

Diagnóstico e Tratamento da Esclerose Múltipla

Academia Brasileira de Neurologia

Elaboração Final: 29 de Julho de 2001

Autoria: Callegaro D

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Pesquisa bibliográfica ampla nas bases de referências MEDLINE.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Fornecer orientações sobre o diagnóstico e tratamento da Esclerose Múltipla (EM).

INTRODUÇÃO

A EM é uma doença de caráter geralmente progressivo, na qual a inflamação e desmielinização da substância branca do sistema nervoso central resulta em vários sinais e sintomas neurológicos. Após 10 anos do início dos sintomas, 50% dos pacientes poderão estar inaptos para fazer atividades profissionais e mesmo as domésticas^{1,2}(D).

A evolução da EM é extremamente variável e imprevisível. Identificam-se dois cursos bem distintos da EM: o primeiro se denomina curso remitente/recorrente, mais comum no adulto jovem, onde os sintomas e sinais neurológicos são transitórios, sendo imprevisível o momento e a característica do próximo surto; e o segundo, denominado curso progressivo, no qual os sintomas e sinais neurológicos instalados se intensificam, sem remissão sendo o quadro neurológico mais sistematizado, geralmente com comprometimento motor (sistema piramidal e/ou cerebelar) e manifesta-se mais freqüente após os 40 anos²(D).

Em termos de freqüência, o curso remitente é mais comum, sendo observado em aproximadamente 85% dos pacientes^{2,3}(D).

A região sudeste do Brasil é aquela que apresenta o maior número de pacientes diagnosticados. Em estudo realizado na população da capital do Estado de São Paulo, em julho de 1997, obteve-se uma prevalência de 15 pacientes por 100 mil habitantes. Este resultado não permite realizar estimativas de prevalências para outras regiões do país, pois é muito diversa a composição étnica do Brasil⁴(B).

DIAGNÓSTICO

Os critérios para se estabelecer o diagnóstico da EM são clínicos. Utilizam-se as informações da anamnese para caracterizar a presença dos surtos e o exame neurológico para estabelecer correspondência entre os surtos e a estrutura do SNC lesada. As diferentes classificações propostas distinguem um diagnóstico denominado definido, no qual se exige a identificação de pelo menos dois surtos separados de pelo menos 1 mês, com sinais neurológicos revelando duas lesões distintas, em diferentes níveis topográficos da substância branca do SNC. As denominações

prováveis e possíveis são reservadas a situações em que a evolução em surtos pode estar presente, mas não há evidência clínica definida de lesões distintas^{3,5}(D).

Recentemente, os critérios de diagnóstico passaram a contar com o auxílio laboratorial, como exemplo os Critérios de Poser et al, de 1983. Esses critérios estão representados por pesquisa de bandas oligoclonais nas imunoglobulinas do LCR, de estudo da imagem do encéfalo e medula espinal por ressonância magnética. Estes exames permitem evidenciar a existência de processo inflamatório no LCR e lesões em estruturas do SNC sem tradução clínica, permitindo que as exigências para os critérios de diagnóstico definido venham a ser preenchidas. Quando o diagnóstico se realiza com auxílio laboratorial recebe a denominação de EM laboratorialmente definida⁵(D).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial deve ser a conduta clínica mais importante e que precede a confirmação da EM. Várias são as doenças que tem uma apresentação temporal e espacial de seus sinais e sintomas:

- Doenças desmielinizantes com padrão de evolução monofásico como a encefalomielite aguda disseminada, a mielite transversa aguda e a neurite óptica; sendo que nesta última, em aproximadamente dois terços dos pacientes, há infecção viral precedente;

- A mielínose pontina e extrapontina, leucodistrofias (adrenoleucodistrofia), mielopatia pós-irradiação são exemplos de doenças crônicas que apesar de não terem caráter inflamatório, lesam a mielina e podem apresentar evolução monofásica ou progressiva;

- As vasculites sistêmicas, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Sjögren, doença de Behçet

e sarcoidose podem ter comportamento semelhante a EM, tanto no padrão temporal como espacial dos sinais e sintomas neurológicos;

- Doença vascular cerebral como embolia de origem cardíaca em jovens, endocardite, síndrome do anticorpo anti-cardiolipina e cadosil;

- Síndromes infecciosas como sífilis meningovascular, doença de Lyme, Sida, mielopatia pelo HTLV-I;

- Síndromes paraneoplásicas, quando os sintomas neurológicos precedem o aparecimento da neoplasia, apresentando anticorpos antineuronal (anticélula de Purkinje), anti-Yo na síndrome cerebelar subaguda; encefalite do tronco cerebral, mielite, encefalomielite, apresentando anticorpos anti-Hu e anticorpo antinúcleo neuronal (ANNA-2);

