

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

ASSUNTO:	Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla
PALAVRAS-CHAVE:	Esclerose Múltipla
PARA:	Centros de Tratamento e Consultas de Neurologia de Esclerose Múltipla
CONTACTOS:	Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Consideram-se elegíveis para o tratamento da esclerose múltipla, através de terapêutica modificadora da doença, os doentes que apresentem as seguintes formas clínicas da esclerose múltipla:
 - a) síndrome clínico isolado (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*)²⁻⁵;
 - b) surto-remissão (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*)²⁻⁵;
 - c) secundária progressiva com surtos (*Nível de evidência A, grau de recomendação II*)²⁻⁵.
 - d) progressiva recidivante (*Nível de evidência B, grau de recomendação II*)⁶⁻⁷.
2. Considera-se como terapêutica modificadora da esclerose múltipla de primeira linha ou em doentes não tratados previamente, na idade adulta, de acordo com a forma de esclerose múltipla:
 - a) síndrome clínico isolado⁹⁻¹³:
 - i. formulações de interferão β (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - ii. acetato de glatirâmero (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - b) surto-remissão¹⁴⁻¹⁷:
 - i. formulações de interferão β (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - ii. acetato de glatirâmero (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
 - c) surto-remissão grave em rápida evolução:
 - i. natalizumab (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*)¹⁸⁻¹⁹;
 - ii. fingolimod (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*)²⁰⁻²¹;
 - d) progressiva-recidivante:
 - i. mitoxantrona (*Nível de evidência B, grau de recomendação II*)⁶⁻⁷.
 - e) secundária progressiva acompanhada de surtos:
 - i. formulações de interferão β (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*)²²;

- ii. mitoxantrona (*Nível de evidência A, grau de recomendação II*)^{6-7,23-24}.
3. Considera-se como terapêutica modificadora da esclerose múltipla de segunda linha ou para escalonamento terapêutico, na idade adulta, de acordo com a forma de esclerose múltipla:
- a) surto-remissão com doença ativa ou refratária à terapêutica de primeira linha:
- i. natalizumab (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
- ii. fingolimod (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*)
- iii. mitoxantrona (*Nível de evidência A, grau de recomendação II*) [off-label na União Europeia];
- b) secundária progressiva acompanhada de surtos:
- i. mitoxantrona (*Nível de evidência A, grau de recomendação II*) [off-label na União Europeia];
4. Na criança, a terapêutica modificadora da esclerose múltipla:
- a) considerada como terapêutica de primeira linha, com indicações semelhantes às usadas nos adultos²⁵:
- ii. formulações de interferão β (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*);
- iii. acetato de glatirâmero (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
- b) considerada como terapêutica de segunda linha, no caso de falência de resposta dos fármacos modificadores da doença, estão indicados:
- i. natalizumab (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*);
- ii. ciclofosfamida (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*)²⁶⁻²⁷.
5. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
6. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- 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*)²⁻⁸.
- 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^{2,28};
- D. A esclerose múltipla apresenta uma evolução clínica heterogénea, apresentando várias formas clínicas²⁹, a saber:
- a) surto-remissão:

