

Mônica F. Parolin e Jefferson Becker
(Organizadores)

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Doutor(a), eu tenho uma pergunta:
**QUAL O MELHOR TRATAMENTO INDICADO
PARA MIM?**



F
Fontenele
PÚBLICAÇÕES

Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa
em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas

Esclerose múltipla:

doutor(a), eu tenho uma pergunta...

qual o melhor tratamento indicado para mim?

Copyright © 2019

**Esclerose múltipla: doutor(a), eu tenho uma pergunta...
qual o melhor tratamento indicado para mim?™**

(Organizadores)

**Áudred Cristina Biondo Eboni, Jefferson Becker, Mônica K. Fiuza Parolin e
Natália Cirino Talim Menezes**

(Autores)

Áudred Cristina Biondo Eboni, Alessandro dos Santos Farias
Cristiane Franklin Rocha, Dagoberto Callegaro, Eber Castro Corrêa
Giordani Passos, Henry Sato, Jefferson Becker
Laura Fiuza Parolin, Marco Aurelio Lana Peixoto
Marcus Vinicius Magno Gonçalves, Mônica Koncke Fiuza Parolin
Natália Cirino Talim Menezes, Rafael Paternó, Thiago Junqueira
Vinicius Andreoli Schoeps, Yara Dadalti Fragoso

1ª Edição - 1ª tiragem - agosto de 2019

Publicação

Fontenele Publicações

Revisão:

Tânia Cotrim

Diagramação e Produção do E-book:

Cristiano Marques / Fontenele Publicações

Finalização de capa:

Fontenele Publicações

E-BOOK ISBN – 978-85-9585-370-6

CIP – (Cataloguing-in-Publication) – Brasil – Catalogação na Publicação
Ficha Catalográfica feita na editora

Eboni, Áudred Cristina Biondo; Becker, Jefferson;

Parolin, Mônica K. Fiuza; Menezes, Natália Cirino Talim

Esclerose múltipla: doutor(a), eu tenho uma pergunta... / [Organização:

Áudred Cristina Biondo Eboni; Jefferson Becker; Mônica K. Fiuza Parolin; Natália
Cirino Talim Menezes]. 1 ed. São Paulo Fontenele Publicações, 2019.

80 p.; 21 cm (broch.)

E-BOOK ISBN 978-85-9585-370-6

CDD 616.834

EB16e

CDU 61

Índice para catálogo sistemático

1. Esclerose múltipla. 2. Medicina. I. Título

Fontenele Publicações

Rua Andaraí, 910 – Vila Maria – São Paulo-SP – CEP: 02.117-001

WhatsApp: 11 9-8635-8887

São Paulo: 11 4113-1346

contato@fontenelepublicacoes.com.br

Mônica Koncke Fiuza Parolin
Jefferson Becker
Áudred Cristina Biondo Eboni
Natália Cirino Talim Menezes
(Organizadores)

Esclerose múltipla:

doutor(a), eu tenho uma pergunta...

qual o melhor tratamento indicado para mim?

(Autores)

Áudred Cristina Biondo Eboni
Alessandro dos Santos Farias
Cristiane Franklin Rocha
Dagoberto Callegaro
Eber Castro Corrêa
Giordani Passos
Henry Sato
Jefferson Becker
Laura Fiuza Parolin
Marco Aurelio Lana Peixoto
Marcus Vinicius Magno Gonçalves
Mônica Koncke Fiuza Parolin
Natália Cirino Talim Menezes
Rafael Paternó
Thiago Junqueira
Vinicius Andreoli Schoeps
Yara Dadalti Fragoso

nota dos autores



Esse material é um seguimento ao trabalho realizado pelo grupo de profissionais do Comitê Científico e da Comissão de Relação com Sociedade Civil do BCTRIMS, e convidados, todos com experiência no atendimento a pacientes com Esclerose Múltipla. Neste, o foco será o Tratamento da Esclerose Múltipla.

O objetivo deste livro é ajudar o paciente portador de Esclerose Múltipla e familiares a entender os vários tratamentos existentes e, junto com seu médico, fazer a melhor opção naquele determinado momento.

Áudred Cristina Biondo Eboni
Neuropsicopedagoga clínica –
Joinville, SC

Membro do BCTRIMS e da Academia Brasileira de Neurologia.

Alessandro dos Santos Farias
Biólogo - Campinas, SP

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Campinas (2002), mestrado em Clínica Médica pela Unicamp (2004) e doutorado em Clínica Médica/Neuroimunologia pela Unicamp (2009), com período Sandwich no Max Planck Institut für Neurobiologie (2005-2006). Atualmente é Chefe do Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biologia da UNICAMP.

Cristiane Franklin Rocha
Neurologista – Belo Horizonte, MG

Doutora em Neuro-Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Membro da Comissão de Relação com Sociedade Civil do BCTRIMS.

Dagoberto Callegaro
Neurologista – São Paulo, SP

Chefe do ambulatório de neurologia do HC-FMUSP. Responsável pelo Ambulatório de doenças desmielinizantes do HC-FMUSP. Secretário tesoureiro do BCTRIMS

Eber Castro Corrêa
Neurologista – Brasília, DF.

Pós-graduado na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Diretor técnico da Clínicas e orientador médico da SEMBRA - Sociedade de Esclerose Múltipla de Brasília. Membro da Comissão de Relação com Sociedade Civil do BCTRIMS. Membro da Academia Brasileira de Neurologia.

Giordani Passos
Neurologista – Porto Alegre, RS

Neurologista do Hospital São Lucas e pesquisador do grupo de Neuroimunologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Fellowship em esclerose múltipla e outras doenças inflamatórias do sistema nervoso na Universidade de Oxford, Inglaterra.

Henry Sato
Neurologista – Curitiba, PR

Médico neurologista do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Coordenador do Setor de neuroimunologia (INC)

Jefferson Becker
Neurologista – Porto Alegre, RS

Professor de Neurologia da Escola de Medicina e pesquisador do Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre e doutor em Clínica Médica/Neurociências pela PUCRS. Presidente do BCTRIMS 2015-2019. Membro da Academia Brasileira de Neurologia.

Laura Fiuza Parolin
Neurologista – Curitiba, PR e
Joinville, SC

Membro do BCTRIMS e da Academia Brasileira de Neurologia.

Marco Aurelio Lana Peixoto
Neurologista – Belo Horizonte, MG

Professor Titular de Neurologia e Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Fundador e Coordenador do CIEM - Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais. Presidente do Conselho Diretor do BCTRIMS.

Marcus Vinicius Magno Gonçalves
Neurologista e Neurofisiologista –
Joinville, SC

Professor de Neurologia e de Fisiopatologia da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE). Membro do Comitê Científico do BCTRIMS. Membro da Academia Brasileira de Neurologia.

Mônica Koncke Fiuza Parolin
Neurologista – Curitiba, PR

Coordenadora da Comissão de Relação com Sociedade Civil do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS). Membro da Academia Brasileira de Neurologia, Secretária do Departamento Científico de Neuroimunologia 2017-2018

Natália Cirino Talim Menezes
Fonoaudióloga – Belo Horizonte, MG

Fonoaudióloga, pós-doutoranda do Programa de Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e membro da equipe de profissionais do Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais (CIEM-MG).

Rafael Paternó
Neurologista – São Paulo, SP

Mestre em neurologia pela Universidade Estadual de Campinas - Unicamp; Neurologista do Centro da Esclerose Múltipla (CATEM) – São Paulo; médico segundo assistente da disciplina de neurologia da Santa Casa de São Paulo.

Thiago Junqueira
Neurologista – Salvador, BA

Professor adjunto do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Doutor em Medicina/Neurologia pela Universidade de São Paulo (USP). Membro do BCTRIMS. Membro da Academia Brasileira de Neurologia. Membro da American Academy of Neurology.

Vinicius Andreoli Schoeps
Neurologista – São Paulo, SP

Médico Neurologista pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo com especialização em Neuroimunologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Colaborador do Grupo de Doenças Desmielinizantes do HC-FMUSP.

Yara Dadalti Fragoso
Neurologista – Santos, SP

Coordenadora do MS & Headache Research – Santos, SP. Neurologista, mestra e doutora em medicina pela Universidade de Aberdeen, Escócia.

CONTEÚDO

09	AGRADECIMENTO	30	TRATAMENTO MODIFICADOR DA ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM ORDEM DE APROVAÇÃO NO BRASIL)
11	COMITÊ BRASILEIRO DE TRATAMENTO E PESQUISA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS NEUROIMUNOLÓGICAS (BCTRIMS)	59	ESCLEROSE MÚLTIPLA – GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO
13	INTRODUÇÃO	61	SEGURANÇA NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA
15	VAMOS ENTENDER O QUE É O SISTEMA IMUNE?	66	TABELA COMPARATIVA: MEDICAMENTOS APROVADOS NO BRASIL PARA TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA
21	COMO ESCOLHER E INICIAR UM TRATAMENTO PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA?	72	SOLICITAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE
26	MEDICAMENTOS	73	REFERÊNCIAS
27	TRATAMENTO DO SURTO		

Agradecimento

Agradecemos a todos que de alguma forma ajudaram na elaboração deste livro:

Ao INSTITUTO PROBEM – ESCLEROSE MÚLTIPLA – PR – que muito tem se empenhado em ações junto a portadores de esclerose múltipla e que nos permitiu conhecer a voluntária Alessandra Tozi, ilustradora bastante envolvida no projeto.

A todas as Associações, Institutos e Organizações que trabalham em prol dos portadores de esclerose múltipla, ajudando a divulgar o que é a doença, e prestando assistência e orientação aos pacientes e familiares, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida.

Ao Dr. Cristiano Schaffer Aguzzoli pelas ilustrações do livro.

COMITÊ BRASILEIRO DE TRATAMENTO E PESQUISA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS NEUROIMUNOLÓGICAS (BCTRIMS)

O BCTRIMS é uma associação civil, de direito privado, sem fins lucrativos, que tem por finalidade promover o estudo, a educação, a pesquisa e a divulgação de informações sobre esclerose múltipla e outras doenças neuroimunológicas.

Ao longo de seus 20 anos, o Comitê vem atuando em diversas frentes. Primeiramente, foram (e continuarão a ser...) realizadas inúmeras atividades de Educação Médica Continuada, destacando-se o Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, de frequência anual. Esses eventos contam com inúmeros convidados nacionais e internacionais e com o apoio de diversas instituições, como a Academia Brasileira de Neurologia (ABN), os correspondentes Comitês Europeu, Americano, Latino-Americano e Pan-Asiático (ECTRIMS, ACTRIMS, LACTRIMS e PACTRIMS, respectivamente), a European Charcot Foundation, a Guthy-Jackson Charitable Foundation, o Colégio Brasileiro de Radiologia e a Sociedade Brasileira de Neurorradiologia. Além disso, são realizados Simpósios Regionais em todas as regiões do país, a fim de levar conhecimentos básicos para toda a comunidade médica, especialmente àqueles que têm menor experiência no tratamento de pacientes com essas doenças.

Diversas outras atividades foram feitas, como a criação das Ligas Jovem e a de Cuidados Multidisciplinares do BCTRIMS. Essas Ligas têm o objetivo de estimular o aprendizado da Neuroimunologia nos jovens neurologistas e em todos os demais profissionais ligados ao atendimento, tais como fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos, enfermeiros, educadores físicos, etc. Ademais, foi elaborado um Programa de Bolsas para Estágios em Neuroimunologia (PROBEN), com o intuito de enviar jovens neurologistas para participarem dos seus treinamentos em outras universidades nacionais (USP São Paulo, USP Ribeirão Preto, Unicamp, CIEM-UFMG e PUCRS) e internacionais (Harvard, em Boston e Mount Sinai Hospital, em Nova York, EUA; Centro de Esclerose Múltipla da Catalunha, em Barcelona, Espanha), a fim de terem mais experiência e conhecimento nas enfermidades neuroimunológicas.

Por fim, foram realizadas diversas pesquisas científicas pelos membros do Comitê ao longo de todos esses anos, tendo sido estimuladas, pelo BCTRIMS, a discussão e o apoio a várias delas. Para tanto, foi criado o Colóquio de Pesquisas do BCTRIMS. Durante esse evento, pesquisadores de diversas universidades brasileiras discutem e aprimoram suas pesquisas na área de Neuroimunologia. Para 2020, já estamos organizando mais uma novidade: o Simpósio de Pesquisa Translacional do BCTRIMS, onde serão reunidos vários pesquisadores nacionais, para discussão de trabalhos que envolvam aspectos de ciência básica até a aplicação clínica das suas descobertas.

Nada disso faria sentido, contudo, se não interagíssemos com os pacientes e cuidadores. Durante essas duas décadas, o BCTRIMS lutou (e continuará trabalhando...) pela incorporação dos tratamentos para a Esclerose Múltipla, tanto na rede pública, como na Agência Nacional de Saúde (ANS), que regula os planos de saúde privados. Além disso, publicou três Consensos sobre o tratamento da Esclerose Múltipla, sendo o último recentemente e em parceria com a ABN. Foram elaboradas, ainda, diversas atividades e encontros com os pacientes, como por exemplo, o Dia do Paciente (Patients' Day), realizado durante o Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla, de 2019, com o apoio e a participação da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) e da Amigos Múltiplos pela Esclerose (AME).

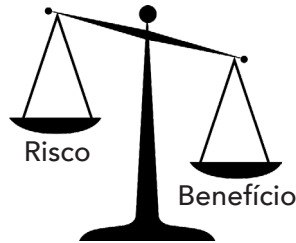
É nesse contexto de apoio e “empoderamento” dos pacientes que estamos produzindo esse segundo livro da série “Esclerose Múltipla – Doutor(a), eu tenho uma pergunta...”. Neste livro, abordaremos as questões relativas às medicações utilizadas para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

Leia o livro e discuta com seus familiares e amigos e, especialmente, com seu neurologista. O BCTRIMS entende a importância e apoia a participação dos pacientes na decisão sobre seus tratamentos. Esperamos que seja útil.

Boa leitura!

DR(A), PRECISO MESMO COMEÇAR A USAR ALGUM MEDICAMENTO? JÁ ESTOU SUPERBÊM!

Precisa sim! Uma vez feito o diagnóstico, independente da opção do tratamento a ser instituído, é muito importante que este se dê precocemente. Adiar o tratamento leva a uma pior evolução, ou seja, aumenta os riscos de acumular incapacidades. A escolha de um medicamento para tratar a Esclerose Múltipla não é uma escolha fácil, está associada a vários fatores e cada medicação é uma combinação de riscos e benefícios, sendo que, idealmente, os benefícios devem ter mais peso que os riscos, inerentes a qualquer tratamento.



DR(A), A ESCLEROSE MÚLTIPLA É UMA DOENÇA AGUDA?

Não! A esclerose múltipla é uma doença crônica, desmielinizante, imunomediada que afeta alguma parte do Sistema Nervoso Central, ou seja, encéfalo (cérebro, cerebelo e tronco cerebral) e/ou a medula espinhal.

DR(A), O QUE ACONTECE PARA INICIAR A DOENÇA?

Na esclerose múltipla, de repente, o sistema imune (células de defesa do organismo) passa a atacar uma parte do Sistema Nervoso Central, gerando um quadro de inflamação e, como consequência, leva à lesão da mielina, associado a uma perda neuronal (célula nervosa).