- Malformações venosas, encefálicas ou medulares, da transição occípito-cervical (malformação de Chiari);

- Processos expansivos encefálicos ou medulares, principalmente os de natureza benigna;

- Doenças carenciais como mielose funicular, que pode envolver tratos mielinizados da medula, apresentando características progressivas simulando a esclerose múltipla progressiva primária;

- A neurite óptica como sintoma inicial da esclerose múltipla tem como característica fundamental a presença de dor ocular, principalmente à movimentação do olho, devendo ser diferenciada de outras perdas oculares agudas que embora não apresentem dores, entram no diagnóstico diferencial tais como: neuropatia

óptica anterior isquêmica, neuropatia óptica hereditária de Leber, coreoretinopatia serosa central, retinopatia associada à neoplasia (com anticorpos anti-recoverina);

- Doenças degenerativas como paraplegias e ataxias hereditárias^{3,6} (D).

TRATAMENTO

Apesar de ser considerada como uma doença autoimune, a resposta clínica aos imunossuppressores tem sido desapontadora. O controle da doença obtido com essas drogas sempre foi insuficiente, apesar que alguns deles demonstram maior eficiência⁷(D).

A introdução recente de imunomoduladores como o interferon beta produziu diminuição da frequência e severidade das recidivas e talvez da progressão da doença em pacientes ambulatoriais, portadores da forma “surto-remissão”: tanto o interferon beta 1a como o beta 1b diminuem a frequência dos surtos⁸⁻¹³(A).

O advento do acetato de glatiramer representou uma terapêutica que veio complementar o conjunto dos imunomoduladores, sendo recomendado como fármaco também de primeira opção no tratamento da esclerose múltipla ou como substituto para casos de falha do interferon, seja por ausência de resposta clínica, seja por efeitos adversos dos mesmos. Ensaio clínico descritos na literatura revelam um perfil de tolerância muito boa, sem evidências de alterações laboratoriais específicas ou efeitos clínicos adversos^{14,15}(A).

Para a forma progressiva secundária da doença, forma evolutiva, concomitante ou sequencial da forma surto remissão, foi comprovada a eficácia parcial do interferon beta 1b^{16,17} (A).

Entretanto, na forma progressiva primária da doença as evidências da eficácia destes tratamentos, em pequenas séries de casos e até a presente data, não há comprovação clínica da eficiência terapêutica dos imunomoduladores⁴(B)^{1,18}(D).

Apesar de aproximadamente 20% dos pacientes apresentarem uma evolução favorável, é recomendado iniciar o tratamento precoce em todos os casos que preencham os critérios que serão abaixo citados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO TRATAMENTO:

As seguintes situações são requeridas, cumulativamente, como critérios de inclusão:

- Portador de Esclerose Múltipla definida clínica ou laboratorialmente pelos critérios de Poser e colaboradores⁵(D);
- Idade entre 18 e 50 anos, no início do tratamento^{9,11-13}(A);
- Portadores de esclerose múltipla – forma definida clinicamente como “surto-remissão” ou progressiva secundária^{11,12,14,16}(A);
- Doença caracterizada como ativa: pela história clínica e ou por neuroimagem com ressonância magnética^{8,13,19}(A);
- Ter apresentado pelo menos 2 surtos da doença antes do início do tratamento^{1,9-11,13}(A);
- Apresentar pontuação na escala EDSS²⁰(D) (escala de incapacidade para esclerose múltipla) igual ou inferior a 6,5. Ter capacidade de deambular com ou sem ajuda^{11,21,22}(A)^{18,20}(D);
- Paciente ou familiar capaz de assegurar que a adesão ao tratamento será mantida e que

a monitorização dos efeitos adversos será adequadamente identificada tanto pela família como pelo médico neurologista que prescreveu o imunomodulador¹⁸(D);

- Paciente foi avaliado por neurologista em Centro Especializado em Esclerose Múltipla credenciado pelo Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS) e pelo gestor estadual^{18,23}(D);

- Foram excluídas outras doenças que clinicamente possam se assemelhar a Esclerose Múltipla, utilizando também o auxílio dos exames: ressonância magnética do neuro eixo e do líquido cefalorraqueano^{3, 6}(D).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos deste tratamento todos os pacientes que apresentarem pelo menos uma das situações abaixo:

1 - Esclerose Múltipla – forma progressiva primária^{1,9-11,13,18}(A);

2 - Esclerose Múltipla – forma surto - remissão caracterizada como doença muito avançada: com pontuação na escala EDSS²⁰ (D) maior do que 6,5^{1,9-11,13,18}(A);

3 - Pacientes do sexo feminino onde a possibilidade de concepção não pode ser adequadamente controlada^{18, 24}(A).

BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO^{9,12,16,19,21} (A)^{22,25}(B)²³(D):

- Melhora sintomática;
- Diminuição da frequência e severidade das recidivas;
- Redução do número de internações hospitalares.

APRESENTAÇÃO:

Existem 3 diferentes produtos disponíveis contendo interferon beta recombinante:

1. Interferon Beta – 1b – administração subcutânea¹³(A);
2. Interferon Beta – 1a – administração subcutânea¹¹(A);
3. Interferon Beta – 1a – administração intramuscular¹⁰(A).

O IFN beta-1a é a forma glicosilada e mais semelhante ao IFN humano e mais hidrossolúvel. Estudo recente demonstrou a superioridade do IFN beta-1b analisando a resposta de marcadores plasmáticos da atividade do interferon²⁵(B).

Entretanto, não há evidência de que estes achados se traduzam em superioridade clínica¹³(A). Assim, adotamos a assertiva da eficácia clínica semelhante das diferentes formas comerciais de interferon beta no tratamento da esclerose múltipla na forma surto-remissão^{11,13,18,24, 26}(A).

O acetato de glatiramer existe comercialmente na apresentação de ampolas de 20 mg para injeção subcutânea, sendo esta a única via de administração. Não pode ser usada intramuscular ou intravenosa¹⁴(A) .

O crescente interesse pelo estudo da EM em nosso meio, a identificação de maior número de casos, a criação de centros especializados de tratamento e as questões relacionadas à política de distribuição dos novos medicamentos pelas Secretarias Estaduais de Saúde, levaram-nos a criar o BCTRIMS (Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and Neuroimmunological Disorders). O BCTRIMS

visa organizar e fomentar a interação entre os pesquisadores de vários pontos do país, implementando estudos multicêntricos, assim como traçar condutas baseadas nas evidências científicas disponíveis em relação ao diagnóstico e ao tratamento¹⁸(D).

POSOLOGIA^{9,16}(A)^{22,25}(B)¹⁸(D):

Formas de administração:

Os 3 esquemas terapêuticos utilizando interferon beta serão aceitos na seguinte forma:

Posologia ^{9,16} (A) ^{22,25} (B) ¹⁸ (D):				
Formas de administração:				
Os 3 esquemas terapêuticos utilizando interferon beta serão aceitos na seguinte forma:				
Produto	Dose	Via	Intervalo	Conteúdo de IFN beta
IFNbeta1b	9,6MUI	Subcutânea	Dias alternados	250 µg
IFNbeta1a	12 MUI	Subcutânea	3 vezes por semana	44 µg
IFNbeta1a	6MUI	Intramuscular	1 vez por semana	30 µg

O interferon beta 1a está sendo prescrito na dose de 11µg, subcutânea três vezes por semana. Será aceita a continuação da prescrição nessa dosagem somente por mais 1 ano, a fim de facilitar o ajuste de dose para 44µg, subcutânea três vezes por

semana, dose atualmente preconizada, seguindo cronograma estabelecido pelo médico assistente.

Acetato de Glatiramer deverá ser utilizado, da seguinte forma:

Produto	Dose	Via	Intervalo
Acetato de Glatiramer	20 mg	subcutânea	diariamente

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO¹⁸(D):

Não há critérios definitivos na literatura para decidir sobre a suspensão do tratamento, exceto na vigência de efeitos adversos graves produzidos pelo interferon beta ou acetato de glatiramer.

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO^{9,16,18}(A):

Recomenda-se hemograma e provas de função hepática avaliados mensalmente nos primeiros 6 meses e após, a critério clínico. O uso deve ser interrompido em caso de aparecimento de efeitos colaterais graves.

Não há necessidade, em geral, de exame do líquido cefalorraqueano ou de neuroimagem pela ressonância magnética para o acompanhamento clínico destes pacientes.

Leucopenia, alteração das enzimas hepáticas, hipersensibilidade e depressão são efeitos potenciais dos imunomoduladores que, de acordo com seu médico assistente, deverá tomar a conduta mais adequada^{18,23}(D).

TEMPO DE TRATAMENTO¹⁸(D):

Indeterminado.