- i. os doentes apresentam manifestações clínicas em surtos bem definidos, seguindo-se recuperação completa ou parcial;
 - ii. os períodos entre os surtos caracterizam-se por ausência de progressão da doença.
 - b) secundária progressiva:
 - i. inicialmente com curso de surto-remissão seguido por uma progressão com ou sem surtos, remissões mais curtas e progressão entre os surtos.
 - c) primária progressiva:
 - i. existe uma progressão desde o início com ocasional estabilização e ou escassa melhoria clínica de curta duração
 - d) progressiva recidivante:
 - i. existe uma progressão desde o início, com surtos bem definidos com recuperação completa ou parcial;
 - ii. os períodos entre os surtos caracterizam-se por uma contínua progressão da doença.
 - e) síndrome clínico isolado:
 - i. em cerca de 85% dos doentes 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. Lesões disseminadas no sistema nervoso central, cumprindo estes doentes o conceito de doentes com síndrome clínico isolado²⁸;
 - ii. os doentes com síndrome clínico isolado, caracterizam-se por terem um episódio clínico agudo sugestivo de doença desmielinizante;
 - iii. 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 tempo²⁸;
 - iv. o risco de desenvolver esclerose múltipla em doentes com síndrome clínico isolado 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^{28,30-31};
 - v. estudos randomizados em doentes com síndrome clínico isolado permitiram demonstrar que o tratamento precoce com formulações de interferão β e acetato de glatirâmero, pode atrasar o diagnóstico de esclerose múltipla, seja por atrasar um segundo evento clínico ou o aparecimento de uma nova lesão nos exames de ressonância⁹⁻¹³.
- E. A esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução é definida por:
 - a) dois ou mais surtos incapacitantes em um ano e uma ou mais lesões que captam gadolínio na ressonância magnética cerebral;
 - b) aumento da carga lesional em T2 comparando ressonância magnética cerebral atual com a ressonância magnética cerebral prévia e recente;

- F. A esclerose múltipla surto-remissão com doença ativa, refratária à terapêutica modificadora da doença, de primeira linha, é definida por:
- pelo menos um surto no ano prévio sob tratamento modificador da doença;
 - pelo menos nove lesões hiperintensas 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:
- formulações de interferão β ;
 - acetato de glatirâmero;
 - natalizumab;
 - fingolimod;
 - mitoxantrona.
- H. O natalizumab, fingolimod 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 imunossuppressores ou fingolimod, necessário para início do natalizumab sendo recomendado um intervalo de pelo menos 8 a 12 semanas (o médico deverá assegurar-se de que o doente tem o seu sistema imune recuperado).
- J. Existem algumas recomendações específicas para cada de um dos fármacos, nomeadamente:
- natalizumab** – Nos doentes que iniciem ou se mantenham em tratamento com este fármaco, de forma individual, devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente^{2,32-35}:
 - disponibilização de informação adequada ao doente;
 - avaliação da relação risco/benefício do tratamento;
 - estratificação do doente tendo em conta 3 variáveis:
 - a serologia ao vírus John Cunningham (JC) ;
 - história passada no uso de imunossuppressores;
 - duração do tratamento com natalizumab.
 - durante o tratamento é necessária vigilância clínica e imagiológica para despiste de sinais sugestivos de infeção do sistema nervoso central, nomeadamente da leucoencefalopatia multifocal progressiva, considerando o aumento do risco desta infeção em doentes com serologia ao vírus positiva;
 - durante o período de tratamento, nos doentes cuja serologia ao vírus JC for negativa, a serologia deverá ser repetida, no mínimo, anualmente;

- vi. relativamente ao risco para a grávida, este fármaco está classificado, na categoria C* na classificação da FDA, pelo que as mulheres em idade fértil, em tratamento, deverão ser aconselhadas ao uso de métodos anticoncepcionais.
- b) **fingolimod** – nos doentes que iniciem este fármaco, deverão ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente³⁶:
- disponibilização de informação adequada ao doente;
 - todos os doentes, na primeira administração do fármaco, deverão ser observados e monitorizados através de com electrocardiograma contínuo por um período de 6 horas (para deteção de sinais e sintomas de bradicardia (caso ocorram sintomas relacionados com bradiarritmia após a toma). Se a bradicardia ocorrer, deverá iniciar-se um controle clínico adequado e o doente deve ser monitorizado e observado até à resolução dos sintomas;
 - nos doentes candidatos ao tratamento com este fármaco com doença cardiovascular ou cerebrovascular prévia em tratamento farmacológico com cardio-depressores, ou diabéticos, recomenda-se a avaliação médica pela cardiologia e pela oftalmologia, decorrente do risco acrescido para os efeitos cardiovasculares e edema da mácula;
 - os doentes sem história clínica de varicela ou que não estão vacinados contra o vírus Varicela-Zoster, ou seja com anticorpos negativos para a varicela, devem ser aconselhados a fazer a vacinação contra este agente antes do início do tratamento com fingolimod;
 - relativamente ao risco para a grávida, este fármaco está classificado, na categoria C, na classificação da FDA, pelo que as mulheres em idade fértil, em tratamento, deverão ser aconselhadas ao uso de métodos anticoncepcionais.
- c) **mitoxantrona** – nos doentes que iniciem este fármaco, deverão ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente^{7,32-46}:
- disponibilização de informação adequada ao doente, particularmente, no que concerne aos benefícios e riscos potenciais do fármaco a longo prazo (nomeadamente cardíacos e doenças hematológicas malignas);
 - consentimento informado escrito;
 - exame físico completo e avaliação da “imunocompetência”;
 - avaliação cardíaca através da realização de electrocardiograma e ecocardiograma (com particular atenção para a fração de ejeção ventricular esquerda deverá ser superior a 55%);
 - a monitorização da terapêutica inclui avaliação clínica e analítica, de periodicidade trimestral, com particular importância para avaliação cardíaca, quer durante como após a conclusão do tratamento;