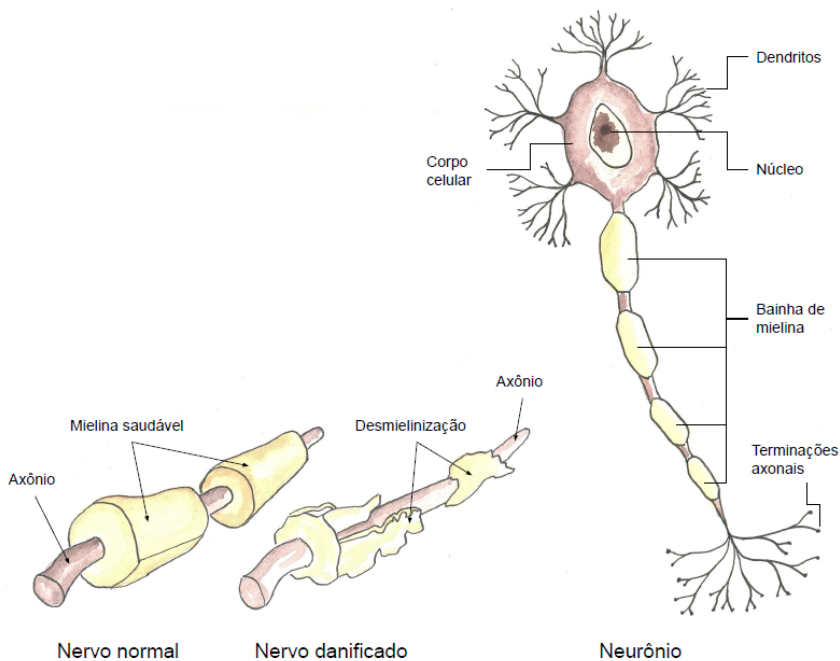


Figura 1. Como funciona a Esclerose Múltipla.
Desenho: Dr. Cristiano Aguzzoli

DR(A), O QUE É MIELINA?

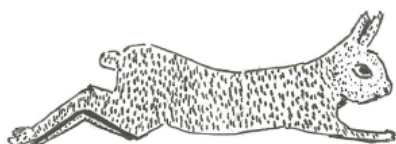
Mielina é uma bainha que envolve e protege as fibras, conhecidas como axônios, de uma célula nervosa. Parecido com o isolamento em torno de um fio elétrico.

Quando a bainha de mielina é saudável, os sinais nervosos são enviados e recebidos rapidamente. Quando ocorre a desmielinização (lesão com perda de parte da mielina), existe uma lentificação ou interrupção das mensagens do encéfalo e medula espinhal para o resto do corpo, levando aos sintomas da esclerose múltipla.

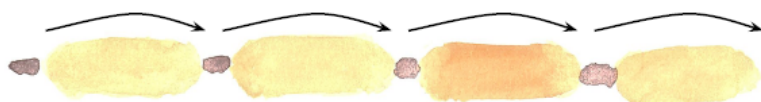
DR(A), COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO?

O diagnóstico é realizado através da avaliação de alteração clínica, exame neurológico e exames de imagem (ressonância magnética do crânio e das colunas cervical e torácica), além da exclusão de outras doenças. O exame de líquido (líquido da espinha) e potencial evocado podem vir a ser necessários para ajudar no diagnóstico.

Mensagem passa rapidamente ~ 400 Km/h

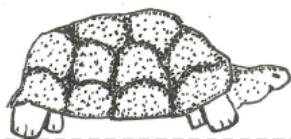


Sinal nervoso normal

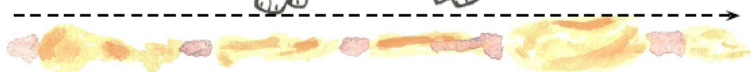


Neurônio normal - bainha de mielina intacta

Mensagem passa lentamente ~ 4 Km/h



Sinal nervoso alterado



Neurônio com lesão - bainha de mielina alterada ou destruída

Figura 2. Diferenciação dos sinais nervosos na Esclerose Múltipla.
Desenho: Dr. Cristiano Aguzzoli

VAMOS ENTENDER O QUE É O SISTEMA IMUNE?

DR(A), O QUE É O SISTEMA IMUNE?

O sistema imune é um sistema do nosso corpo que tem como função nos proteger contra microrganismos (vírus, bactérias, fungos, etc) e substâncias estranhas que tentam entrar e se instalar em nosso corpo. Esses "agentes externos", chamados de antígenos, podem causar vários tipos de doenças. O problema é que, eventualmente, alguns componentes do nosso próprio corpo podem se tornar estranhos às células imunes, levando que essas células de defesa passem,

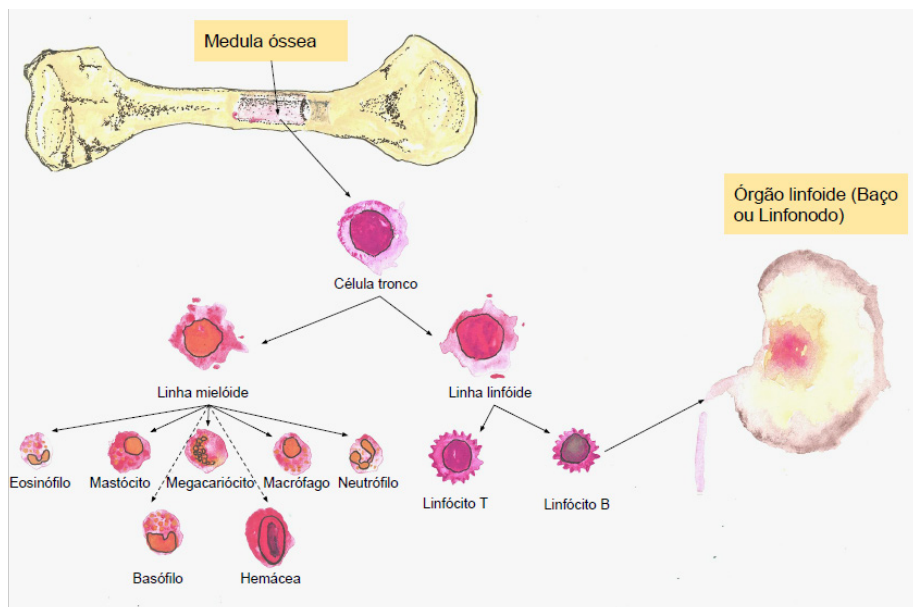


Figura 3. A origem do sistema imune na medula óssea.
 Desenho: Dr. Cristiano Aguzzoli

erroneamente, a atacar o próprio indivíduo. Isso pode acarretar o aparecimento de doenças autoimunes.

DR(A), COMO O SISTEMA IMUNE É FORMADO?

Este sistema é formado por várias células especializadas, tecidos e alguns órgãos (medula óssea, timo, vasos linfáticos, linfonodos, amígdalas, apêndice cecal, etc).

A origem do sistema imune está na medula óssea (cavidade presente em alguns dos nossos ossos longos e chatos, como fêmur, esterno e bacia, e na coluna vertebral). Nesses locais são fabricadas as células que transportam o oxigênio e o gás

carbônico (glóbulos vermelhos), as da coagulação (plaquetas) e as da defesa (glóbulos brancos). Os glóbulos vermelhos também podem ser chamados de hemácias e os brancos de leucócitos. Os leucócitos são os responsáveis pelo nosso sistema imunológico e ficam circulando no organismo por dias, meses e até anos. Quando há necessidade de aumentar nossa defesa, existe uma ampliação da sua produção. É o que vemos quando fazemos um hemograma, por suspeita de uma infecção, e existe um aumento dessas células.

DR(A), QUAIS SÃO AS CÉLULAS ENVOLVIDAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA?

Dentre os vários tipos de leucócitos, os principais envolvidos na Esclerose Múltipla são os linfócitos T e B. Temos cerca de um trilhão de cada uma dessas células, sendo que elas são específicas para cada tipo de antígeno. Define-se antígeno, como já dito acima, como qualquer substância capaz de ser reconhecida pelos linfócitos (nos receptores da imunidade adaptativa - BCR e TCR) e, em várias situações, promover uma resposta por parte do sistema imunológico. Na Esclerose Múltipla, por exemplo, os antígenos

são, fundamentalmente, proteínas contidas na mielina.

Ambos os linfócitos se originam na medula óssea. No caso dos linfócitos T, esses migram para o timo. Esse órgão fica no tórax, atrás do esterno ("osso do peito"), entre os pulmões e a frente do coração. Lá esses linfócitos amadurecem e são selecionados para entrar na circulação. O "T" do nome é devido a esse período de amadurecimento dessas células no timo. Os linfócitos T se dividem em diferentes populações, sendo as duas principais funções a de coordenar a resposta imune e a de eliminar células infectadas ou aberrantes. Em relação aos linfócitos B (5% a 15% dos linfócitos circulantes),

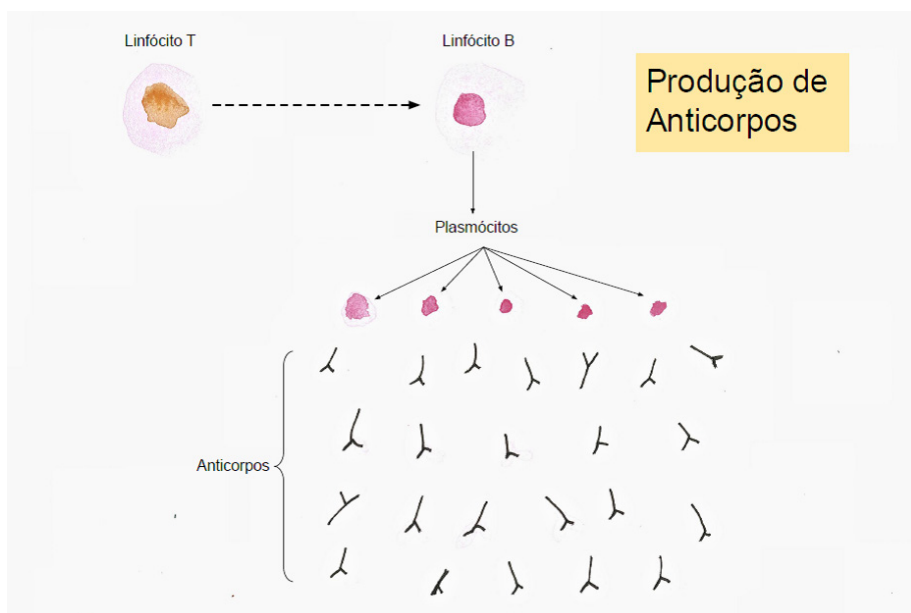


Figura 4. A produção de anticorpos.
Desenho: Dr. Cristiano Aguzzoli

estes migram para os órgãos linfóides para concluir o seu desenvolvimento e têm como função própria a produção de anticorpos contra um determinado agressor, além de auxiliar os linfócitos T a reconhecerem o antígeno que será atacado. O "B" do nome tem relação com a Bursa de Fabricius nas aves, onde os linfócitos B foram primeiramente descobertos.

No caso da Esclerose Múltipla, os linfócitos recebem a informação que alguns componentes da mielina são prejudiciais ao organismo e que eles devem destruí-la. O caminho a ser se-

guido, no entanto, não é tão simples assim...

Após entrarem na circulação sanguínea, os linfócitos se instalam no linfonodos e ali se multiplicam rapidamente, se detectarem algum agente de invasor. Os linfonodos são estruturas distribuídas por todo o corpo e que ficam inchadas próximas ao local das infecções. Popularmente, chamam-se de "ínguas", quando elas ficam aumentadas de tamanho. Aqui atua a teriflunomida, interferindo na expansão clonal dessas células, ou seja, impedindo a produção e multiplicação das mesmas.

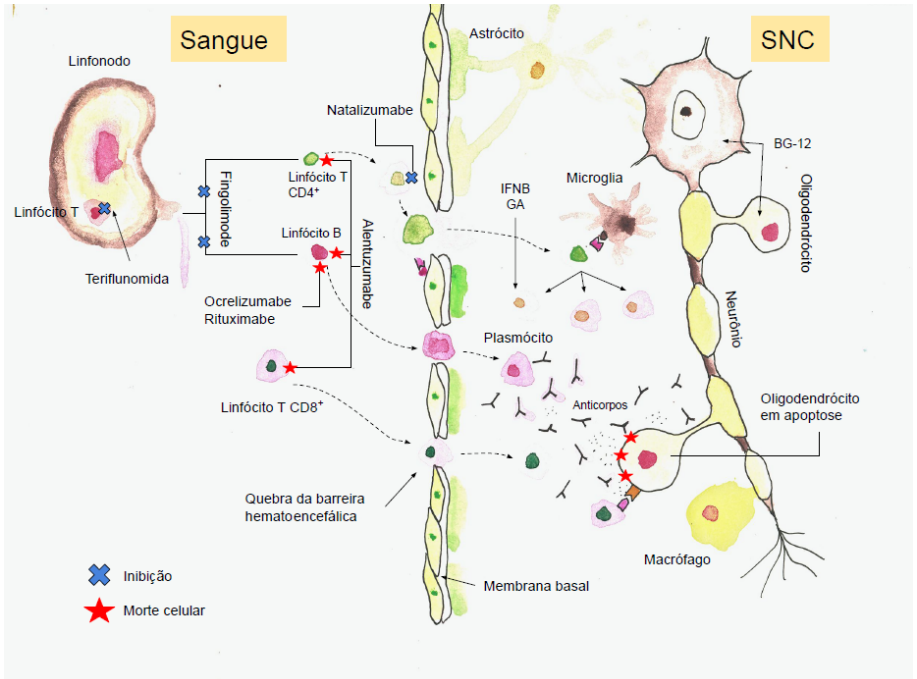


Figura 5. O processo de destruição da mielina pelos linfócitos.

Desenho: Dr. Cristiano Aguzzoli

Uma vez que os linfócitos T entram em ação e reconhecem os antígenos invasores, existe a produção de citocinas (proteínas capazes de modular a resposta de diversas células, a fim de ativar, mediar ou regular a resposta imune total). Essas substâncias estimulam a produção de mais linfócitos que liberarão mais citocinas que, por sua vez, produzirão mais linfócitos T e B até que o agente agressor seja desativado e eliminado. Alguns medicamentos, como as betainterferonas, agem nas citocinas e no reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos, como veremos adiante.

Saindo dos linfonodos, os linfócitos ativados vão tentar passar por uma barreira que existe entre o sangue e o cérebro, indo procurar a mielina que existe no Sistema Nervoso Central para destruí-la. O fingolimode não deixa os linfócitos saírem dos linfonodos e o natalizumabe não deixa eles saírem dos vasos sanguíneos e entrarem no Sistema Nervoso Central. Desse modo, essas duas medicações agem como uma barreira, diminuindo o contato desses linfócitos com o sistema nervoso e, conseqüentemente, reduzindo a inflamação.

Continuando seu caminho, os linfócitos que entram no Sistema Nervoso Central são reativados, produzindo outras citocinas inflamatórias que vão ajudar

a destruir a mielina. Nesse momento, o acetato de glatirâmer atua mudando o predomínio das citocinas de pró-inflamatórias (que aumentam) para anti-inflamatórias (que diminuem a inflamação). O fumarato de dimetila, por sua vez, atua reduzindo a atividade inflamatória. Além disso, o linfócito B também produz anticorpos contra mielina que, possivelmente, promovem a desmielinização.

