



PODER LEGISLATIVO
ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

P A R E C E R

PROJETO DE LEI nº 1.281/2023

Autor: Deputado EDNAILSON ROZENHA

Relator: Deputado Cabo MACIEL

Dispõe sobre a criação do **Protocolo de Atendimento Prioritário aos pacientes de Esclerose Múltipla**, nas unidades hospitalares subsidiadas pelo Governo do Estado e nas unidades hospitalares privadas em todo o Estado do Amazonas.

I – RELATÓRIO:

Na data de 13.Dez.2023 foi apresentado pelo ilustre Deputado EDNAILSON ROZENHA, o Projeto de Lei nº 1.281/2023, em cujo objeto da Lei, incluso em seu Art. 1º caput, informa que: **PL nº 1.281/2023, Art. 1º** Esta Lei institui o Protocolo de Atendimento Prioritário aos Portadores de Esclerose Múltipla, nas unidades hospitalares e ambulatoriais subsidiadas pelo Governo do Estado e nas unidades hospitalares privadas em todo Estado do Amazonas.

Inicialmente, submetido à **Comissão de Constituição, Justiça e Redação – CCJR**, e sob a relatoria da eminente Deputada Débora Menezes, esta apresentou Emenda Modificativa, visando corrigir as palavras iniciais referentes classificação dos tipos de “Esclerose Múltipla”, inclusas nas iniciais dos incisos I, II, III e IV, do Art. 5º, do PL sob análise. Em ato contínuo, manifestou **voto favorável** à admissibilidade do Projeto de Lei nº 1.281/2023, nos termos da Emenda Modificativa apresentada.



**PODER LEGISLATIVO**ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS**COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA**

Em seguida, encaminhado à **Comissão de Assuntos Econômicos – CAE**, e sob a relatoria do ilustre Deputado Dr. George Lins, este manifestou **voto favorável** à aprovação do Projeto de Lei nº 1.281/2023, nos termos da Emenda Modificativa apresentada no âmbito da CCJR/ALEAM.

Ato contínuo, encaminhado à **Comissão de Saúde e Previdência**, e na condição de Relator designado, passo a emitir voto.

É o relatório, no essencial.

II - FUNDAMENTAÇÃO:

O Projeto de Lei nº 1.281/2023, em cujo objeto da Lei, incluso em seu Art. 1º caput, informando que: **PL nº 1.281/2023, Art. 1º** Esta Lei institui o Protocolo de Atendimento Prioritário aos Portadores de Esclerose Múltipla, nas unidades hospitalares e ambulatoriais subsidiadas pelo Governo do Estado e nas unidades hospitalares privadas em todo Estado do Amazonas.

Desta forma, referido Projeto de Lei tem em seu objeto *“a garantia e a defesa da saúde de pessoas diagnosticadas com Esclerose Múltipla, instituindo o Protocolo de Atendimento Prioritário, nas unidades hospitalares da rede pública e privada, no âmbito do Estado do Amazonas”*.

Nesse contexto, a Constituição Federal/1988 em seus artigos 196 e 197, DETERMINA enquanto direito fundamental e difuso que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da Lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle, verbis:

Constituição Federal/1988

Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

Art. 197. São de relevância pública as ações e serviços de saúde, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle, devendo sua execução ser feita diretamente ou através de terceiros e, também, por pessoa física ou jurídica de direito privado.

No âmbito da Regulamentação Federal, na data de 07.Jan.2022, O Ministério da Saúde do Governo Federal, através da Secretaria de Atenção Especializada a Saúde e a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, conjuntamente, editaram e Aprovaram o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, o qual, embora extenso, represso em parte nos seguintes termos:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Esclerose Múltipla no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação No 676/2021 e o Relatório de Recomendação no 680 – Novembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Esclerose Múltipla, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, **É DE CARÁTER NACIONAL E DEVE SER UTILIZADO PELAS SECRETARIAS DE SAÚDE DOS ESTADO, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.**

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Esclerose Múltipla.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria no 3/SAES e SCTIE/MS, de 05 de fevereiro de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 31, de 17 de fevereiro de 2021, seção 1, páginas 88.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Até o momento, as interações entre esses vários fatores parece ser a principal razão para diferentes apresentações da EM, bem como diferentes respostas aos medicamentos^{1–3}.