* Categoria C: Estudos em animais não indicam risco para o feto e não existem estudos controlados em grávidas, ou não existem estudos animais ou humanos. O medicamento deve ser usado apenas se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

- vi. a dose cumulativa máxima é 100 mg/m² de superfície corporal;
 - vii. relativamente ao risco para a grávida, este fármaco está classificado, na categoria C, na classificação da FDA, pelo que as mulheres em idade fértil, em tratamento, deverão ser aconselhadas ao uso de métodos anticoncepcionais.
- K. Entre os medicamentos modificadores da esclerose múltipla, a escolha do fármaco deverá ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na análise rigorosa dos riscos e benefícios^{2,22-23}.
- L. A opção de escolha entre fingolimod ou natalizumab deverá ser resultante da indicação médica¹, de acordo com o considerado na alínea H do ponto “II – Critérios” desta Orientação.
- M. Os efeitos adversos associados ao uso dos fármacos modificadores da esclerose múltipla podem ser divididos em duas categorias³⁷⁻⁴¹:
- a) efeitos comuns, tais como, síndromes pseudogripais (na administração de formulações de interferão β) e lipoatrofia (na administração de formulações de acetato de glatirâmero). Apesar destes efeitos serem considerados “ligeiros”, são reconhecidos, na atualidade, como fatores importantes para o nível de adesão ao tratamento⁴²;
 - b) efeitos raros e graves, nomeadamente, a insuficiência hepática (na administração de formulações de interferão β) e necrose da pele com acetato de glatirâmero⁴⁰.
- N. 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 doente³⁷⁻³⁸.
- O. No primeiro trimestre de tratamento com interferão β , deverá ser realizado controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopénias e alterações das transaminases e, mais raramente, de alterações da tiróide.
- P. 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 múltipla⁴⁷ (*vide* Anexo 1).
- Q. 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 (*vide* Anexo 2).
- R. A mulher com esclerose múltipla sob terapêutica modificadora da doença deverá ser aconselhada a utilizar um método anticoncepcional.
- S. 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 glatirâmero⁴³⁻⁴⁴. As formulações de interferão β , na classificação da categoria

de risco, segundo a FDA, para a gravidez, na categoria C e o acetato de glatirâmero tem categoria de risco B[†].

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação e implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- C. Enquanto não estiver concluída a parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma, os hospitais, ao abrigo do Despacho nº 17069/2011 do Secretário de Estado da Saúde, terão de monitorizar os seguintes indicadores de avaliação:
 - a) Percentagem de doentes com esclerose múltipla em tratamento com terapêutica modificadora de primeira linha, de acordo com a indicação clínica:
 - i. 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.
 - ii. denominador: número total de doentes com esclerose múltipla, inscritos em cada unidade de saúde.
 - b) Custo médio de tratamento da esclerose múltipla através de terapêutica modificadora:
 - i. numerador: custo das embalagens dispensadas de determinado fármaco modificador da esclerose múltipla;
 - ii. denominador: número de doentes com esclerose múltipla, em tratamento com determinado fármaco modificador da doença.
 - c) Percentagem de doentes com esclerose múltipla, cujo fármaco modificador da doença foi alterado pelo fármaco alternativo, na mesma indicação clínica:
 - i. 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;
 - ii. denominador: número total de doentes com esclerose múltipla, inscritos em cada unidade de saúde, com uma determinada forma clínica da esclerose múltipla.