Medicamentos como ocrelizumabe impede a multiplicação dos linfócitos B, reduzindo a estimulação de linfócitos T, a produção de anticorpos e a produção de citocinas inflamatórias.

Por fim, quando existe lesão do axônio (parte no neurônio que leva a informação), geralmente ela já é irreversível.

DR(A), JÁ ENTENDI QUE A MIELINA É DESTRUÍDA COM A INFLAMAÇÃO, MAS É POSSÍVEL A REMIELINIZAÇÃO?

A remielinização ocorre nas lesões agudas, mas se a inflamação for repetida e contínua ela se torna cada vez mais incompleta, podendo causar sequelas neurológicas. Por isso já existem vários estudos com medicamentos que atuem na recomposição da mielina. Infelizmente, no entanto, nenhum estudo mostrou, até o momento, um benefício clínico dessas medicações.

DR(A), POR QUE EU TENHO QUE TRATAR A ESCLEROSE MÚLTIPLA?

Os objetivos principais para se tratar a esclerose múltipla são: diminuir o número de surtos e/ou gravidade (diminuindo número de internamentos e uso de pulsoterapia com corticoide), reduzir a progressão e o número de lesões novas no Sistema Nervoso Central.

COMO ESCOLHER E INICIAR UM TRATAMENTO PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA?

DR(A), POR QUE TEM TANTAS OPÇÕES DE TRATAMENTO? E COMO ESCOLHER O MELHOR ESQUEMA TERAPÊUTICO NO MEU CASO?

Cada medicamento atua em diferentes partes do sistema imune reduzindo a inflamação causada pela esclerose múltipla através de uma ação imunossupressora ou imunomoduladora. Resumindo, os medicamentos, em ordem alfabética, podem atuar:

- no número de linfócitos: alen-tuzumabe, cladribina e ocrelizumabe;
- na proliferação dos linfócitos: teriflunomida;
- na mobilidade dos linfócitos: fingolimode, natalizumabe e siponimode;
- na produção de citocinas: be-tainterferonas e glatirâmer.

Hoje existem mais de dez medicamentos para tratamento da esclerose múltipla Recorrente-Remitente e dois para a esclerose múltipla progressiva (ocrelizumabe e siponimode), sendo que apenas dois (cladribina e si-

ponimode) não foram aprovados no Brasil até a publicação deste livro. Na medida que, felizmente, são várias as opções, fica fácil entender que são diversos os fatores que influenciam a escolha do medicamento. O mais certo, contudo, é que o tratamento deve ser individualizado para cada paciente, ou seja, aplicar “a mesma receita de bolo” para todos os pacientes, certamente, não é adequado.

DR(A), COMO É DIFÍCIL, ENTÃO, ESCOLHER O MEDICAMENTO INDICADO PARA MIM. QUAIS SÃO OS FATORES PRINCIPAIS PARA AJUDAR NA ESCOLHA DO MEU TRATAMENTO?

Fatores relacionados à doença

- Tipo e evolução de esclerose múltipla;
- Taxa de surtos;
- Gravidade dos surtos;
- Achados radiológicos (quantidade de lesões na Ressonância Magnética).

Fatores relacionados ao paciente

- Desejo de engravidar;
- Comorbidades (cardíaca, hepática, renal, etc);
- Tolerabilidade ao medicamento;
- Preferência do paciente;
- Necessidade de monitoramento.

Fatores relacionados ao sistema de saúde

- Autorização e disponibilidade;
- Custo;
- Recursos (locais de infusão acessíveis para o paciente).

DR(A), POSSO COMEÇAR A ME TRATAR EM QUALQUER MOMENTO? OS MEDICAMENTOS SÃO SEGUROS?

É muito importante o início precoce do tratamento, prevenindo assim o número de novos surtos, novas lesões e a progressão da incapacidade. Há vários estudos mostrando que iniciar o tratamento precocemente, preferentemente nos dois primeiros anos do aparecimento da esclerose múltipla, diminui a quantidade de incapacidades e a chance de progressão para um quadro secundariamente progressivo. Caso o tratamento não tenha

sido iniciado cedo, por qualquer razão, É MELHOR INICIÁ-LO TARDIAMENTE DO QUE NUNCA... Por isso, sempre tenha em mente que tratar é fundamental. É importante lembrar que algumas medicações podem apresentar, em alguns pacientes, sérios efeitos adversos, sendo ABSOLUTAMENTE NECESSÁRIO AVALIAR RISCOS E BENEFÍCIOS e manter corretamente a monitorização solicitada.

DR(A), QUAIS SÃO OS MEDICAMENTOS QUE EXISTEM PARA TRATAR ESCLEROSE MÚLTIPLA, E DESDE QUANDO EXISTEM NO BRASIL E NO MUNDO?

Na Figura 6, relacionamos, em sua linha do tempo, as drogas existentes nos Estados Unidos e na Europa.

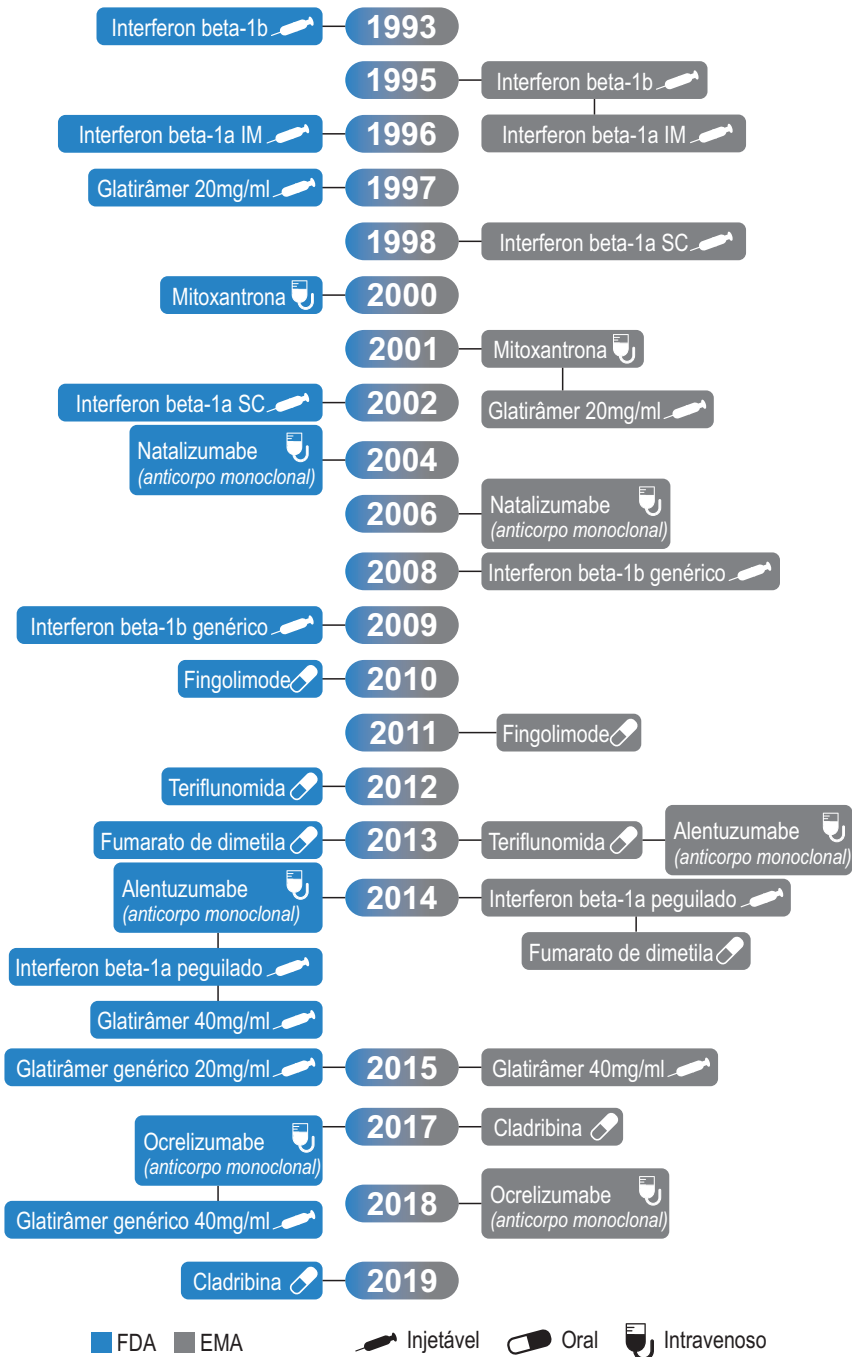


Figura 6. Drogas aprovadas, conforme linha do tempo, nos Estados Unidos e Europa.

Em 2019, o Food and Drug Administration (FDA – órgão regulador para medicamentos e alimentos nos EUA) aprovou a cladribina e o siponimode.

E NO BRASIL...

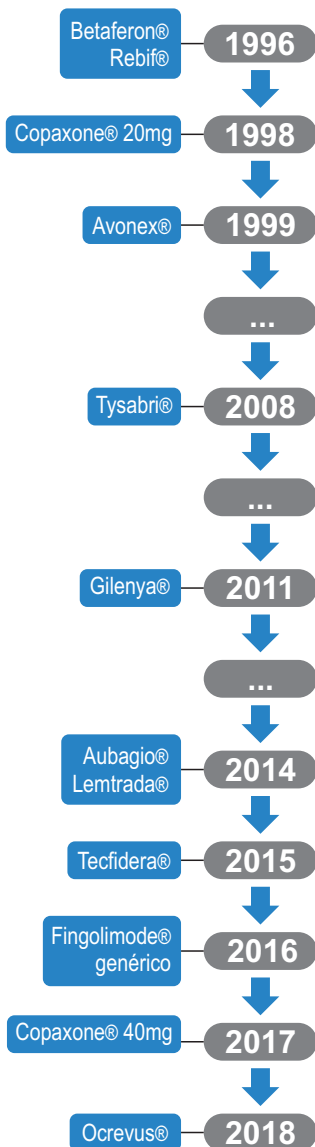


Figura 7. Drogas registradas pela Anvisa, no Brasil, para tratamento da esclerose múltipla.

DR(A), EXISTEM TRATAMENTOS MELHORES DO QUE OUTROS?

Sempre que se faz alguma pesquisa em medicina, avaliamos os resultados em grupos de pacientes e não individualmente. É importante entendermos isso, pois pode haver pacientes que respondam melhor aos medicamentos, teoricamente, menos eficazes. Portanto, fale com o seu médico e veja qual seria o melhor tratamento especificamente para você. Além disso, se o seu tratamento está dando resultado, não há motivo para mudá-lo. Lembre-se “em time que está ganhando, não se mexe...”. No entanto, há medicamentos que respondem melhor do que outros nos diversos pacientes estudados nas pesquisas. Podemos dividi-los em três grupos, de acordo com a sua eficácia:

Grupo 1: fármacos que reduzem a incidência de surtos em torno de 30%-35%; nesse grupo colocamos todas as betainterferonas, independente das suas apresentações, o glatirâmer e a teriflunomida;

Grupo 2: diminuem a quantidade de surtos por volta de 50%-55%: fingolimode, fumarato de dimetila e cladribina;

Grupo 3: terapias que reduzem a taxa anualizada de surtos entre 60%-70%: natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe.

A decisão terapêutica deve ser em conjunto com o médico, por isso é muito importante que o paciente conheça as opções existentes. Lembre ainda que a resposta terapêutica pode levar meses (até seis ou mais em alguns casos) dependendo da medicação escolhida, e o benefício, provavelmente, não será visto de imediato.

A seguir falaremos um pouco sobre cada medicamento, explicando como ele atua controlando o sistema imune, suas indicações e contraindicações, e seus efeitos colaterais e riscos.

MEDICAMENTOS

RECUPERAÇÃO DO SURTO:

Corticoide (preferentemente, metilprednisolona), plasmaférese e, eventualmente, imunoglobulina humana.

PREVENÇÃO DE SURTOS:

Alentuzumabe (anticorpo monoclonal): diminui o número de linfócitos T e B e acarreta uma repopulação menos inflamatória;

Betainterferonas (imunomoduladores): reduzem as citocinas pró-inflamatórias;

Cladribina (imunossupressor): ainda não aprovado no Brasil. Promove rápida depleção de linfócitos T e B, com interrupções dos processos imunes; também acarreta uma repopulação menos inflamatória;

Fingolimode (imunossupressor): sequestra linfócitos nos gânglios, diminuindo a infiltração pró-inflamatória de célula T no Sistema Nervoso Central;

Fumarato de dimetila (imunossupressor): altera a ativação da célula imune e diminui as citocinas inflamatórias;

Glatirâmer (imunomodulador): modifica o padrão das citocinas de pró-inflamatórias para anti-inflamatórias;

Natalizumabe (anticorpo monoclonal): diminui a passagem dos linfócitos para dentro do Sistema Nervoso Central através de bloqueio na barreira entre o sangue e o encéfalo (barreira hematoencefálica);

Ocrelizumabe (anticorpo monoclonal): tem ação direta no linfócito B, reduzindo sua quantidade; acarreta, provavelmente, uma repopulação menos inflamatória;

Siponimode (imunossupressor): ainda não aprovado no Brasil. Sequestra linfócitos nos gânglios, diminuindo a infiltração pró-inflamatória de célula T no Sistema Nervoso Central;

Teriflunomida (imunomodulador): diminui a proliferação de linfócitos.

TRATAMENTO DO SURTO

CORTICOSTEROIDES.

NOME COMERCIAL	SUBSTÂNCIA	USO	FREQUÊNCIA
SOLU-MEDROL®	Frascos de 500 mg	É empregada sob a forma de "pulsoterapia", quando se dilui o conteúdo de 2 frascos (totalizando 1000 mg) em 250 ml de soro fisiológico e se administra por via intravenosa de 2 a 4h.	Este procedimento é repetido diariamente, durando de 3 a 5 dias na dependência da intensidade do surto (exacerbação).
METICORTEN®	Comprimidos de 20mg	Assim como outros corticosteroides orais, podem ser empregados para "desmame" (redução de dose) após a realização da pulsoterapia, ou mesmo para a realização da própria pulsoterapia na falta da metilprednisolona. Neste caso ocorre que, no Brasil, não dispomos de comprimidos de maior dosagem do que 20 mg, limitando seu uso como forma de pulsoterapia oral.	Diariamente

Tabela 1. Corticosteroides.

Os esteroides, também chamados de corticosteroides, são medicamentos anti-inflamatórios usados para tratar uma série de condições. Na esclerose múltipla e demais doenças desmielinizantes, são empregados para tratar principalmente os surtos (exacerbações) da doença. Eles são diferentes dos esteroides anabolizantes usados por atletas e fisiculturistas para melhorar seu desempenho.

DR(A), QUANDO DEVO TOMAR ESSE MEDICAMENTO?

Todos os pacientes para os quais se julgar que os sintomas são importantes o suficiente para exigir o medicamento para acelerar a recuperação do quadro. No caso da neurite óptica, por exemplo, sabe-se que a recuperação provavelmente será a mesma realizando-se ou não a pulsoterapia após seis meses, porém, a mesma trará alívio mais rápido dos sintomas visuais.