Essa doença acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena^{4–6}. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

que têm EM esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais alta na Europa e América do Norte e mais baixa na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes, e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste - 1,36 por 100 mil habitantes, e maior na região Sul - 27,2 por 100 mil habitantes⁷.

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, daí a EM apresentar-se de diferentes formas clínicas (variações fenotípicas). O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroide. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Neurite óptica, diplopia, paresia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose múltipla. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 2.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G35 Esclerose Múltipla

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EM é complexo, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico. Ao longo da história, vários modelos foram esquematizados e propostos a fim de orientar e facilitar o diagnóstico dessa doença. Atualmente, os critérios de McDonald, descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, são mais frequentemente utilizados. Em geral, o diagnóstico é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por período de no mínimo um mês, ou seja, disseminados no tempo e no espaço. Exames radiológicos e laboratoriais, em especial a ressonância magnética (RM), podem, em





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

conjunto com as evidências clínicas, ser essenciais para compor o diagnóstico e excluir outras doenças de apresentação semelhante.

O diagnóstico deve ser feito com base nos Critérios de McDonald revisados em 2017, descritos no Quadro 1.

De acordo com esses critérios, não são necessários exames adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem (ressonância magnética) e utilizar a presença de bandas oligoclonais (imunoglobulina G - IgG) no líquido em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo.

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 revisados e adaptados

Número de surtos(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética(e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por:





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

		• Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética (d) E Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética (e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR (f)
--	--	--

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

(a) Definição de surto constantes na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(b) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela;

(c) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem;

(d) Ressonância Magnética para disseminação no espaço conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(e) Ressonância Magnética para disseminação no tempo conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

De acordo com os critérios de McDonald, é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que seja típico de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época da sua manifestação clínica. Alguns eventos históricos para os quais não haja achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir em múltiplos episódios com ocorrência em período superior a 24 horas.

Segundo os critérios McDonald (2017), a disseminação no espaço pode ser demonstrada na RM por ≥ 1 lesões hiperintensas em T2, sintomáticas ou assintomáticas, que são características de EM, em dois ou mais das seguintes quatro áreas do sistema nervoso central: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. Já a disseminação no tempo pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes de gadolínio e lesões não captantes em qualquer exame de RM, ou nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio quanto comparada a um exame de RM prévio, independentemente do momento em que foi realizado.

Após o estabelecimento do diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, de Expanded Disability Status Scale) (Apêndice 1) deve ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como o monitoramento do paciente¹⁰. Essa escala foi proposta por Kurtzke¹⁵ e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

3.1. Classificação da Esclerose Múltipla

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à definição de terminologias para descrever os cursos clínicos da doença, de acordo com a ocorrência de surtos e progressão. Atualmente, **a EM pode ser classificada em:**

- **Esclerose Múltipla Remitente-recorrente (EMRR)**, caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença.
- **Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)**, caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

- **Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)**, caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas.

- **Síndrome Clinicamente Isolada (Clinically Isolated Syndrome - CIS)**, que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de esclerose múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem ou líquido.

Esses fenótipos podem ainda ser estratificados de acordo com o prognóstico e atividade da doença. A atividade pode ser determinada pela instauração de episódios clínicos ou detecção de achados na ressonância magnética que indiquem lesões captantes de gadolínio ou lesões novas ou em T2. A atividade da doença reflete a existência de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, o qual pode afetar o prognóstico, bem como a terapia a ser implementada.