AS RECOMENDAÇÕES DO BCTRIMS QUANTO AO USO DE IMUNOMODULADORES NA EM (D):

- Os imunomoduladores devem ser exclusivamente prescritos por neurologistas clínicos;
- Os imunomoduladores devem ser prescritos somente para os pacientes com EM definido de acordo com os critérios diagnósticos de Poser e col.³(D);
- Os imunomoduladores só devem ser prescritos para pacientes com as formas remitente-recorrentes e progressivas secundárias. Não há indicação de seu uso nas formas primariamente progressivas;
- Os imunomoduladores só devem ser prescritos para pacientes com EDSS igual ou inferior a 6.5;
- O tratamento deve ser iniciado com doses mínimas preconizadas, mas que podem ser ajustadas, se necessário, durante a evolução;
- Não há imunomodulador de escolha no tratamento, podendo haver substituições no seu curso;
- Não há contra-indicação da associação de imunomoduladores a corticosteróides e/ou imunossuppressores;
- O uso de imunomoduladores deve ser interrompido em caso de efeitos colaterais graves;
- O uso de imunomoduladores deve ser monitorado com hemograma e provas de função

hepática, não havendo necessidade de RNM ou LCR na monitoração;

- Os imunomoduladores estão contra-indicados em mulheres grávidas e apenas devem ser prescritos para mulheres em idade reprodutiva que estejam em uso de métodos contraceptivos seguros;
- O tempo de tratamento ainda é indeterminado;
- Estas recomendações serão revistas e modificadas quando novas evidências e condutas se tornarem normas aceitas na literatura.

CENTROS DE REFERÊNCIA²³(D):

Recomenda-se a criação de centros de referência a serem cadastrados e credenciados pelo BCTRIMS, para avaliação do diagnóstico e quantificação da disfunção dos pacientes. Este trabalho será realizado por neurologistas clínicos nesses centros de referência, cuja aferição será considerada como indispensável para a liberação dos medicamentos. O seguimento do paciente deverá ser feito pelo seu médico assistente de origem, não havendo portanto quebra nesse relacionamento. A ele compete a identificação dos efeitos colaterais e conduzir o esquema terapêutico, nas nuances individuais, assim como a associação de medicamentos. Compete ao médico assistente apresentar ao paciente os riscos da terapêutica imunomoduladora e conjuntamente assinar o termo de consentimento informado, de acordo com a exigência do SAS do Ministério da Saúde²³(D).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudick RA. Disease Modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Arch Neurol* 1999; 56:1079-84.
2. McDonald I. Diagnostic methods and investigations in multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 251-79.
3. Callegaro D. Esclerose múltipla. In: Nitrini R, Bacheschi AL, editor. *A Neurologia que todo médico deve saber*. São Paulo: Maltese; 2001.
4. Callegaro D, Goldbaum M, Moraes L, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:1-6.
5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
6. Matthews B. Differential diagnosis of multiple sclerosis and related disorders. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, ed. *McAlpine's multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 223-50.
7. Johnson KP. Therapy of relapsing forms. In: Burks JS, Johnson KP, editors. *Multiple Sclerosis*. New York: Demos Med Publish; 2000.
8. Reder AT, Antel JP. Injecting rationale into interferon-beta therapy. *Neurology* 2000; 54:2034-5.
9. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta 1a on neurologic disability in multiple sclerosis. The multiple sclerosis collaborative research group (MSCRG). *Neurology* 1997; 49:358-63.
10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta 1a for progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-94.
11. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-504.
12. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Group. *Neurology* 1993; 43:655-61.
13. Interferon β -1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised, controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI analysis group. *Neurology* 1995; 45:1277-85.
14. 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 Research Group. *Neurology* 1995; 45:1268-76.
15. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Patients observed of 6 years Copolymer 1 Multiple Sclerosis study group. *Mult Scler* 2000; 6:255-66.
16. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon β 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon β 1b in Secondary Progressive MS. *Lancet* 1998; 352:1491-7.
17. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al. Effect of interferon β 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of an European multicenter randomized double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon β 1b in secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:850-9.
18. Tilbery CP, Moreira MA, Mendes MF, et al. Recommendations for the use of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis: the BCTRIMS consensus. Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58:769-76.
19. Li DK, Paty DW. UBC MS/MRI. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized double-blind, placebo-controlled study of interferon β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of relapses and disability by interferon beta 1a subcutaneously in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:197-206.
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 144-52.
21. Paty DW, Li DK. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis result of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43:662-7.
22. Liu C, Blumhardt LD. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Sci* 2000; 181:33-7.
23. Diário Oficial da União. Protocolo e diretrizes terapêuticas na esclerose múltipla. Ministério da Saúde -SAS no 184-E, 22 de setembro de 2000.
24. Evidence of interferon b1-a dose response in relapsing-remitting MS: OWIMS STUDY The once weekly interferon for MS. Study group. *Neurology* 1999; 53:679-86.
25. Rice GP, Oger J, Duquette P, et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999; 26:276-82.
26. Deisenhammer F, Mayringer A, Dilitz E, et al. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. *Neurology* 2000; 54:2055-60.