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Os esteroides são uma versão artificial dos hormônios normalmente produzidos pelas glândulas adrenais, duas pequenas glândulas encontradas acima dos rins. Quando administrados de forma intravenosa, podem reduzir a inflamação em todo o corpo, bem como reduzir a ati-

vidade do sistema imunológico, a defesa natural do organismo contra doenças e infecções. Isso pode ajudar a tratar doenças autoimunes, como a Esclerose Múltipla, que são causadas, como explicado anteriormente, pelo sistema imunológico, atacando erroneamente o corpo.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DESSE MEDICAMENTO?

Informe o seu médico, antes de iniciar o tratamento, se você usou esteroides nas últimas semanas (um intervalo de cerca de seis semanas entre as doses seria o ideal); se apresentou alguma reação alérgica a esteroides no passado; se apresenta alguma infecção (incluindo infecções oculares); se foi vacinada(o) ou será em breve; se estiver grávida, amamentando ou tentando engravidar; se estiver tomando outros medicamentos, como anticoagulantes; se há quaisquer outras condições como pressão alta, diabetes, epilepsia ou problemas com o coração, rins ou fígado. Nesses casos, a pulsoterapia pode nem sempre ser adequada, embora o seu médico possa recomendá-la se achar que os benefícios superam quaisquer riscos.

DR(A), QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

Se usados por curtos períodos de tempo ou em uma dose baixa, os esteroides não tendem a causar efeitos colaterais significativos. Mas, às vezes, podem levar a sintomas como aumento do apetite, alterações de humor e dificuldade para dormir. Isso é mais comum com comprimidos de esteroides. Os efeitos colaterais geralmente passam quando você terminar o tratamento, mas não pare de tomar o remédio sem falar com seu médico. Isso pode causar mais efeitos colaterais desagradáveis e, eventualmente, graves, pois quando recebemos esses remédios, ao longo de vários dias, as glândulas adrenais param de produzi-lo. A produção pelo próprio indivíduo só volta ao normal se usarmos por poucos dias, como na pulsoterapia, ou se formos reduzindo lentamente, caso se tome por via oral por vários dias.

DR(A), QUAIS EXAMES DEVO FAZER NO INÍCIO DO TRATAMENTO?

Hemograma para avaliar a contagem de leucócitos, glicose no sangue (glicemia), testes de inflamação (VHS), sódio, potássio e sumário de urina são importantes para se afastar quadros infecciosos e metabólicos (alteração na glicose, p. ex.).

DR(A), COMO FUNCIONA NA CONCEPÇÃO E GRAVIDEZ?

No caso de mulheres que estão grávidas, amamentando ou tentando engravidar, os comprimidos de esteroides podem não ser adequados. Nesses casos, seu médico poderá recomendá-los, se achar que os benefícios irão superar quaisquer riscos.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

Alguns medicamentos interferem na maneira como os comprimidos de esteroides funcionam. Informe o seu médico se tomar qualquer outro medicamento, incluindo remédios de ervas e suplementos, antes de iniciar os comprimidos de esteroides. Caso já esteja em uso de esteroides, consulte o seu médico antes de tomar quaisquer outros medicamentos, remédios ou suplementos. Você geralmente pode beber álcool enquanto toma comprimidos de esteroides, mas não beba demais, pois isso pode irritar seu estômago. Você também pode comer a maioria dos alimentos enquanto toma comprimidos de esteroides. No entanto, não coma alcaçuz enquanto estiver tomando prednisona, pois isso pode aumentar a quantidade do medicamento em seu corpo.

TRATAMENTO MODIFICADOR DA ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM ORDEM DE APROVAÇÃO NO BRASIL)

BETAINTERFERONAS (AVONEX®, BETAFERON® E REBIF®).

NOME COMERCIAL	SUBSTÂNCIA	USO	FREQUÊNCIA
AVONEX	Betainterferona 1A 6.000.000 UI (30 mcg) solução injetável - 30 mcg/0,5 mL em caneta preenchida.	Intramuscular	1x/semana
BETAFERON	Betainterferona 1B 9.600.000 UI (300 mcg) frasco ampola.	Subcutâneo	Dias alternados
REBIF	Betainterferona 1A - Solução injetável em seringas preenchidas 22 µg/0,5 mL e 44 µg/0,5 mL (6.000.000 UI 22 mcg e 12.000.000 UI (44 mcg)	Subcutâneo	3x/semana

Tabela 2. Betainterferonas.

No início de tratamento com Betaferon e Rebif, as doses das medicações idealmente devem ser tituladas. Isso quer dizer que poderia iniciar com doses menores e ir aumentando e ajustando a quantidade de medicação até chegar à posologia ideal. Converse com seu médico se ele acha que seria melhor para você.

DR(A), QUEM DEVE TOMAR ESSE MEDICAMENTO?

Pacientes com forma ativa de Esclerose Múltipla, forma Recorrente-Remitente (EMRR) ou também chamada surto-remissão. Estudos mostram alguma eficácia modesta em pacientes com forma secundariamente progressiva que apresentem surtos. Outras pesquisas, contudo, não mostraram o mesmo benefício. A betainterferona pode também ser utilizada em síndrome clínica

isolada (CIS), com alto risco de desenvolver esclerose múltipla.

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUAL SUA EFICÁCIA?

As betainterferonas são substâncias naturais que transmitem mensagens para as células. Elas são produzidas pelo organismo e desempenham um papel essencial na regulação do sistema imunológico. Elas são citocinas que intervêm nas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras.

Eficácia: as betainterferonas diminuem o número de surtos em aproximadamente 30% e caso você venha a ter surtos eles geralmente são menos severos. Os exames de imagem por Ressonância Magnética demonstram diminuição da atividade de doença (poucas ou nenhuma nova lesão) e ainda pode apresentar diminuição da velocidade de incapacitação.

DR(A), QUAIS SÃO AS CONTRAINDICAÇÕES?

- Hipersensibilidade à betainterferona;
- Pacientes gestantes ou durante amamentação;
- Com depressão severa e/ou ideação suicida.

DR(A), QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

Sintomas semelhantes aos da gripe, tais como dor de cabeça, febre, calafrio, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são muito comuns. Esses sintomas são geralmente leves, mais comuns no início do tratamento e diminuem com a continuação da administração do medicamento.

São comuns as reações no local da injeção, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesão da pele. Geralmente, a ocorrência de reações no local da injeção diminui ao longo do tempo. Destruição dos tecidos (necrose), abscesso e massa no local da aplicação são incomuns.

Comuns: insônia, diarreia, náuseas, vômitos, coceira, erupção cutânea, perda de cabelo.

DR(A), PRECISO FAZER ALGUM EXAME ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO? E QUAIS SÃO ELES?

Sim. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, devemos solicitar hemograma completo, função hepática (TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubinas), anti-HIV, VDRL, Vitamina B 12 e exame de imagem recente.

E DURANTE O TRATAMENTO PRECISO REPETIR ESSES EXAMES?

Exames de controle: hemograma completo e função hepática a cada 3 meses no primeiro ano de tratamento.

DR(A), COMO FUNCIONA ESSE MEDICAMENTO NA CONCEPÇÃO, GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO?

Não é recomendada a gravidez durante o tratamento. Se você estiver com ideia de engravidar converse com seu médico. É provável que ele mantenha o tratamento até a confirmação da gestação.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

O medicamento deve ser armazenado sob refrigeração (geladeira). Não congelar. Para evitar um congelamento acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento do congelador. Guardar na embalagem original para proteger da luz.

GLATIRÂMÉR (COPAXONE®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
COPAXONE®	Solução injetável subcutânea 20 mg/ml e 40 mg/ml	Subcutâneo	Diariamente na dose 20 mg/ml ou 3x/semana na dose 40 mg/ml.

Tabela 3. Glatirâmer

DR(A), QUANDO DEVO TOMAR ESSE MEDICAMENTO?

O acetato de glatirâmer é eficaz para tratar pacientes portadores de Esclerose Múltipla forma Recorrente-Remitente (EMRR) ou Síndrome Clínica Isolada (CIS), diminuindo a taxa de surtos anuais e lesões novas observadas na ressonância magnética.

DR(A) COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O glatirâmer é uma medicação injetável que atua como imunomodulador, atuando nas células apresentadoras de antígenos, mediando os mecanismos de supressão da doença.

DR(A), E QUAIS SÃO AS CONTRAINDICAÇÕES DESSE MEDICAMENTO?

Ele não é indicado para pacientes que possuem alergia a essa medicação ou ao manitol.

DR(A), QUAIS OS EFEITOS COLATERAIS?

Os principais efeitos colaterais do acetato de glatirâmer são as reações nos locais da aplicação da medicação como eritema ("vermelhidão") e coceira. Raramente poderá causar taquicardia e falta de ar, não estando relacionado com eventos cardiovasculares. Não causa alterações na função da tireoide e do fígado, nem redução no número de linfócitos, sendo uma medicação bem tolerada.

DR(A), PRECISO FAZER ALGUM EXAME ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO? E QUAIS SÃO ELES?

Sim, alguns exames são necessários no início de tratamento, entre eles sorologia para HIV, sífilis, vitamina B12, função hepática, hemograma com plaquetas.

É muito importante um exame de imagem, como ressonância de crânio, no início do tratamento, para que verifique a eficácia da medicação na sequência de acompanhamento.

E DURANTE O TRATAMENTO PRECISO REPETIR ESSES EXAMES?

Em princípio, não há necessidade de realizar exames controles durante o tratamento.

DR(A), COMO FUNCIONA ESSE MEDICAMENTO NA CONCEPÇÃO, GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO?

O acetato de glatirâmer é considerada substância de categoria B no caso de gestação, ou seja, não foram vistos efeitos negativos para o bebê ou para a mãe em estudos observacionais. Pode ser utilizado durante a gestação, caso haja indicação, e no pós-parto, principalmente, em casos de mulheres com predisposição a transtornos depressivos.

Como se trata de uma molécula de alto peso, muito provavelmente não será excretada pelo leite e devido à sua natureza proteica, seria destruída no estômago do bebê e não absorvida. Desse modo, pode ser considerada uma medicação com baixo risco para a criança no período da amamentação.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

O acetato de glatirâmer precisa ser armazenado e conservado sob refrigeração, com a temperatura em torno de 2°C e 8°C, protegido da luz, por ser uma medicação sensível à luminosidade. Por esse mesmo fator, ela não deve ser retirada do seu cartucho.

Lembrar de sempre recorrer ao seu médico caso apresente dúvidas ou efeitos colaterais da medicação.

NATALIZUMABE (TYSABRI®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
TYSABRI®	Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe/15 ml (20 mg/ml).	Infusão intravenosa em hospital ou clínica de infusão. Após a conclusão da infusão, lave a linha intravenosa com uma solução de soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%). Alguns médicos sugerem que o paciente fique uma hora em observação, recebendo o soro fisiológico por todo esse período.	A infusão leva cerca de 1 a 2 horas e deve ser repetida a cada 28 dias.

Tabela 4. Natalizumabe

DR(A), QUANDO DEVO TOMAR ESSE MEDICAMENTO?

Adultos com idade entre 18 e 65 anos, portadores de Esclerose Múltipla do tipo Recorrente- Remitente (EMRR), especialmente em indivíduos com EMRR com alta atividade inflamatória, de rápida evolução ou que não tenham respondido às terapias usadas anteriormente.

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Natalizumabe é o primeiro anticorpo monoclonal aprovado no Brasil para o tratamento da Esclerose Múltipla. Foi aprovado pela ANVISA em agosto de 2008. É uma droga de alta eficácia, capaz de reduzir o número de surtos por ano em 68% dos pacientes (até 81% num subgrupo de pacientes com alta atividade inflamatória da doença). Também é capaz de reduzir o grau de incapacidade em alguns pacientes.

DR(A), O QUE SÃO ANTICORPOS MONOCLONAIS?

Anticorpos monoclonais são anticorpos produzidos em laboratório, com o avanço da biotecnologia, capazes de combater um único alvo (chamado de antígeno). Na Esclerose Múltipla, as células de defesa (linfócitos T e B autorreativos) que circulam pelo sangue invadem o Sistema Nervoso Central e atacam a bainha de mielina, estrutura responsável pela transmissão de impulsos nervosos. Os anticorpos monoclonais são capazes de destruir esses linfócitos autorreativos. O natalizumabe, no entanto, age de uma forma diferente. Ele, na verdade, impede que esses linfócitos entrem no sistema nervoso, como se fosse um portão, ao invés de eliminar essas células.

DR(A), E QUAIS SÃO AS CONTRAINDICAÇÕES DESSE MEDICAMENTO?

Pacientes com menos de 18 anos ou maiores de 65 anos e portadores de câncer.

Pacientes com concentrações elevadas do vírus JC (vírus John Cunningham ou papovavírus) no sangue e que fizeram uso de drogas imunossupressoras (mitoxantrona, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, etc), têm uma contraindicação relativa, pois aumenta o risco de desenvolver leucoencefalopatia

multifocal progressiva (LEMP). No entanto, esses pacientes podem fazer uso do natalizumabe. Discuta com o seu médico, caso você se encaixe em uma dessas situações.

DR(A), QUAIS OS EFEITOS COLATERAIS?

Dor de cabeça, fadiga, dor articular, aumento do risco de infecções (principalmente, infecção urinária e gastroenterite), depressão, diarreia e desconforto abdominal.

DR(A), QUE CUIDADOS DEVO TER DURANTE O USO DESSE MEDICAMENTO?

É recomendado realizar a dosagem do vírus JC antes de iniciar o tratamento com natalizumabe e repetir o exame, ao final de cada 6 infusões da medicação (6/6 meses). Deve-se realizar periodicamente exames de sangue, para avaliar hemograma e plaquetas.

DR(A), É PERIGOSO USAR ESSA MEDICAÇÃO?

Nenhum medicamento é isento de risco, como falamos anteriormente. O natalizumabe, em especial, pode aumentar o risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva. A LEMP é uma doença rara que pode causar incapacidade severa e até morte. Essa doença

é causada por um microrganismo chamado JC vírus. Um exame de sangue é disponibilizado gratuitamente, no Brasil, para dosar o vírus JC (JCV). Esse exame pode detectar a presença do vírus no sangue e indicar qual o risco de desenvolver LEMP. Baseado nesse exame, o médico e o paciente podem optar por prosseguir ou não o uso da medicação. Quanto maior o tempo de uso do natalizumabe, maior o índice do JCV e pacientes que já fizeram o uso prévio de medicamentos imunossupressores, têm maior a chance de desenvolver LEMP. É importante lembrar que o fato de ter o JCV no sangue não é sinônimo de desenvolver a doença. O risco máximo gira em torno de 1%, caso o paciente apresente os três fatores de risco supracitados. Outro aspecto relevante é que o natalizumabe não é o único medicamento associado com o aparecimento dessa doença. Diversos imunossupressores, inclusive alguns utilizados para esclerose múltipla, como o fingolimode e o fumarato de dimetila, podem acarretar um aumento na chance de desenvolvê-la. O risco adicionado pelo natalizumabe, contudo, é maior que o de outros fármacos.

DR(A), POSSO ENGRAVIDAR EM USO DESSE MEDICAMENTO?