As formas recorrentes (EMRR) e progressivas (EMSP e EMPP) podem ser estratificadas em alta, moderada e baixa atividade. A EM de baixa ou moderada atividade é caracterizada por indícios de atividade da doença, contudo sem se enquadrar nos critérios para classificação como de alta atividade. Caracteriza-se como EM de alta atividade quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados, nas formas remitente-recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP); com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem (ressonância magnética) e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Para o natalizumabe, devem-se observar os seguintes critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR:

- **Incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; ou**





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

• **Atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.**

Para o alentuzumabe, além dos critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR (indicados acima), deve-se observar a ocorrência prévia de falha terapêutica ou contraindicação especificado em bula ao uso do natalizumabe.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com:

- Diagnóstico de EM na forma primariamente progressiva (EMPP);
- Elevação basal das enzimas hepáticas e bilirrubina total acima do limite superior da normalidade (LSN): ALT/TGP e AST/TGO acima de 20 vezes o LSN, Gama GT acima de 10 vezes o LSN e icterícia ou bilirrubina total acima de 10 vezes o LSN;
- Contagem de linfócitos no sangue periférico $< 1.000/mm^3$; ou
- Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

Adicionalmente, serão excluídos:

- **Para o uso de fingolimode:** Pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada ou uso de medicamentos que alterem o mecanismo de condução cardíaca.
- **Para o uso de natalizumabe:** Pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), pacientes que apresentem maior risco de infecções oportunistas, como pacientes imunocomprometidos e pacientes com câncer.
- **Para o uso de alentuzumabe:** Pacientes com hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV); infecção ativa grave até a resolução completa da infecção; hipertensão não controlada; história de dissecação de artéria cervicocefálica; história de acidente vascular cerebral; história de angina de peito ou infarto do miocárdio; ou coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

6. CASOS ESPECIAIS





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

6.1. Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para esclerose múltipla:

Caracteriza-se pela primeira manifestação clínica sugestiva de desmielinização inflamatória no SNC, em que o paciente apresente uma ou mais lesões típicas em T2 comprovadas por exame de ressonância magnética e inatribuível a outras doenças. Para esses pacientes, o risco de desenvolver EM varia de 48% a 81%, dependendo do número de lesões. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o SNC, doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios de McDonald revisados e adaptados. Existem evidências de que a utilização de MMCD, em especial os de primeira linha de tratamento, podem retardar a conversão da CIS (síndrome clinicamente isolada) em EM.

Em termos de tratamento, é importante considerar as quatro medidas principais da atividade da doença: (i) surtos, (ii) lesões a ressonância magnética, (iii) progressão da incapacidade e dano difuso por neurodegeneração e (iv) perda do volume cerebral. Além disso, devem-se considerar os perfis de risco, eficácia do mundo real, preocupações específicas de segurança e riscos associados ao uso de cada medicamento a longo prazo. Uma vez que o paciente tenha o diagnóstico de CIS, este Protocolo preconiza que o tratamento seja iniciado apenas após a confirmação de EM, conforme os critérios de inclusão nele estabelecidos, bem como que o paciente seja acompanhado a cada 3-6 meses com RM de crânio ou exame do líquido com banda oligoclonal, com o objetivo de identificar o surgimento de novas lesões desmielinizantes ou lesões impregnadas pelo contraste que não apresentavam esta característica antes ou, ainda, o aumento das dimensões de lesões previamente existentes. Qualquer das alterações descritas configura quadro evolutivo, permitindo o diagnóstico precoce de EM.

6.2 Crianças e adolescentes:

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nestes casos, recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para afastar leucodistrofias. Confirmada a doença, pode-se tratar com beta-interferonas (qualquer representante da classe farmacêutica), fingolimode (se o paciente tiver mais de 10 anos de idade) ou glatirâmer. Inexistem ensaios clínicos que tenham incluído doentes desta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento de crianças e adolescentes as séries de casos 106–108 em que se demonstra bom perfil de segurança. A teriflunomida, o fumarato de dimetila, o natalizumabe e o alentuzumabe não estão aprovados para uso por menores de 18 anos, não havendo ensaios clínicos com crianças e adolescentes, razões pelas quais não são preconizados neste Protocolo para essa faixa etária.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

6.3 Gestantes:

Na gestação, as manifestações clínicas da doença ficam mais brandas, com redução relevante da taxa de surtos principalmente no primeiro trimestre; e aumento da incidência de surtos imediatamente após o puerpério. Em casos de evolução favorável da doença (pontuação na EDSS classificada como estável e baixo, baixa taxa de surtos), preconiza-se não usar imunomodulador nem imunossupressor por possuírem perfil de segurança incerto na gestação. A teriflunomida é contraindicada para uso por gestantes, assim como as beta-interferonas 1a de marca Rebif® e Avonex®. A beta-interferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos é classificada na categoria de risco B para gravidez, e pode ser utilizada sob recomendação médica.