IV – 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.

[†] 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. 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:
- tratamento dos surtos;
 - tratamento dos sintomas;
 - tratamento modificador da doença;
 - tratamento de suporte.
- E. A terapêutica modificadora da doença está indicada para determinados casos de esclerose múltipla, com vista a modificar a evolução, reduzindo o número dos surtos ou diminuindo a progressão da incapacidade². 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 alta³⁷. Na prática clínica, a diminuição desta adesão resulta, em parte, da necessidade de administração dos fármacos de primeira linha por via parentérica^{37,42}. A experiência clínica com o fármaco oral (fingolimod) é limitada e não sendo completamente conhecido o seu perfil de segurança a longo prazo, pelo que a sua utilização em primeira linha 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 e o fingolimod, apesar de terem uma eficácia clínica superior às formulações de interferão β e acetato de glatirâmero, apresentam questões relativamente a perfis de segurança e a efeitos a longo prazo^{2,37}. 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 reconhecidos¹⁶.

- J. 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 inflamatória²⁵. O conhecimento atual da esclerose múltipla não permite conhecer 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 crianças e jovens com esclerose múltipla. Estes riscos deverão ser comparados aos existentes em crianças e adultos expostos à ciclofosfamida, particularmente ao cancro da bexiga e neoplasias secundárias, assim como a aumento de infertilidade²⁵⁻²⁷.
- K. 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^{6-7,23}.

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, pelo Grupo Técnico de Validação Terapêutica e de Boas Práticas Clínicas em Esclerose Múltipla e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Lúvia Sousa e Ana Martins Silva (coordenação científica), Fernando Guerra (coordenação executiva), João Sá, Armando Sena, Fernando Matias, Joaquim Pinheiro, José Grilo, Maria José Sá, Mário Veloso, Rui Pedrosa.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no sítio da internet desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

BIBLIOGRAFIA

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 con-

- siderations 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. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4);
 7. 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;
 8. Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology.* 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1):S26-34;
 9. 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;
 10. 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;
 11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *The Lancet.* 2007;370(9585):389-397;
 12. 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);
 13. 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;
 14. 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;
 15. 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;
 16. 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;
 17. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5);
 18. 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;
 19. 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);
 20. 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;
 21. 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;