Não. Nenhuma droga modificadora da esclerose múltipla é, realmente, recomendada para ser usada durante a gestação. Se você engravidar em uso de natalizumabe, deve **CONVERSAR COM SEU MÉDICO**. Pesquisas têm sido feitas sobre a segurança do natalizumabe e gestação, e alguns estudos recentes sugerem que talvez seja possível manter a medicação em alguns casos num período inicial da gravidez.

DR(A), POSSO AMAMENTAR USANDO ESSA MEDICAÇÃO?

Não. O natalizumabe pode ser excretado no leite materno humano e, portanto, não é recomendado seu uso durante o período de amamentação. Mas é muito importante que você converse com seu médico sobre isso.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

A medicação precisa ser guardada na geladeira e não pode ser congelada.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) fornece a medicação como terceira ou quarta linha terapêutica para pacientes portadores de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente. Ou seja, para pacientes que não

responderam a um ciclo completo e adequado de outros medicamentos. Em casos muito específicos, apenas em alguns Estados, é também fornecido para pacientes portadores de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente graves, com rápida evolução e que ainda não tenham usado nenhuma outra medicação.

O natalizumabe, atualmente, é a única medicação fornecida pelos planos de saúde regulamentados pela Agência Nacional de Saúde (ANS). Para tanto, o paciente precisa já ter feito uso a uma das betainterferonas e ao glatirâmer.

FINGOLIMODE (GILENYA® OU GENÉRICO DE CLORIDRATO DE FINGOLIMODE).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
GILENYA®	Gilenya® 0,5 mg - embalagem contendo 28 cápsulas e genérico do cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg.	A dose é de uma cápsula ao dia, com meio copo de água no mesmo horário todos os dias. Pode ser tomado com ou sem alimentos.	Diariamente Obs.: Não se deve parar de tomar a medicação, nem mudar sua dose sem falar com o médico

Tabela 5. Fingolimode.

DR(A), QUANDO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?

O fingolimode é indicado para tratar Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente, ajudando a reduzir o número de recidivas e o acúmulo de incapacidades devido à Esclerose Múltipla. O fingolimode é uma opção terapêutica oral, segura para pacientes com EMRR virgens de tratamento (aqueles que nunca foram tratados com medicações que previnem o aparecimento de surtos); pacientes com EMRR com aumento de atividade da doença e indivíduos com falha às terapias de primeira linha.

DR(A) E COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O fingolimode é um imunossupressor oral derivado de um metabólito fúngico, a miriocina. Essa molécula possui alta afinidade para 4 dos 5 receptores conhecidos por receptores esfingosina 1-fosfato (S1PRs). Após um processo químico conhecido por fosforilação, o fingolimode se liga aos diferentes receptores S1PRs, promovendo, dessa forma, a internalização desses receptores. Essa internalização impede, por sua vez, a saída dos linfócitos dos gânglios periféricos (linfonodos), impedindo-os de penetrar no Sistema Nervoso Central. O fingolimode não age em todos os tipos de linfócitos, motivo pelo qual não há uma diminuição significativa da imunidade. Ele também penetra no Sistema Nervoso Central e há indícios de possíveis efeitos diretos nas células do sistema

nervoso, com possíveis efeitos neuroprotetores na Esclerose Múltipla, embora isso não tenha sido definitivamente comprovado.

Em resumo, o fingolimode é um medicamento que altera a forma que o sistema imune funciona, modificando a habilidade de alguns linfócitos se moverem livremente no sangue (ficam retidos nos gânglios) e impedindo as células que causam inflamação de chegarem ao Sistema Nervoso Central. Isso, consequentemente, reduz os danos na mielina.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DESSE MEDICAMENTO?

- Alergia (hipersensibilidade) ao fingolimode ou a qualquer um dos excipientes de sua composição;
- Doença cardíaca, angina instável, acidente vascular cerebral (derrame ou suspeita de derrame) ou insuficiência cardíaca nos últimos 6 meses;
- Portadores de certos tipos de batimentos irregulares ou anormais do coração (arritmia), incluindo pacientes com um problema chamado QT prolongado visto no ECG, pressão sanguínea não controlada ou problemas graves de respiração durante o sono (apneia do sono grave), antes de iniciar o tratamento;

- Uso de medicamentos que alteram o ritmo cardíaco;
- Problemas graves no fígado.

DR(A), QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

Sinusite, infecções por influenza e herpes, pneumonia, gripe, dor de cabeça, alterações hepáticas e cardíacas. A diminuição do número de linfócitos é um achado esperado, pois essa é a forma que a medicação age no corpo. No entanto, esse número não deve ser inferior a 200 por microlitro cúbico e, idealmente, deve ser maior que 500 por microlitro cúbico.

O paciente em uso do tratamento deve estar ciente de complicações raras como edema da mácula (motivo da necessidade de acompanhamento esporádico com oftalmologista), arritmia cardíaca, infecções pulmonares e urinárias, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), infecção fúngica, tuberculose, dor de cabeça diária, malformação fetal e de rebote da doença, com evolução grave se suspensão da medicação, especialmente sem orientação médica.

DR(A) QUAIS EXAMES PRECISO FAZER ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO?

Hemograma completo, glicemia, função hepática, VDRL, anti-HIV, eletrocardiograma (ECG), avaliação oftálmica e pesquisa anticorpo para varicela zoster (caso negativo é necessário administrar a vacinação 1 mês antes de iniciar o tratamento e novo exame, para verificar se o paciente está produzindo anticorpos para varicela).

No início do tratamento, deve ser realizado um protocolo de primeira dose, com avaliação eletrocardiográfica e clínica por um período de observação de, no mínimo, 6 horas. Durante esse período, deve-se monitorizar a frequência cardíaca e a pressão arterial de hora em hora. No final da sexta hora, deve ser realizado novo ECG para avaliação, principalmente, de arritmias cardíacas (mesmo que o risco seja menor que 1 %). É importante ressaltar que alguns médicos preferem fazer uma monitorização cardíaca contínua ao longo dessas seis horas. Por fim, o paciente não deve ser liberado, se a frequência cardíaca ainda estiver caindo ou se apresentar alguma alteração no ritmo do coração (bloqueio atrioventricular).

E DURANTE O TRATAMENTO PRECISO FAZER ALGUM EXAME?

Sim. Hemograma completo mensalmente e função hepática a cada 6 meses.

DR(A), COMO FUNCIONAM A CONCEPÇÃO E A GRAVIDEZ QUANDO ESTOU EM USO DESSA MEDICAÇÃO?

Você deve evitar engravidar enquanto estiver tomando fingolimode ou dentro de dois meses após a descontinuação, por causa do risco de prejudicar o feto. Fale com seu médico sobre os riscos associados e sobre métodos anticoncepcionais confiáveis que você deverá utilizar durante o tratamento e por 2 meses após a descontinuação do tratamento. Avise seu médico se você está grávida, se acha que está grávida ou se está tentando engravidar.

Se você engravidar enquanto estiver tomando fingolimode avise seu médico imediatamente. Você e seu médico irão decidir o que for melhor para você e para o bebê, especialmente, pelo fato de já ter havido casos muito raros de malformação fetal.

Você não deverá amamentar enquanto estiver tomando fingolimode, pois o mesmo pode passar para o leite materno e existe um risco de efeitos adversos sérios para o bebê. Fale com

seu médico antes de amamentar, enquanto estiver tomando esse medicamento.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

Fingolimode deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade.

TERIFLUNOMIDA (AUBAGIO®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
AUBAGIO®	Comprimido revestido de 14 mg de teriflunomida, disponível em embalagens com 30 comprimidos. O medicamento foi aprovado nos EUA em 2012, e dois anos depois no Brasil.	Deve ser administrado pela via oral, com ou sem alimentos, porém não deve ser partido, aberto ou mastigado.	14 mg uma vez ao dia.

Tabela 6. Teriflunomida

DR(A), QUANDO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?

A teriflunomida é um imunomodulador indicado para o tratamento da Esclerose Múltipla, forma Recorrente-Remitente, nos casos de doenças de baixa à moderada atividade. Dependendo da atividade da doença e de fatores ligados ao paciente, a teriflunomida pode ser indicada para o início do tratamento ou na substituição a outro fármaco já em uso.

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A teriflunomida é um agente imunomodulador e tem como mecanismo de ação a inibição de uma enzima necessária para a multiplicação de linfócitos. Conseqüentemente, leva à diminuição das células do sistema imunológico responsáveis pelas lesões no Sistema Nervoso Central de pacien-

tes com Esclerose Múltipla. Com a diminuição dessas células na circulação, há uma limitação na ocorrência de surtos e de aumento da incapacidade.

Estudos mostraram a eficácia da teriflunomida na prevenção de surtos por volta de 30%-35%. Um outro estudo, comparando-a com a betainterferona-1a (Rebif®), mostrou índice de eficácia similar entre os dois.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DESSA MEDICAÇÃO?

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida à teriflunomida, leflunomida ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- Mulheres grávidas ou com potencial de engravidar e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis,

durante o tratamento com teriflunomida;

- Pacientes com insuficiência hepática ou renal grave, queda acentuada da imunidade, infecção grave em curso, em uso de leflunomida usada no tratamento da artrite reumatoide, hipoproteinemia, doenças acometendo a medula óssea, gravidez e amamentação.

DR(A), E QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

Nos estudos, um dos efeitos colaterais foi o aumento das enzimas do fígado, sendo rara a necessidade de suspensão da medicação por esse motivo. Essas elevações são reversíveis, devendo o paciente ser acompanhado mais de perto nos primeiros meses, com exames de sangue mais frequentes, de preferência semanalmente. Outros efeitos colaterais mais comuns, no entanto, podem ser acompanhados mensalmente nos primeiros seis meses e incluem cefaleia, náuseas, nasofaringite, diarreia, aumento da pressão arterial e afinamento do cabelo. Estes sintomas, na maioria dos pacientes, não são graves e melhoram com o passar dos meses, sem a necessidade de qualquer tratamento.

A teriflunomida tem uma longa meia-vida (tempo que demora para metade da dose ser eliminada do sangue), portanto, sua

eliminação do organismo pode levar até dois anos depois da última tomada.

DR(A), PRECISO FAZER ALGUM EXAME ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM ESSA MEDICAÇÃO?

Sim. Hemograma completo, VDRL, anti-HIV, vitamina B12, avaliação da pressão arterial e das enzimas hepáticas e teste de gravidez nas mulheres.

E DURANTE O TRATAMENTO PRECISO FAZER MAIS EXAMES?

Sim. Hemograma completo e testes da função hepática.

Deve-se considerar a interrupção temporária ou, raramente, definitiva da teriflunomida, caso o aumento na transaminase no sangue seja maior do que três vezes o limite superior da normalidade.

DR(A), EU POSSO ENGRAVIDAR EM USO DESSE MEDICAMENTO?

Não. Estudos em animais mostraram o risco de má formação do feto, por isso uma recomendação importante é a proibição para as mulheres de engravidar durante o uso da medicação. O uso de contracepção eficiente é, portanto, obrigatório. A orientação vale também para os ho-

mens que fazem uso da teriflunomida, cujas parceiras desejam gestar, porque a medicação é encontrada no sêmen. No caso de confirmação de uma gravidez, pode-se fazer a eliminação acelerada da teriflunomida. Com a administração de medicamentos como a colestiramina ou carvão ativado, a eliminação é de até 98% da substância no sangue em até duas semanas. O ideal, portanto, é que se planeje antecipadamente a gestação e se troque o tratamento com calma. Caso a gravidez ocorra inadvertidamente, deve-se parar imediatamente com a teriflunomida e fazer a eliminação acelerada da mesma. Estudo recente com mais de 220 gestações não mostrou anormalidades fetais acima do esperado.

Procedimento de eliminação acelerada com colestiramina ou carvão ativado: a teriflunomida é eliminada do plasma lentamente. Sem o procedimento de eliminação acelerada, o tempo médio para a concentração plasmática atingir valores menores que 0,25 mg/L é de 6 meses. Devido às variações individuais na eliminação do medicamento, isso pode demorar até 2 anos. O procedimento de eliminação acelerada pode ser utilizado a qualquer momento após a descontinuação da teriflunomida.

A eliminação pode ser acelerada pelos seguintes processos:

- Administração de 8 g de colestiramina, a cada 8 horas, por 11 dias. Se 8 g de colestiramina, três vezes por dia, não forem bem tolerados, pode-se usar 4 g de colestiramina, três vezes por dia.
- Administração de 50 g de pó de carvão ativado, a cada 12 horas, por 11 dias.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

Não há experiência quanto à superdose ou intoxicação de teriflunomida em humanos. Doses diárias de 70 mg de teriflunomida por até 14 dias foram bem toleradas, em indivíduos saudáveis. Em caso de superdose ou intoxicação relevante, recomenda-se o uso de colestiramina ou carvão ativado para acelerar a eliminação.

ALENTUZUMABE (LEMTRADA®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
LEMTRADA®	Frasco de 12 mg - IV	<p>O tratamento é feito em dois tempos através de infusão intravenosa (IV). No primeiro momento, é realizada a infusão de um frasco IV ao dia por 5 dias consecutivos. Após, 12 meses é realizado um segundo ciclo de tratamento com um frasco IV ao dia por 3 dias.</p> <p>A medicação é feita em hospital ou clínica de infusão conforme indicação do seu médico. Antes da aplicação do alentuzumabe é feita uma pulsoterapia com metilprednisolona nos três primeiros dias da infusão, sendo que isso pode ser estendido para os cinco dias, de acordo com a necessidade.</p>	Dois ciclos com intervalo de 12 meses entre eles.

Tabela 7. Alentuzumabe

DR(A), QUANDO DEVO USAR ESSA MEDICAÇÃO?

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal aprovado no Brasil (2014) para o tratamento da Esclerose Múltipla Recorrente-Re-mitente, especialmente nas formas altamente ativas da doença. A medicação reduz o número de surtos em cerca de 49% a 55%, quando comparada à betainterferona (Rebif®).

O medicamento está indicado para adultos com idade entre 18 e 65 anos, portadores de Esclerose Múltipla do tipo Recorrente-Re-mitente ou pacientes com forma muito ativa da doença (muitos surtos e/ou muitas lesões na ressonância). Nas mulheres, a gestação não é recomendada durante o tratamento com alentuzumabe. Se você pretende ter filhos é importante conversar previamente com seu médico. Mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante até quatro meses após o tratamento.

DR(A), COMO É A ATUAÇÃO DESSE MEDICAMENTO?

O alentuzumabe é um anticorpo que se liga nos linfócitos T e B, causando uma redução significativa dessas células na corrente sanguínea. Após esta redução, existe uma repopulação com uma linhagem nova de linfócitos com perfil imunológico distinto. Isso permite um melhor controle da doen-

ça, sendo que vários pacientes podem inclusive ficar anos sem necessitar de novo tratamento. Deve-se ressaltar que este efeito é específico em uma parte do sistema imunológico apenas.

DR(A), QUAIS OS EFEITOS COLATERAIS DESSA MEDICAÇÃO?

Os efeitos colaterais podem estar associados ao momento da infusão do alentuzumabe e/ou aos efeitos da substância.

Efeitos colaterais da infusão: dor de cabeça, reações na pele, febre, náuseas. Essas reações tendem a ser de leve a moderada e de curta duração. Podem ser prescritas medicações antes da infusão para minimizar estes efeitos.

EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS AO MEDICAMENTO:

1. Infecções: o alentuzumabe reduz a imunidade por um determinado tempo após a sua infusão. Sintomas como tosse, resfriado, gripe e herpes podem ocorrer. É recomendado o uso de antiviral preventivo para herpes desde o primeiro dia da infusão por um período de 30 dias. Pode ser sugerido, pelo seu médico, evitar alguns alimentos que possuem maior incidência da bactéria listeria, tais como carnes e hortaliças cruas, queijos moles, carnes defumadas, maionese caseira,

entre outros. Recomendam-se alguns tipos de vacinas antes da aplicação do alentuzumabe, conforme indicação médica.

2. Doença autoimune: é possível o surgimento de outras doenças autoimunes após o uso do alentuzumabe, como distúrbios da tireoide (hiper ou hipotireoidismo), púrpura trombocitopênica idiopática (deficiência nas plaquetas acarretando problemas de coagulação) e problemas renais. Essas condições são tratáveis, mas devem ser detectadas precocemente para evitar problemas potencialmente graves. Dessa forma, o monitoramento deve ser feito mensalmente e inclui exames de sangue para imunidade, plaquetas, tireoide e rins.

DR(A), É UMA MEDICAÇÃO QUE DEVE SER GUARDADA NA GELADEIRA?

Sim. A medicação precisa ser guardada na geladeira e não pode ser congelada.

DR(A), POSSO AMAMENTAR EM USO DESSE MEDICAMENTO?

Não. O alentuzumabe foi detectado no leite em animais e não é completamente conhecido o efeito na criança lactente. Durante o ciclo de tratamento, a amamentação deve ser interrompida. Após 4 meses da última infusão, pode ser considerada a amamentação.

DR(A), ESSA É UMA MEDICAÇÃO FORNECIDA PELO SUS?

Não. Apesar da aprovação pela ANVISA a medicação não é fornecida pelo SUS. O alentuzumabe também não é aprovado pela Agência Nacional de Saúde (ANS). Em virtude disso, na grande maioria dos casos, o medicamento não é fornecido pelos convênios.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DESSE MEDICAMENTO?

Pacientes com reação alérgica à medicação e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Deve-se ter cautela para portadores de câncer; pacientes que fizeram uso recente de drogas imunossupressoras (por exemplo, mitoxantrone, azatioprina, ciclofosfamida e/ou metotrexato); indivíduos com infecções crônicas (tuberculose, JC vírus e hepatites virais) e pacientes com infecção aguda (recomenda-se a resolução da infecção para iniciar o tratamento).

FUMARATO DE DIMETILA (TECFIDERA®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
TECFIDERA®	Cápsulas de 120 e 240 mg de fumarato de dimetila.	Deve ser tomada pela via oral, junto com refeição.	Uma cápsula 2 vezes ao dia (12 em 12 horas). As cápsulas de 120 mg são tomadas nos primeiros 7 dias de tratamento, como estratégia para reduzir os efeitos colaterais mais comuns. Depois deste período, o paciente deve passar a tomar a dose de 240 mg, duas vezes ao dia, embora alguns médicos façam a introdução mais lentamente, utilizando os comprimidos de 120 mg durante as três primeiras semanas do tratamento.

Tabela 8. Fumarato de Dimetila

DR(A), QUANDO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?

O fumarato de dimetila é indicado para o tratamento de Esclerose Múltipla Recorrente-Remittente de baixa a moderada atividade.

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Assim como em outras medicações usadas no tratamento da Esclerose Múltipla, o mecanismo preciso, através do qual o fumarato de dimetila controla a doença, não é completamente compreendido. Sabe-se que ele atua positivamente em mecanismos antioxidantes, e se acredita que isso leve à maior proteção contra a atividade da doença. Adicionalmente, por outra via, o fumarato de dimetila promove a redução da quantidade de linfócitos (células de defesa) circulantes.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DESSA MEDICAÇÃO?

A única contraindicação formal para o tratamento com o fumarato de dimetila é a alergia à substância ou aos componentes das cápsulas, porém também se recomenda cuidado com infecções e risco de gestação. Como não existem estudos avaliando a segurança do uso dessa medicação durante a gravidez, é importante para as mulheres o uso de um método anticoncepcional de alta eficácia durante o tratamento. Também não se sabe se é seguro amamentar em uso desse tratamento.

DR(A), E QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

Os efeitos colaterais mais comuns do Tecfidera® são rubor (“vermelhidão”) em alguma área do corpo, dor abdominal, náusea e diarreia. Tomar a cápsula junto com uma refeição, principalmente com maior teor de gordura, reduz bastante a chance desses efeitos colaterais. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) também reduz a vermelhidão. Um efeito colateral raro, porém muito grave, é a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), uma doença neurológica causada pelo vírus JC. A chance de desenvolver essa complicação é extremamente pequena, havendo muito poucos casos descritos

até o momento. Converse com o seu médico sobre isso.

DR(A), PRECISO FAZER ALGUM EXAME ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM ESSA MEDICAÇÃO?

Antes de iniciar o tratamento com o fumarato de dimetila é recomendável realizar exames de sangue para avaliar a quantidade de linfócitos circulantes e a função dos rins e fígado. Alguns pacientes apresentam elevações transitórias dos exames que avaliam o fígado, porém, normalmente, sem repercussão clínica.

E DURANTE O TRATAMENTO PRECISO FAZER MAIS EXAMES?

Hemograma completo e exames de função do fígado devem ser repetidos após 3 e 6 meses do início do tratamento, e depois a cada 6 a 12 meses. Sugere-se avaliar a função renal nesses períodos também.

DR(A), EU POSSO ENGRAVIDAR EM USO DESSE MEDICAMENTO?

Não existem estudos formais dos efeitos do fumarato de dimetila na concepção, gestação e aleitamento materno. Se você pretende engravidar, esta medicação pode não ser ideal para você. Converse com seu médico. Durante o tratamento com fuma-

rato de dimetila recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos de alta eficácia, como os contraceptivos orais (pílula) e preservativo.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

O fumarato de dimetila foi aprovado para comercialização no Brasil no ano de 2015, e incorporado ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dispensação de medicações do SUS, efetivamente, em 2019. Existe ampla experiência internacional com o uso do fumarato de dimetila, que é hoje a medicação mais prescrita para o tratamento de Esclerose Múltipla nos Estados Unidos, onde pode ser utilizado como primeira escolha.

OCRELIZUMABE (OCREVUS®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
OCREVUS®	Frascos-ampolas de 300 mg	Utilizados 2 frascos na veia (intravenoso), totalizando 600 mg, em intervalos de 6/6 meses. A primeira infusão, no entanto, é dividida em duas doses de 300 mg com um intervalo de 15 dias entre elas. Cerca de 30 minutos antes de administrar o ocrelizumabe, deve-se fazer uma dose de 100 mg de metilprednisolona (10% da dose diária, usada em um surto de esclerose múltipla), associada a um antialérgico e, dependendo do seu médico, de um remédio para febre. Após essas medicações serem feitas, o ocrelizumabe é diluído em 500 ml de soro fisiológico e administrado em bomba de infusão por, aproximadamente, 4 horas.	Quinzenal na primeira dose e após a cada 6 meses.

Tabela 9. Ocrelizumabe

DR(A), QUANDO DEVO TOMAR ESSE MEDICAMENTO?

Pacientes com esclerose múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), especialmente para casos de alta atividade inflamatória (doença mais grave) ou que não responderam a outros tratamentos. O ocrelizumabe reduz a quantidade de surtos em cerca de 70%, em comparação ao placebo, e em torno de 50%, em relação à betainterferona-1a. Além disso, é o primeiro tratamento que mos-

trou ser eficaz nos casos de esclerose múltipla primariamente progressiva (EMPP), diminuindo a progressão de incapacidades em 25% e a piora da marcha em quase 30%.

Atualmente, há pesquisas em andamento para tratar indivíduos com esclerose múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP), em casos que não tenham feito nenhuma medicação crônica para a doença (virgens de tratamento) e para pacientes com incapacidades mais altas (EDSS até 8.0).

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, uma medicação desenvolvida para agir em um alvo específico do sistema imune. Esse fármaco elimina um determinado grupo de células de defesa (linfócitos B CD20+). Isso controla a inflamação no Sistema Nervoso Central por uma série de mecanismos distintos: diminui a ativação de outras células (linfócitos T), que podem atacar o Sistema Nervoso Central; reduz a produção de substâncias que ampliam a inflamação (citocinas); atenua a produção de anticorpos e freia a formação de estruturas no cérebro que estão diretamente ligadas à morte dos neurônios e à progressão da doença.

É importante saber que ele não age em todos os linfócitos B. Esse dado permite que a reconstituição dessas células, assim como das responsáveis pela “memória imunológica” do indivíduo e pela produção de anticorpos, sejam preservadas. Além disso, o remédio não age nos demais componentes da imunidade. Isso é fundamental para manter a defesa do(a) paciente, essencialmente, preservada, ou seja, com risco praticamente inexistente de causar doenças infecciosas oportunistas.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DESSE MEDICAMENTO?

Pacientes com hepatite B ativa, com histórico de reação à infusão ao Ocrevus®, com risco à vida ou com hipersensibilidade conhecida ao ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

DR(A), QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

Até o momento a medicação tem se mostrado bastante segura. Os trabalhos mostram que os efeitos colaterais são semelhantes aos observados em pacientes que usam betainterferona-1a. Os eventos adversos mais comuns são relacionados à infusão (coceira, manchas na pele, falta de ar, irritação na garganta, vermelhidão, pressão baixa, febre, cansaço, dor de cabeça, tontura, enjoo e palpitação). Na imensa maioria das vezes, esses sintomas são leves e facilmente resolvidos, diminuindo a velocidade que o remédio entra no sangue ou com alguns tratamentos sintomáticos. A frequência dessas reações é muito mais alta na primeira infusão, motivo pelo qual a dose é dividida na primeira vez. Não houve nenhum caso de reação fatal a esse fármaco.

Ocrevus® aumentou discretamente o risco de infecções das vias aéreas superiores (IVAS) e inferior, de pele (celulite), gastroenterite e as relacionadas a herpes.

As IVAS, tais como gripe e sinusite, juntamente com as reações infusionais, são os efeitos adversos mais comuns, sendo as outras infecções menos frequentes. Por outro lado, o ocrelizumabe não aparenta aumentar o risco de infecções sérias em pacientes com esclerose múltipla. Mesmo assim, sugere-se que, pacientes que apresentem alguma infecção ativa, devam postergar a administração da medicação até que ela seja resolvida.

Por fim, há alguns casos de câncer, especialmente de mama, em pacientes que fizeram uso de ocrelizumabe. Algumas pesquisas sugerem que esse risco é idêntico ao encontrado na população de pacientes com esclerose múltipla, nas mesmas faixas etárias, que estavam em uso de outras medicações para Esclerose Múltipla. Todavia, mais estudos são necessários.

DR(A), QUAIS EXAMES PRECISO FAZER PARA INICIAR O TRATAMENTO?

Em virtude de ter se mostrado uma medicação bastante segura, preconiza-se apenas que sejam feitos exames para hepatite B e beta-HCG, a fim de afastar hepatite B ativa e gestação, respectivamente. Recomenda-se, ainda, realizar um hemograma, especialmente se o paciente estiver em uso de fingolimode ou de fumarato de dimetila, a fim

de avaliar se o número de linfócitos está normal.

DR(A), PRECISO FAZER EXAMES DURANTE O TRATAMENTO?

Uma das vantagens do ocrelizumabe é que não é necessário realizar exames de rotina para avaliar os efeitos do remédio em si. Deverão ser solicitados exames apenas se houver algum efeito colateral significativo ou aqueles necessários para analisar o controle da doença, como, por exemplo, RM de encéfalo anual.

DR(A), COMO FUNCIONA A GRAVIDEZ?

Não há estudos do uso do ocrelizumabe na gestação. O ideal é que se interrompa a medicação antes da gravidez. O intervalo não está bem definido, porém, recomenda-se que esse período seja de, pelo menos, 6 meses após a última dose. Como o remédio tende a ser eliminado completamente do sangue em cerca de 5 meses, é bem provável que o intervalo seguro entre suspender a medicação e engravidar seja um pouco menor que os seis meses recomendados.

Não há relatos sobre a presença de ocrelizumabe no leite humano, nem dos efeitos do mesmo no bebê ou na produção de leite. Contudo, a medicação foi encontrada no leite de macacas

tratadas com ocrelizumabe, sendo, desse modo, contraindicada a amamentação até haver dados de segurança mais robustos.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

O ocrelizumabe deve ser armazenado na geladeira (entre 2°C - 8°C). Além disso, deve-se proteger o remédio da luz. Por fim, congelar e agitar o frasco podem estragar a medicação.

Em relação a vacinas, preconiza-se que a carteira de vacinações seja completada até seis semanas antes de fazer a injeção do ocrelizumabe. Não se recomenda o uso de vacinas vivas ou vivas-atenuadas até, pelo menos, a recuperação do número de linfócitos.

SOLICITAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE:

Infelizmente, o ocrelizumabe não é disponibilizado pelo Ministério da Saúde tanto em pacientes com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente, como em casos com Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

CLADRIBINA (MAVENCLAD®).

NOME COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	USO	FREQUÊNCIA
MAVENCLAD®	Frascos-ampolas de 300 mg	O tratamento consiste em 2 ciclos administrados no início de 2 anos seguidos. No primeiro ano, os pacientes devem tomar 1 ou 2 comprimidos por dia por 4 a 5 dias e, após 1 mês, novamente tomar 1 ou 2 comprimidos por dia por 4 a 5 dias. No segundo ano repete-se o processo.	O número total de dias e de comprimidos dependerá do peso do paciente. Assim, durante todo o tratamento haverá, no máximo, 20 dias em que será necessário tomar o medicamento.

Tabela 10. Cladribina

A cladribina oral, aprovada na União Europeia em 2017 e nos Estados Unidos em 2019, sob o nome comercial Mavenclad®, deve, em breve, também ser aprovada para uso e comercialização no Brasil. Quando aprovado, esse medicamento deverá ser prescrito e supervisionado por um médico experiente no tratamento de Esclerose Múltipla.

DR(A), QUANDO DEVO TOMAR ESSE MEDICAMENTO?

A cladribina oral deve ser utilizada somente para adultos que apresentam formas altamente ativas de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente. É possível que o mesmo possa vir a ser aprovado para casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS), já que

há estudos mostrando benefício dessa medicação nesses casos.

DR(A), COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A cladribina é um composto químico que se assemelha a uma purina, substância que, nas células, é utilizada para fazer o DNA. No corpo humano, a cladribina se acumula nos linfócitos e interfere com a produção de novo DNA. Dessa forma, essas células de defesa, responsáveis pela inflamação na Esclerose Múltipla, são levadas à morte. Esse processo ocorre logo após a tomada do medicamento e é seguido por uma lenta repopulação dessas células. Ao final do processo, após aproximadamente 1 ano da última dose, há uma reconstituição, quase completa, do sistema de defesa. Esse modo de fun-

cionamento permite um efeito terapêutico prolongado com duração muito maior que o período de tomada do medicamento.

DR(A), QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DESSE MEDICAMENTO?

Não devem tomar esse medicamento pacientes infectados pelo vírus HIV; com infecções crônicas ativas, como tuberculose e hepatites; indivíduos diagnosticados com câncer; gestantes ou mães que estejam amamentando e portadores de insuficiência renal moderada ou severa.