Com relação aos demais MMCD, seu uso deve ser considerado para casos em que a evolução clínica da doença se mostra desfavorável, de forma que os benefícios do tratamento para a mãe superem o risco para o feto. As evidências indicam não haver diferença entre mães expostas ou não expostas a MMCD (IFN-b, glatirâmer e natalizumabe) para a incidência dos desfechos de morte fetal, aborto espontâneo, aborto induzido, anomalias congênitas, nascimentos prematuros e número de nascidos vivos. Na comparação específica entre mães expostas e não expostas ao IFN-1b, foi identificada maior incidência de aborto espontâneo entre as mães que utilizaram IFN-1b durante a gestação. Similarmente, foram identificados mais casos de abortos induzidos entre mães expostas ao glatirâmer durante a gestação, comparativamente as não expostas. Evidências sobre a segurança do uso de fingolimode, fumarato de dimetila e alentuzumabe em mulheres grávidas não foram identificadas. A indicação do tratamento, à luz das evidências, deve ser feita pelo médico assistente, considerando tanto a saúde da mãe quanto a do bebê.

Há dúvidas acerca dos riscos de amamentar, e os dados disponíveis na literatura sobre o assunto são escassos. A beta-interferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos relata em sua bula que, embora os dados da literatura sobre a transferência de beta-interferona 1a para o leite materno sejam limitados, o benefício e o risco potencial da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade terapêutica da mãe com o uso de beta-interferona. Quanto aos demais MMCD, preconiza-se não amamentar durante o tratamento medicamentoso.

7. TRATAMENTO

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com o uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas.

7.1. Tratamento medicamentoso:

O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, com aumento da capacidade funcional, redução de comorbidades e atenuação de sintomas. Os





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

glicocorticoides são utilizados para tratar os surtos e mostram benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos³. As terapias modificadoras do curso da doença (MMCD) visam reduzir as células imunogênicas circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, consequentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente¹⁹. Existem ainda os medicamentos para o tratamento dos sintomas relacionados à EM.

7.1.1. Tratamento do surto na esclerose múltipla:

Deve ser considerado um surto ou recaída da EM o surgimento de novos sintomas ou piora dos sintomas existentes com duração superior a 24 horas, na ausência de febre, infecção ou qualquer outra causa, após um período estável de pelo menos um mês. Assim, um surto da EM só é diagnosticado após a exclusão de infecção, principalmente do trato urinário e respiratório, e a diferenciação entre uma recaída e a progressão da doença.

O controle dos surtos é um componente crucial do tratamento da EM. A base do tratamento da recidiva envolve o uso de corticosteroide em altas doses para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente. A posologia de metilprednisolona intravenosa é 1 g diariamente durante 3-5 dias. A equipe multidisciplinar deve ser informada da frequência do surto para que possa avaliar a necessidade de alterar algum tratamento complementar em curso. Ao médico assistente cabe a decisão de escolher e individualizar a duração do tratamento para cada paciente, levando-se em consideração os eventos adversos e seu controle.

O paciente deve ser informado dos possíveis eventos adversos temporários do uso de corticosteroide em altas doses: hipertensão arterial, perturbações gastrointestinais, distúrbios do paladar, palpitação, retenção hídrica, dores no corpo, rubor facial, exacerbação da acne, hiperglicemia e particularmente os efeitos sobre a saúde mental, tais como insônia, labilidade emocional, depressão, confusão e agitação. Os corticoides podem ainda diminuir a resistência imunitária, sendo necessário excluir infecção, principalmente do trato urinário, antes do início da pulsoterapia (metilprednisolona intravenosa em alta dose) e acompanhar o paciente, informando-o sobre a observância de qualquer sinal de infecção.