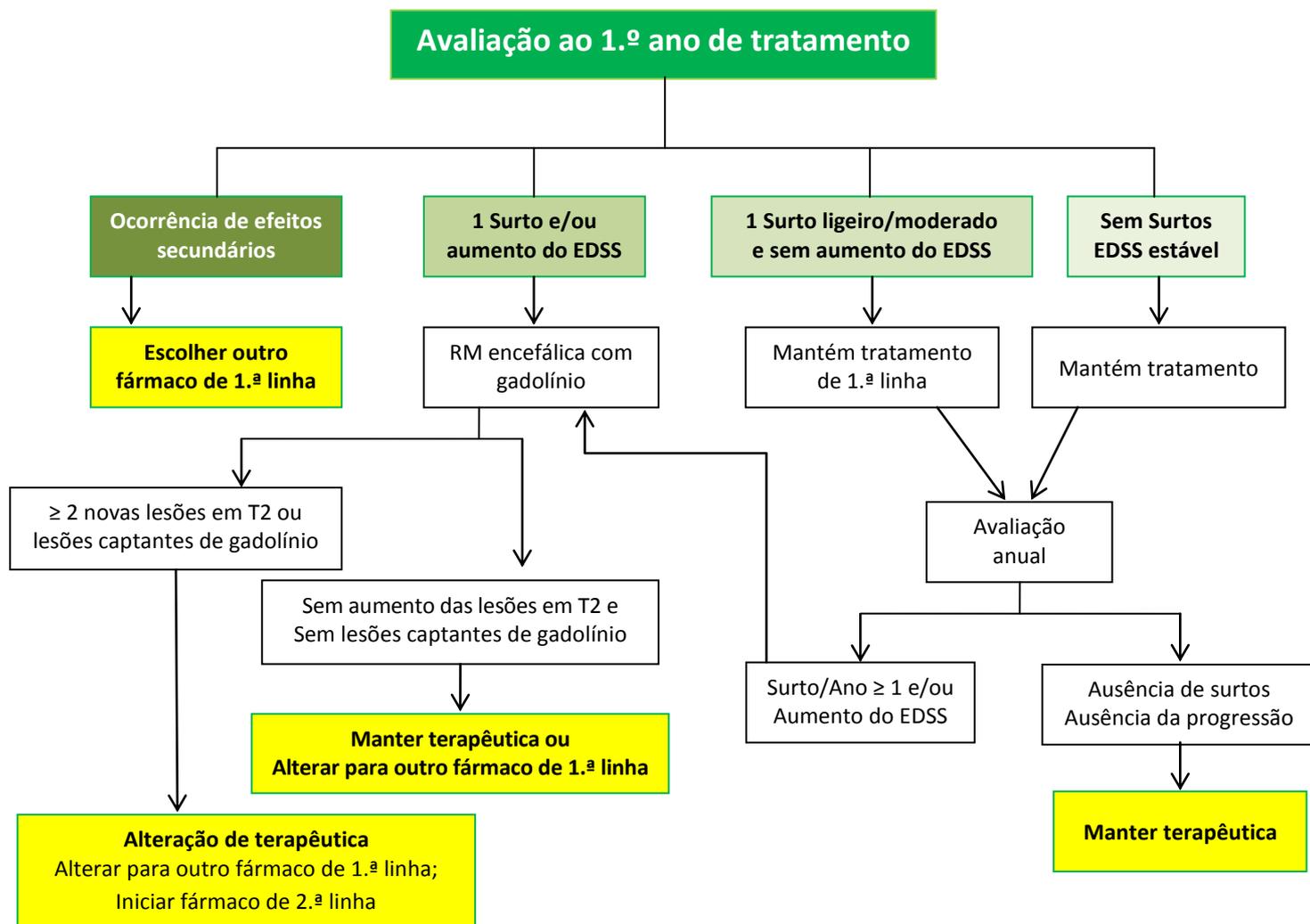
22. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1;
23. Hartung H, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25;
24. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther*. 2006 Apr;28(4):461-74;
25. Yeh EA. Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Dec;13(6):544-59;
26. 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;
27. 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;
28. 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;
29. Lublin F and Reingold 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;
30. 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;
31. 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;
32. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento: Natalizumab (Tysabri®). Documento disponível online <http://www.ema.europa.eu>. Consultado a 8/08/2012;
33. 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;
34. Hunt D, Giovannoni G. Natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring. *Pract Neurol*. 2012 Feb;12(1):25-35;
35. 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 leucoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler*. 2012 Feb;18(2):143-52;
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. 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;
38. 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;
39. 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;
40. 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;
41. 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;
42. Devonshire V, Lapiere 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 adher-

- ence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):69-77;
43. 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;
44. Weber-Schoendorfer and C. Schaefer. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. Mult Scler. 2009 Sep;15(9):1037-42;
45. 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;
46. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2004;18(6):379-96;
47. Hutchinson M. Predicting and preventing the future: actively managing multiple sclerosis. Pract Neurol 2009;9:133-143;



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Anexo 1 – Fluxograma de apoio à decisão na avaliação do primeiro ano de tratamento com terapêutica modificadora da doença.



Anexo 2 – Metodologias de avaliação da resposta à terapêutica^{‡ §}

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;– 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.

[‡] 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.

[§] 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.