DR(A), QUAIS SÃO OS EFEITOS COLATERAIS?

O principal efeito colateral é a diminuição transitória dos linfócitos, células de defesa do corpo. Ao mesmo tempo em que é um evento adverso, é o efeito terapêutico do medicamento. A diminuição dos linfócitos reduz a defesa do organismo contra infecções e câncer. A infecção de maior relevância clínica é a causada pelo Herpes Zoster. O potencial risco de desenvolvimento de câncer não pode ser excluído, entretanto, também não se confirmou nos estudos publicados até o momento.

DR(A), QUAIS EXAMES PRECISO FAZER ANTES DE INICIAR TRATAMENTO?

Antes do início do tratamento recomenda-se que seja feito um hemograma completo, provas de função renal, uma Ressonância Magnética de Crânio, sorologias para HIV e hepatites, exames para rastreio de tuberculose, com uma radiografia de tórax e do estado de imunização para Varicela Zoster. Caso necessário, o paciente deve receber a vacina e aguardar 4 a 6 semanas para iniciar o tratamento. Se estiver sendo medicado com drogas que deprimem o sistema imune, elas devem ser suspensas por igual período antes da vacinação.

DR(A), QUAIS EXAMES DEVO FAZER DURANTE O TRATAMENTO?

Deve-se realizar um hemograma logo antes de tomar a 1.^a dose, no 3.^o e no 7.^o mês de tratamento de cada ano. Caso as contagens das células de defesa estejam abaixo do esperado, deve-se realizar exames com maior frequência. Deve-se ter atenção máxima contra infecções para o período de baixa dos linfócitos.

DR(A), COMO FUNCIONA A CONCEPÇÃO E A GRAVIDEZ?

A cladribina oral não deve ser tomada por gestantes nem por mulheres que estão tentando engravidar. Todas as mulheres devem considerar realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento. Mulheres que irão fazer uso do medicamento devem utilizar método contraceptivo eficaz durante todo o tratamento e, pelo menos, por 6 meses após a última dose. Uma vez que não se sabe se a cladribina oral diminuiu a proteção dos anticoncepcionais orais (“pílula”) é importante fazer uso adicional de um método de barreira, como o preservativo (“camisinha”) por, pelo menos, 6 semanas após a última dose em cada ano de tratamento. Homens também devem tomar precauções para evitar gestação em sua parceira durante o tratamento por, pelo menos, 6 meses após a última dose. Não há evidência de que o tratamento afete a fertilidade feminina ou masculina em animais.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

Apesar de ser um medicamento recém-aprovado para uso em Esclerose Múltipla, a cladribina, em sua formulação intravenosa, já é utilizada desde a década de 1990 para tratamento de leucemia (câncer que afeta os leucócitos), com bom perfil de segurança nestes pacientes.

SOLICITAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE:

Uma vez que a cladribina ainda não foi aprovada para uso e comercialização no Brasil, informações relativas ao Ministério da Saúde não estão disponíveis.

ESCLEROSE MÚLTIPLA – GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

DR(A), EU POSSO TER FILHOS MESMO TENDO ESCLEROSE MÚLTIPLA?

Sim, você pode ser mãe ou pai sem ter nenhum problema específico. Para as mulheres, a gravidez não mostra nenhum efeito negativo na Esclerose Múltipla e muitas parecem até evoluir melhor depois de terem filhos. Homens e mulheres que tem Esclerose Múltipla não devem se privar de ter filhos, mas devem planejar a gestação para que ela ocorra no momento certo. Isso significa que um paciente com doença muito ativa, com surtos, com lesões novas na ressonância ou com piora da incapacidade física deveria evitar conceber uma criança nesse momento. Podem ser necessários ajustes de medicamentos e uso de altas doses de corticoides, portanto, não é um bom momento para engravidar. Planeje ter filhos com a doença bem controlada, com o conhecimento do seu neurologista e com uso de medicamentos que são reconhecidamente seguros na concepção e na gravidez.

DR(A), A DOENÇA PODE PASSAR PARA MEUS FILHOS?

Não é esperado que a Esclerose Múltipla passe por gerações. As pessoas nascidas de pais com Esclerose Múltipla tem um risco um pouco maior que a população geral de desenvolver a doença, mas esse risco é muito pequeno.

DR(A), EU ENGRAVIDEI TOMANDO REMÉDIO PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA. O QUE VAI ACONTECER COM MEU FILHO?

Não há motivo para se preocupar e muito menos para parar o remédio abruptamente sem o conhecimento do seu médico. Vários tratamentos para Esclerose Múltipla têm um perfil de segurança já bem conhecido, porque milhares de mulheres engravidaram usando estas medicações. O ideal é ter a doença sob controle e estar em uso de medicamentos que sabemos ser seguros na gravidez pelas evidências da literatura médica. Mas, se houver uma gravidez em uso de qualquer medicamento, ele não deve ser abruptamente interrompido sem conversar

com seu neurologista e planejar a retirada deste remédio. Dependendo do seu caso em particular, o neurologista pode até recomendar que se mantenha algum tratamento para esclerose múltipla durante parte ou toda a gravidez.

DR(A), EU POSSO AMAMENTAR MESMO TENDO ESCLEROSE MÚLTIPLA?

Sim, pode. Mais uma vez é uma questão de planejamento. Alguns tratamentos de Esclerose Múltipla podem ser usados por mulheres que amamentam e outros não podem. Se a mulher optar por amamentar e não reiniciar o tratamento imediatamente após o parto, será necessário organizar pulsos de corticoides regulares para prevenir surtos. Há médicos, contudo, que preferem indicar o reinício imediato do tratamento, evitando a amamentação. Discuta sobre isso com o seu neurologista ainda durante a gestação.

SEGURANÇA NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Nos últimos 20 anos, tem havido um grande avanço no tratamento da esclerose múltipla, reduzindo de modo substancial o número de surtos, controlando a atividade inflamatória da doença, e proporcionando aos portadores acentuada melhora em sua qualidade de vida pessoal, familiar e profissional.

No entanto, a incorporação de novos medicamentos, tanto para a melhora dos sintomas causados pela doença, quanto para a prevenção de novos ataques ou progressão da incapacidade, trouxe novas preocupações quanto aos cuidados necessários, tanto por parte dos médicos, quanto por parte dos portadores, em relação a possíveis efeitos indesejáveis ou adversos associados ao uso destas novas drogas.

Nos capítulos precedentes os medicamentos usados no tratamento da esclerose múltipla foram descritos com maior detalhamento. A tabela abaixo sumariza os vários medicamentos aprovados pela ANVISA para uso no Brasil e seus principais efeitos adversos. Além disso, esse capítulo enfatiza as principais ações e cuidados que os portadores devem tomar para

prevenir os efeitos indesejáveis dos medicamentos prescritos por seus médicos.

Os medicamentos usados no tratamento da esclerose múltipla podem ser classificados em três categorias:

1. Medicamentos que melhoram os sintomas da doença: são os remédios usados para espasticidade, dor, depressão e ansiedade, fadiga, disfunção esfinctérica e sexual;
2. Medicamentos que abreviam os surtos ou ataques, como os corticosteroides intravenosos (pulsoterapia IV com metilprednisolona);
3. Medicamentos que previnem os ataques e modificam o curso da doença, como as alen-tuzumabe, betainterferonas, cladribina, glatirâmer, fingolimode, fumarato de dimetila, natalizumabe, ocrelizumabe e teriflunomida.

Todos estes medicamentos, ao lado de seus efeitos terapêuticos, podem ter importantes efeitos nocivos à saúde geral dos portadores de esclerose múltipla, quando usados sem os necessários cuidados e precauções. As principais causas da

ocorrência de efeitos adversos dos medicamentos incluem:

1. Uso de medicamento não prescrito pelo médico do paciente;
2. Falha do paciente em informar ao seu médico todos os outros medicamentos que usa;
3. Falha de usar o medicamento na dose correta, muitas vezes em doses maiores que as prescritas;
4. Alergia ao medicamento;
5. Uso associado de bebidas alcoólicas;
6. Uso de drogas ilícitas;
7. Uso de medicamentos com data de vencimento já expirada;
8. Uso de medicamento armazenado de forma incorreta;
9. Uso de medicamento prescrito para outra pessoa.

MEDIDAS QUE PODEM AUMENTAR SUA SEGURANÇA NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

É importante que você participe ativamente de seu tratamento, não apenas informando de modo minucioso os sintomas de doença, mas também conversando com seu médico a respeito dos medicamentos prescritos e relatando suas observações em relação a seus efeitos benéficos e possíveis efeitos adversos.

I. MEDIDAS QUE VOCÊ DEVE ADOTAR AO CONVERSAR COM SEU MÉDICO:

1. Informe a seu médico todos os medicamentos que usa e sua dose, mesmo que sejam vitaminas e remédios naturais;
2. Esteja seguro(a) que seu médico lhe explicou a ação de seu medicamento, a dose que você vai usar, o modo de uso, o horário mais apropriado e o intervalo entre as doses;
3. Informe-se sobre como identificar os sintomas e sinais dos possíveis efeitos adversos e então como proceder, caso eles apareçam;
4. Pergunte se há algum preparo antecedendo o uso do medicamento ou algum exame laboratorial antecedendo o uso;
5. Em caso de prescrição de natalizumabe, pergunte sobre seu exame do vírus JC, relacionado à Leucoencefalite Multifocal Progressiva (LMP) e qual o risco de desenvolvimento da doença;
6. Informe-se sobre a possibilidade de alergia, reações locais, em caso de medicamentos injetáveis, ou reações durante a infusão;
7. Pergunte sobre vacinações antecedendo o uso ou durante o uso do medicamento;

8. Pergunte sobre medidas contraceptivas adequadas e risco de efeitos teratogênicos do medicamento (malformação do feto);
 9. Pergunte sobre o risco de infecções durante o uso do medicamento e como deve proceder;
 10. Converse sobre possíveis interações com outros medicamentos que eventualmente esteja usando para outras finalidades.
5. Em caso da necessidade de transportá-los, condicione-os em recipientes capazes de manter a temperatura adequada;
 6. Não forneça seus medicamentos a terceiros.

II. MEDIDAS DE SEGURANÇA QUANTO À MANIPULAÇÃO E ARMAZENAMENTO DOS MEDICAMENTOS:

Cuidados quanto à manipulação de seus medicamentos para esclerose múltipla são de grande importância para assegurar sua eficácia e prevenir prováveis efeitos adversos. Algumas recomendações incluem:

1. Mantenha os medicamentos em suas caixas originais;
2. Não remova os rótulos das caixas: eles incluem a data de validade e importantes informações quanto ao armazenamento;
3. Armazene os medicamentos fora da luz solar direta, em local fresco. Alguns medicamentos necessitam de conservação na geladeira;
4. Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças;

O progresso no tratamento da esclerose múltipla, com o advento de medicamentos mais potentes, abre uma nova perspectiva de crescente otimismo quanto ao controle da doença e prevenção de incapacidades. Os cuidados que os portadores e seus médicos podem tomar para evitar efeitos adversos destes medicamentos, certamente farão com que esses novos tratamentos alcancem seu máximo sucesso.

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DA DOENÇA.*

MEDICAMENTO	NOME COMERCIAL	EFEITOS ADVERSOS
Alentuzumabe	<i>Lemtrada®</i>	Pneumonia; infecções por herpes zoster; gastroenterite; candidíase; otite; anemia e leucopenia; alterações da tireoide; gota; insônia; alterações visuais; alterações cardíacas; vertigem; urticária; dores musculares.
Betainterferonas	<i>Avonex®</i> <i>Betaferon®</i> <i>Rebif®</i>	Sintomas gripais; fadiga; febre; dor de cabeça; dores musculares; prurido; "rash"; anemia, leucopenia e plaquetopenia; reações nos locais de injeção; espasticidade; alterações hepáticas, renais e da tireoide; perda de cabelos; depressão; tendência suicida; trombozes.
Fingolimode	<i>Gilenya®</i>	Sinusite, infecções por influenza e herpes, pneumonia; diminuição de linfócitos e leucopenia; gripe; dor de cabeça; alterações hepáticas e cardíacas; alopecia; edema macular; LEMP**.
Fumarato de dimetila	<i>Tecfidera®</i>	Gastroenterite, diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal, dispepsia; diminuição de linfócitos, leucopenia; rubor facial; prurido; "rash"; alterações hepáticas; LEMP**.
Glatirâmer	<i>Copaxone®</i>	Hipersensibilidade; laringoespasmos, dor torácica e palpitações; reações no local de injeção; dor local; atrofia subcutânea; anorexia; dor de cabeça; tosse; vômitos; astenia; alterações hepáticas, anemia e leucopenia; hipertireoidismo; epistaxe; alterações cardíacas.
Natalizumabe	<i>Tysabri®</i>	Infecção urinária e respiratória; dor de cabeça; vômitos; vertigem; dores articulares; febre; hipersensibilidade; LEMP **.

MEDICAMENTO	NOME COMERCIAL	EFEITOS ADVERSOS
Ocrelizumabe	Ocrevus®	Reações durante a infusão; infecções respiratórias; câncer de mama (?).
Teriflunomida	Aubagio®	Infecções respiratórias; gastroenterite; herpes oral; neutropenia; perda de cabelos; anemia e leucopenia; vômitos; alterações menstruais; aumento de peso; dores musculares; "rash" cutâneo; alterações hepáticas, ganho de peso.

Tabela 11. Principais efeitos adversos dos medicamentos.

*Medicamentos aprovados pela ANVISA para uso no Brasil;

**LEMP - Leucoencefalite Multifocal Progressiva.

TABELA COMPARATIVA: MEDICAMENTOS APROVADOS NO BRASIL PARA TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O número de medicamentos para Esclerose Múltipla tem aumentado a cada ano. A escolha da droga mais indicada é individualizada, levando em conta as preferências e características do paciente, o grau de severidade da esclerose múltipla e a facilidade de acesso a cada medicamento, sempre pesando prós e contras de cada opção. A Tabela 12, abaixo, fornece uma visão geral sobre as opções disponíveis no Brasil.

Tenha em mente que esse é apenas um resumo e pode tornar-se desatualizado à medida que surgem novos dados. Além disso, pode ser que nem todos os medicamentos da Tabela 12 estejam disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pelos convênios, ou estejam disponíveis apenas para pacientes que se enquadram em certos critérios. Converse com seu médico e, se necessário, leia as informações da bula para obter maiores esclarecimentos. Jamais se automedique.

- Foram incluídos apenas os medicamentos utilizados para prevenção de surtos e redução da progressão da esclerose múltipla, e não aqueles utilizados para tratar sintomas específicos da doença.
- Foram incluídas apenas drogas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até maio de 2019. Outras drogas comprovadamente eficazes, que ainda estão aguardando avaliação pela ANVISA, ou que não foram aprovadas para esclerose múltipla (embora sejam eventualmente utilizadas para essa doença na prática clínica), não foram incluídas.
- Os nomes comerciais foram citados apenas para facilitar a identificação do princípio ativo pelos leitores, e não representam recomendação de marcas específicas por parte dos autores ou instituições que produziram ou apoiaram este manual.
- As informações sobre os medicamentos baseiam-se nas respectivas bulas, exceto no que diz respeito ao grau de

COMO ESTA TABELA FOI CONSTRUÍDA?




eficácia. Este último baseou-se nos resultados dos principais ensaios clínicos, compilados na Tabela 2 do Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla: Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla, publicado em 2018 no jornal Arquivos de Neuropsiquiatria, volume 76(8), páginas 539 a 554.