A plasmaférese como terapia adjuvante é eficaz no controle das exacerbações nas formas recorrentes de EM, com base em um único ensaio clínico de Fase I (risco baixo de viés e boa qualidade metodológica, de acordo com as Classes de Evidência - CoE). Com base em um único ensaio clínico de Fase II (risco moderadamente baixo de viés e moderada ou pobre qualidade de delineamento, de acordo com as mesmas CoE), a plasmaférese é possivelmente eficaz para doenças desmielinizantes agudas do SNC (incluindo esclerose múltipla, encefalomielite aguda disseminada, neuromielite óptica e mielite transversa) após não responderem ao tratamento com altas doses de corticosteroide. Contudo, este estudo





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

não incluiu subgrupos de pacientes, o que possibilitaria identificar a eficácia em pacientes com diferentes doenças desmielinizantes.

7.1.2. Medicamentos modificadores do curso da doença:

Beta-interferonas

As interferonas (IFN) são citocinas com funções antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras e podem ser divididas em três classes principais de IFN: tipo 1 (α e β), tipo 2 (γ) e tipo 3 (λ)²⁴. Além disso, as IFN podem ser produzidas por diferentes tipos de células, dependendo da classe; no entanto, tipicamente, os fibroblastos produzem IFN- β e as células dendríticas, IFN- α ²⁵. As beta-interferonas (IFN- β) disponíveis no SUS são: beta-interferona 1a (IFN- β -1a) e beta interferona 1b (IFN- β -1b).

Embora o mecanismo exato de ação das IFN- β não seja totalmente conhecido, acredita-se que as características anti-inflamatórias, além de seus efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, sejam a causa mais provável de melhora da EM²⁶. Além disso, as IFN- β são capazes de promover o aumento da expressão de interleucina (IL-10), diminuição da proliferação de Th1 e microglia, diminuição da apresentação de antígenos, regulação negativa do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na microglia e limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC.

Acetato de glatirâmer

O acetato de glatirâmer (AG) medeia efeitos imunomoduladores pleiotrópicos capazes de alterar as respostas autoimunes específicas da EM. O mecanismo de ação do AG ainda não está completamente elucidado, no entanto, sabe-se que a imunização repetida com AG promove o desenvolvimento de células apresentadoras de antígeno tipo II anti-inflamatórias (Th2) responsáveis pela secreção de interleucina (IL) 4, 5, 10, 13, 27 e fator β de transformação de crescimento (TGF β)^{28,30}. Ademais, estudos demonstraram que, além de induzir a produção de células Th2, o AG também aumenta a frequência e a função das células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺.

Além disso, foi demonstrado que o AG diminui a diferenciação de células T17, considerada um dos principais fatores patogênicos para doenças autoimunes do SNC.

Teriflunomida

A teriflunomida é um medicamento imunomodulador, com propriedades anti-inflamatórias, que inibe seletiva e reversivelmente a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase. Essa enzima ocupa a quarta posição na via biossintética da pirimidina, ocasionando, conseqüentemente, a inibição de nova síntese desta substância e um efeito citostático subsequente na proliferação de linfócitos T. No entanto, o mecanismo de ação exato para efeitos terapêuticos em pacientes com EM ainda é desconhecido, e as evidências





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

sugerem que envolve uma redução no número de linfócitos ativados capazes de migrarem para o SNC.

Fumarato de dimetila

O fumarato de dimetila (DMF, do inglês Dimethyl Fumarate) é um medicamento cujo mecanismo de ação pelo qual exerce efeito terapêutico na EM não é totalmente compreendido. No entanto, sua eficácia clínica tem sido atribuída, principalmente, a um efeito modulador nas células T. Foi demonstrado que o fumarato de dimetila diminui o número total de células T circulantes, com uma redução desproporcional do subconjunto CD8+. Além desses efeitos diretos nas células T, estudos indicam que o DMF reduz a atividade pró-inflamatória das células apresentadoras de antígeno, como monócitos e células dendríticas.

