e ausência de efeitos secundários, não existem dados que suportem a suspensão desta terapêutica.