- O grau de eficácia de cada droga foi classificado com base em sua capacidade de reduzir a taxa anualizada de surtos (ou outro desfecho primário), utilizando os seguintes pontos de corte: até 40% = moderada eficácia; 41% a 60%: moderada a alta eficácia; 61% ou mais: alta eficácia. Nos poucos casos em que não há estudo comparando o medicamento ao placebo, foi feita a melhor estimativa possível com base nos dados disponíveis. É importante ressaltar que há outros benefícios possíveis, como redução da gravidade dos surtos ou redução do número de novas lesões cerebrais, que também são importantes, mas não foram incluídos na Tabela 12.

- A eficácia mencionada na Tabela 12 é a eficácia média observada em grupos de pacientes que participaram dos estudos clínicos, e não necessariamente se aplica a todos os indivíduos (há pacientes que respondem muito bem a uma droga de moderada eficácia e, por outro lado, pacientes que têm benefício abaixo do esperado mesmo com uma droga de alta eficácia).

			
	Betainterferona 1a subcutânea (Rebif®)	Betainterferona 1a intramuscular (Avonex®)	Betapeginterferona 1a (Plegridy®)
Modo de usar	Injeção sob a pele, três vezes por semana	Injeção no músculo, uma vez por semana	Injeção sob a pele, a cada 14 dias
Tipo de esclerose múltipla	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos
Eficácia	Moderada (previne 1 a cada 3 surtos)	Moderada (previne 1 a cada 3 surtos)	Moderada (previne 1 a cada 3 surtos)
Efeitos colaterais mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro semelhante à gripe - Reações no local da injeção - Dor de cabeça 	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro semelhante à gripe - Reações no local da injeção - Dor de cabeça 	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro semelhante à gripe - Reações no local da injeção - Dor de cabeça
Efeitos colaterais mais sérios (porém incomuns)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas no fígado - Depressão - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas no fígado - Depressão - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas no fígado - Depressão - Reações alérgicas
Outras informações	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser mantido na geladeira - Requer exames de sangue periódicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser mantido na geladeira - Requer exames de sangue periódicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser mantido na geladeira - Requer exames de sangue periódicos

			
	Betainterferona 1b subcutânea (Betaferon®)	Acetato de glatirâmer (Copaxone®)	Teriflunomida (Aubagio®)
Modo de usar	Injeção sob a pele, em dias alternados (dia sim, dia não)	Injeção sob a pele, uma vez por dia ou três vezes por semana (dependendo da dose)	Comprimido, uma vez por dia
Tipo de esclerose múltipla	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos
Eficácia	Moderada (previne 1 a cada 3 surtos)	Moderada (previne 1 a cada 3 surtos)	Moderada (previne 1 a cada 3 surtos)
Efeitos colaterais mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> - Quadro semelhante à gripe - Reações no local da injeção - Dor de cabeça 	<ul style="list-style-type: none"> - Reações no local da injeção - Mal-estar ou fraqueza logo após a injeção 	<ul style="list-style-type: none"> - Dor de cabeça - Diarreia, náuseas - Redução da quantidade de fios de cabelo
Efeitos colaterais mais sérios (porém incomuns)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas no fígado - Depressão - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesões graves no local da injeção - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas no fígado - Reações alérgicas
Outras informações	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser mantido na geladeira - Requer exames de sangue periódicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser mantido na geladeira - Geralmente não requer exames de sangue periódicos - Considerado relativamente seguros para uso durante a gestação e a amamentação 	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de malformações em bebês de mulheres ou homens que usam este medicamento - Requer exames de sangue periódicos - Pode-se fazer a retirada rápida do sangue (até 11 dias)

			
	Cloridrato de fingolimode (Gilenya® ou genérico)	Fumarato de dimetila (Tecfidera®)	Natalizumabe (Tysabri®)
Modo de usar	Cápsula, uma vez por dia	Cápsula, duas vezes por dia	Infusão (soro) na veia, uma vez a cada 28 dias
Tipo de esclerose múltipla	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos
Eficácia	Moderada a alta (previne 1 a cada 2 surtos)	Moderada a alta (previne 1 a cada 2 surtos)	Alta (previne 2 a cada 3 surtos)
Efeitos colaterais mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento do risco de infecções - Dor de cabeça - Diarreia - Tosse 	<ul style="list-style-type: none"> - Vermelhidão, calor ou coceira no rosto ou no corpo - Diarreia, náuseas, desconforto abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal-estar durante e logo após as infusões - Aumento do risco de infecções
Efeitos colaterais mais sérios (porém incomuns)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas no coração (principalmente na primeira dose), no fígado ou nos olhos - Infecções pelo vírus herpes zoster - Redução excessiva dos glóbulos brancos do sangue - Câncer de pele - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução excessiva dos glóbulos brancos do sangue - Problemas no fígado - LEMP (grave infecção cerebral causada pelo vírus JC) - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - LEMP (grave infecção cerebral causada pelo vírus JC) - Problemas no fígado - Reações alérgicas
Outras informações	<ul style="list-style-type: none"> - A primeira dose deve ser tomada em hospital ou clínica, sob observação médica - Requer exames de sangue periódicos - Pode haver aumento de surtos após interromper o tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer exames de sangue periódicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer exames de sangue periódicos, incluindo o teste do vírus JC - Em alguns casos, requer ressonância magnética cerebral periódica - Pode haver aumento de surtos após interromper o tratamento



		
	Alemtuzumabe (Lemtrada®)	Ocrelizumabe (Ocrevus®)
Modo de usar	Infusão (soro) na veia, durante 5 dias seguidos no 1º ano e 3 dias seguidos no 2º ano	Infusão (soro) na veia, uma vez a cada 6 meses
Tipo de esclerose múltipla	esclerose múltipla com surtos	esclerose múltipla com surtos e esclerose múltipla primariamente progressiva
Eficácia	Alta (previne 2 a cada 3 surtos)	Alta para prevenção de surtos (previne 2 a cada 3 surtos) e moderada para redução da progressão (diminui em 25%)
Efeitos colaterais mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> - Mal-estar durante e logo após as infusões - Aumento do risco de infecções - Problemas na tireoide 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal-estar durante e logo após as infusões - Aumento do risco de infecções
Efeitos colaterais mais sérios (porém incomuns)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas nos rins ou no sangue - Outras doenças autoimunes - Problemas nos vasos sanguíneos, incluindo acidente vascular cerebral - Aumento do risco de câncer - Reações alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Reações alérgicas - Aumento do risco de câncer de mama (ainda não comprovado)
Outras informações	<ul style="list-style-type: none"> - Requer exames de sangue pelo menos uma vez por mês até completar 4 anos depois da última dose - Às vezes é necessário continuar o tratamento depois dos 2 anos iniciais 	<ul style="list-style-type: none"> - Geralmente, não requer exames de sangue periódicos

Tabela 12. Medicamentos aprovados no Brasil para tratamento da Esclerose Múltipla.

Importante: os efeitos colaterais mencionados são apenas uma seleção dos mais relevantes para cada droga, na visão dos autores; uma lista mais abrangente está disponível nas bulas.

SOLICITAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde é necessário levar uma série de documentos para a obtenção da medicação através do sistema público de dispensação de medicações:

- Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento (LME), preenchido pelo médico;
- Receita médica original adequada ao tipo de medicamento (controle especial, notificação de receita ou receituário simples), atualizada com assinatura e carimbo do médico, com CRM legível, e a descrição do medicamento de acordo com a Denominação Comum Brasileira (nome genérico), dose por unidade posológica (concentração), apresentação (comprimido, drágea, cápsula, xarope, etc), posologia e duração do tratamento em duas vias;
- Laudo médico em duas vias;
- Informar o valor da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS);
- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade do PCDT de Esclerose Múltipla;
- Formulário Cadastro de Usuários;
- Cópia do laudo de ressonância magnética de encéfalo;
- Cópia dos seguintes exames: hemograma completo, dosagem de vitamina B12, sorologia para HIV e sífilis (VDRL); alanina aminotransferase - ALT (glutâmico pirúvica - TGP), aspartato aminotransferase - AST (glutâmico oxalacética - TGO), bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama-GT;
- A solicitação do natalizumabe deve incluir a cópia do laudo de um Rx de tórax; o fingolimode necessita da cópia do laudo de um eletrocardiograma (ECG); a teriflunomida precisa de três medidas da Pressão Arterial em dias diferentes; as betainterferonas necessitam de cópia do TSH;
- Cópia dos documentos: carteira de identidade, CPF, cartão SUS e comprovante de residência do paciente ou do responsável legal (para pacientes menores de 18 anos).

- BAR-OR, A. et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*.2014;74(6):659-674.
- BATISTA, S. et al - Recommendations About Multiple Sclerosis Management During Pregnancy, Partum and Post-Partum: Consensus Position of The Portuguese Multiple Sclerosis Study Group and The Portuguese Society of Obstetrics and Maternal- Fetal Medicine *Acta Med Port* 2018 Dec;31(12):785-795 <https://doi.org/10.20344/amp.10752>
- BLOOMGREN, G et al. Risk of Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1870-1880.
- BOVE, R. et al Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years A Systematic Review - 2014 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Lippincott Williams & Wilkins.
- ISSN: 0029-7844/14 VOL. 124, NO. 6, DECEMBER 2014 OBSTETRICS & GYNECOLOGY 1157
- Bula do medicamento Aubagio® (teriflunomida). Sanofi Genzyme.
- Bula do medicamento Avonex® (betainterferona-1a). Biogen Idec.
- Bula do medicamento Betaferon® (betainterferona-1b). Bayer.
- Bula do medicamento cloridrato de fingolimode. EMS.
- Bula do medicamento Copaxone® (acetato de glatirâmer). Teva.
- Bula do medicamento Gylenia® (fingolimode). Novartis.
- Bula do medicamento Lemtrada® (alentuzumabe). Sanofi Genzyme.
- Bula do medicamento Ocrevus® (ocrelizumabe). Roche.
- Bula do medicamento Rebif® (betainterferona-1a). Merck Serono.
- Bula do medicamento Tecfidera® (fumarato de dimetila). Biogen Idec.
- Bula do medicamento Tysabri® (natalizumabe). Biogen Idec.
- CASCIONE, M. et al. Treatment retention on fingolimod compared with injectable multiple sclerosis therapies in African-American patients: A subgroup analysis of a randomized phase 4 study. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:50-56.
- CHOI, J. W. et al. FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phos-

- phate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(2):751-756
- CHUN, J.; HARTUNG, H. P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
- CLAES, N. et al. Compositional changes of B and T cell subtypes during fingolimod treatment in multiple sclerosis patients: a 12-month follow-up study. *PLoS One*. 2014;9(10):p. e111115.
- COHEN, J. A. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-415.
- COHEN, J. A.; CHUN, J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):759-777.
- COHEN, J. A. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patient with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1819-1828.
- COLES, A. J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-1839.
- COLES, A. J. et al. Alemtuzumab more effective than interferon B-1a at 5 years follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2102;78:1069-1078.
- 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;13:247-256.
- CREE, B. A. C. et al. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:p. 1756286418774338.
- DE ANGELIS, F. et al. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ*. 2018;363:p4674.
- DE STEFANO, N. et al. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;7:98-101.
- DERFUSS, T. et al. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1687-1691.
- DERFUSS, T. et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:124-130.

- DEVONSHIRE, V. et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):420-428.
- EKEN, A. et al. S1P1 deletion differentially affects TH17 and Regulatory T cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):p. 12905.
- FOX, E. et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multi-center, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(5):607-619.
- FRAGOSO Y.D. et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children *Neurol Ther* <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0110-3>
- FRAGOSO, Y. D. et al. The real-life experience with cardiovascular complications in the first dose of fingolimod for multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;9:712-714.
- FREEDMAN, M. S. et al. Insights into mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4:1-9.
- GRUTZKE, B. et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(2):119-130.
- HENAULT, D. et al. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81(20):1768-1772.
- HUTCHINSON, M. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009; 256(3):405-415.
- KAPPOS, L. et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(4):494-504.
- KAPPOS, L. et al. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016;263(2):354-360.
- KAPPOS, L. et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
- KHATRI, B. et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):520-529.

- KHATRI, B. O. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(2):130-147.
- KREMENCHUTZKY, M. et al. Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):341-349.
- LEE, C. W.; CHOI, J. W.; CHUN, J. Neurological S1P signaling as an emerging mechanism of action of oral FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis. *Arch Pharm Res*. 2010;33(10):1567-1574.
- MARQUES, V. D. et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-554.
- MAZIBRADA, G.; SHARPLES, C.; PERFECT, I. Real-world experience of fingolimod in patients with multiple sclerosis (MS Fine): An observational study in the UK. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4(4):p. 2055217318801638.
- MULS, N. et al. Fingolimod increases CD39-expressing regulatory T cells in multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2014;9(11):p. e113025.
- NAKAMURA, M. et al. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(10):1371-1380.
- Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 127. 2010. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127>
- NOGUCHI, K.; CHUN, J. Roles for lysophospholipid S1P receptors in multiple sclerosis. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2011;46(1):2-10.
- O'CONNOR, P. et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide. *Neurology*. 2016;86(10):920-930.
- O'CONNOR, P. et al. Randomized Trial of oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-1303.
- OTURAI, A. B. et al. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):420-423.
- PARDO, G.; JONES, D. E. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(12):2351-2374.
- PROSCHMANN U. et al. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler J*. 2018;24(12):1627-1634.

- SATO, D. K. et al. Changes in Th17 and regulatory T cells after fingolimod initiation to treat multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2014;268(1-2):95-98.
- SINGER, B. A. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(6):589-602.
- SKERJANEC, A. et al. FTY720, a novel immunomodulator in de novo kidney transplant patients: pharmacokinetics and exposure-response relationship. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(11):1268-1278.
- VERMERSCH, P. et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta 1-a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J.* 2014;20(6):705-716.
- WILLIAMS, M. J. et al. Adherence, persistence, and discontinuation among Hispanic and African American patients with multiple sclerosis treated with fingolimod or glatiramer acetate. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):107-115.

Não percam a próxima edição de “Dr. Eu tenho uma pergunta...”. Será sobre Esclerose Múltipla na infância. O objetivo será ajudar as crianças a entenderem a doença de seu familiar ou mesmo a sua, no caso dela ser portadora. Terá como ilustradora Alessandra Tozi.



Instituto

ProbEM

Em prol dos portadores de Esclerose Múltipla



Fontenele
PUBLICAÇÕES

www.fontenelepublicacoes.com.br

Esse material é um seguimento ao trabalho realizado pelo grupo de profissionais do Comitê Científico e da Comissão de Relação com Sociedade Civil do BCTRIMS, e convidados, todos com experiência no atendimento a pacientes com Esclerose Múltipla (EM). Neste, o foco será o Tratamento da EM.

O objetivo deste livro é ajudar o paciente portador de EM e familiares a entender os vários tratamentos existentes e, junto com seu médico, fazer a melhor opção naquele determinado momento.

ISBN 978-85-9585-357-7



9 788595 853577