Ademais, recentemente foi proposto que o mecanismo molecular chave do DMF pode ser decorrente de uma regulação negativa geral de glicólise, especialmente em células com alto turnover metabólico, o que explica, de modo plausível, o motivo de o DMF afetar, principalmente, células T efectoras e de memória. Além disso, presume-se que o DMF diminua as respostas inflamatórias por apresentar outras propriedades, incluindo a ativação do fator nuclear eritroide-2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) da via de transcrição.

Os dados de efetividade avaliados indicam que o DMF não seja uma opção superior ao fingolimode e natalizumabe, embora haja potenciais benefícios em relação à segurança, além de um melhor perfil de adesão e eventos adversos.

Fingolimode

O fingolimode é indicado nos casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou histórico de falha nas opções de primeira linha. Trata-se de um composto altamente lipofílico e um pró-fármaco que é metabolizado in vivo pela enzima esfingosinaquinase no metabólito ativo fingolimode-fosfato (fingolimod-P), um modulador não seletivo dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1PRs). Embora não totalmente esclarecida, a atividade moduladora do S1PR se traduz em um bloqueio da migração de linfócitos T dos linfonodos para o SNC, reduzindo assim a atividade inflamatória e as respostas autoimunes específicas da mielina. Desse modo, o fingolimode reduz os surtos e atrasa a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR.

Natalizumabe

O natalizumabe é o medicamento preconizado como terceira linha de tratamento de pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade da doença em que se observou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou falha terapêutica





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

aos medicamentos de primeira e segunda linhas. Além disso, o natalizumabe é indicado como primeira opção de tratamento para casos de EMRR em alta atividade da doença, sejam eles virgens de tratamento ou não (ou seja, aqueles que já estão em uso de outros MMCD).

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente molécula de adesão e liga-se à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, altamente expressa na superfície de todos os leucócitos com exceção dos neutrófilos. Esta ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), que se expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina.

O mecanismo de ação específico do natalizumabe na EM não foi totalmente definido. No entanto, sabe-se que no quadro da inflamação do SNC, é a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que intermedeia a adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral, podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. O bloqueio das interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro devido EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunogênicas para os tecidos inflamados, reduzindo assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM.

Alentuzumabe

O alentuzumabe é preconizado para casos de EMRR com alta atividade da doença em que se observou falha terapêutica ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe.

Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-CD52 IgG1 humanizado que tem o papel de inibir as células que expressam CD52 da circulação. O CD52 é uma glicoproteína de superfície celular ligada à membrana celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol de 12 aminoácidos. O CD52 é uma das glicoproteínas de membrana mais abundantes em linfócitos T e B e é expresso em células natural killer (NK), monócitos, macrófagos, células dendríticas e granulócitos eosinofílicos e em menor extensão em granulócitos neutrofílicos.

A função exata do CD52 é desconhecida, mas sugere-se que a molécula pode estar envolvida na coestimulação de linfócitos T, na indução de linfócitos T reguladores e na migração e adesão de linfócitos T. A administração de alentuzumabe causa uma depleção profunda de linfócitos T e B, células NK, células dendríticas, granulócitos e monócitos por três mecanismos: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose.

7.1.3. Linhas de tratamento da EMRR com MMCD:

Tratamento da esclerose múltipla de baixa ou moderada atividade:





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

Para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade é preconizado o tratamento conforme as seguintes linhas terapêuticas:

1ª linha: Beta-interferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina, em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais; (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).

2ª linha: Fingolimode, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta sub ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por fingolimode.

3ª linha: Natalizumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento da segunda linha ou contraindicação ao fingolimode indica-se o natalizumabe.

Tratamento da esclerose múltipla de alta atividade:

Para pacientes com EMRR altamente ativa é preconizado o tratamento conforme as linhas terapêuticas a seguir:

1ª linha: Natalizumabe, indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento.

2ª linha: Alentuzumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe, indica-se o alentuzumabe.

Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade. A Figura 1 esquematiza o tratamento medicamentoso com MMCD dos pacientes com EM.

7.2. Tratamento dos sintomas:

A EM é uma doença do SNC com sintomas variáveis em múltiplos outros sistemas. Entre as principais manifestações da EM estão déficits cognitivos e de memória, disfunção intestinal, tremores, ataxia, espasticidade (que engloba rigidez e espasmos musculares), mobilidade reduzida (a qual pode ocorrer com o declínio gradual da função, devido à fraqueza muscular, espasticidade, alterações de equilíbrio, coordenação e déficits visuais), e fadiga. O tratamento da EM envolve intervenções não medicamentosas que visam à redução da incapacidade e a melhoria da qualidade de vida, o que, em geral, requer uma equipe multidisciplinar que inclua fisioterapeuta, enfermeiros, psicólogo, terapeuta





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

ocupacional, fonoaudiólogo e médicos de diferentes especialidades. A qualidade da evidência para as intervenções é insuficiente, não sendo possível preconizar condutas terapêuticas específicas para a maioria desses sintomas.

A avaliação e o acompanhamento multiprofissional e multidisciplinar incluem consultas com psicólogo e psiquiatra para tratar depressão e outras manifestações psíquicas; com fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, incluindo aconselhamento sobre postura corporal; e com fonoaudiólogo, para distúrbios da fala e complicações afins. Os profissionais da saúde devem incentivar os pacientes a se exercitarem continuamente para obterem benefícios a longo prazo, alertando que exercícios não supervisionados e treinamento de resistência de alta intensidade se associam a risco de lesões. Mas programas de exercícios supervisionados, envolvendo treinamento de resistência progressivo moderado, exercícios aeróbicos em caso de pacientes com mobilidade reduzida ou fadiga e reabilitação vestibular para aqueles com desordem do equilíbrio, além de alongamento e ioga, podem ser medidas benéficas. As necessidades das pessoas com EM e o tipo de reabilitação apropriada variam. Os fatores que influenciam a reabilitação apropriada incluem a disponibilidade de assistência domiciliar, a localização geográfica, as metas individuais e o tipo de reabilitação necessária. Porém, não se sabe até o momento qual tipo de reabilitação apresenta maior eficácia.

Nos casos de fadiga, espasticidade, disfunção intestinal, disfunção erétil e disfunção vesical, devido à complexidade dos sintomas, diagnósticos diferenciais, comorbidades e especificidades da EM, recomenda-se preferencialmente encaminhar o doente para um serviço especializado e que a decisão terapêutica seja individualizada. O tratamento da infecção urinária em pacientes com EM é semelhante ao tratamento de outros pacientes com a mesma infecção. Em geral, o tratamento consiste em uma sucessão ou combinação de antimicrobianos. A determinação do melhor antimicrobiano irá depender dos resultados dos exames do paciente, como por exemplo a urocultura, e da escolha médica.

(...)

7.3. Fármacos:

- Acetato de glatirâmer: solução injetável de 20 mg e 40 mg;
- Alentuzumabe: solução de injetável de 10 mg/mL em frasco-ampola contendo 1,2 mL;
- Azatioprina: comprimido de 50 mg;
- Betainterferona 1A: solução injetável de 22 mcg (6.000.000UI), 30 mcg (6.000.000 UI) e de 44 mcg (12.000.000 UI);
- Betainterferona 1B: solução injetável de 300 mcg (9.600.000 UI);





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

- Fingolimode: cápsula de 0,5 mg;
- Fumarato de dimetila: cápsula de 120 mg e 240 mg;
- Metilprednisolona: frascos contendo 500 mg de pó para solução injetável;
- Natalizumabe: solução injetável de 20 mg/mL; e
- Teriflunomida: comprimido de 14 mg.

7.4. Esquema de Administração:

(...)

7.5. Benefícios esperados do tratamento:

- Aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos);
- Aumento da sobrevida livre de surtos;
- Ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS;
- Ausência de eventos adversos graves, principalmente infecciosos (por exemplo, LEMP).
- Melhora sintomática;
- Diminuição da frequências e gravidade das recorrências; e
- Redução do número de internações hospitalares.

8. MONITORAMENTO:

Na maioria dos casos, o monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. O monitoramento dos eventos adversos dos medicamentos ou classe de medicamentos deve ser feito de acordo com o medicamento específico em uso.

Beta-interferonas

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar as taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames básicos devem ser solicitados: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, LT/TGP e fosfatase alcalina), bilirrubina total e TSH (hormônio tireotrófico). As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses), relato de eventos adversos e resultados dos exames laboratoriais (a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses).





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

Os eventos adversos mais frequentes com o uso de beta-interferona são: síndrome gripal ou uma combinação de febre, calafrios, mialgia, indisposição e sudorese; distúrbios psíquicos (depressão, ansiedade e instabilidade emocional); cefaleia; dor abdominal; incontinência urinária; alterações menstruais; erupção cutânea; reação no local de injeção (inflamação, abscesso, necrose ou outro tipo de complicação).

Alterações da função hepática:

O uso do medicamento pode causar disfunção hepática com elevação das enzimas e da bilirrubina. Casos de lesão hepática, incluindo hepatite, também foram relatados com o uso de beta-interferona. A ocorrência de elevação nos níveis de enzimas hepáticas e da bilirrubina deve ser investigada e monitorada minuciosamente. Se os níveis se tornarem significativamente elevados ou se existirem sintomas ou sinais clínicos associados, como icterícia, deve-se considerar a interrupção do tratamento. Após a normalização laboratorial da função hepática e na ausência de evidência clínica de lesão hepática, pode-se considerar a reintrodução do medicamento com o acompanhamento apropriado (Quadro 3).

(...)

Alterações da função tireoidiana. Alterações da função tireoidiana foram observadas em pacientes em uso de beta-interferonas^{114–118}. Pacientes em tratamento com beta-interferona podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireoide^{97–99,113}. Recomenda-se a realização do exame de TSH e avaliação de função tireoidiana antes de iniciar-se o tratamento e o seu monitoramento, caso estejam fora dos limites normais.

Alterações de hemograma. As anormalidades laboratoriais mais comumente observadas são linfopenia, neutropenia e leucopenia. Essas alterações raramente são graves e sempre reversíveis. Contagens sanguíneas completas e diferenciais devem ser obtidas antes do início do tratamento e acompanhadas regularmente pelo médico assistente. Se as alterações laboratoriais ficarem abaixo dos seguintes limites, a dose deverá ser temporariamente reduzida:

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



**PODER LEGISLATIVO**ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS**COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA**

Se ocorrerem desvios extremos dos valores normais, preconiza-se a suspensão do medicamento. Quando os valores se normalizam, geralmente é possível um aumento gradual da dose, sem que ocorram complicações ou intercorrências.

Acetato de Glatirâmer:

O monitoramento é clínico (taxa de surtos, EDSS e eventos adversos) e não são exigidos exames laboratoriais. O medicamento pode apresentar uma reação adversa imediata pós-injeção: vasodilatação, dor torácica, dispneia, palpitação ou taquicardia, ansiedade, sensação de fechamento da garganta e urticária. Em geral, estes sintomas aparecem vários meses após o início do tratamento, embora possam ocorrer no início do tratamento e certos pacientes possam apresentar um ou vários desses sintomas. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais frequentes são as que ocorrem no local da injeção: eritema, algia, nódulo, prurido, edema, inflamação, hipersensibilidade e ocorrências de lipoatrofia e necrose de pele. A lipoatrofia é do tipo involucional ou reação de corpo estranho, sendo considerada como permanente. Para auxiliar na possível diminuição desses eventos, o paciente deve ser orientado a seguir adequadamente as técnicas de injeção e fazer rodízio dos locais de injeção diariamente. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação.

Os eventos adversos não localizados mais comuns podem ser agrupados de acordo com a seguinte convenção: muito comum (incidência $\geq 10\%$) e comum (incidência entre 1% e 10%). Os eventos adversos muito comuns são: infecção, gripe, ansiedade, depressão, vasodilatação, dispneia, náusea, rash cutâneo, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e outras algias. Os eventos adversos comuns são: linfadenopatia, aumento de peso, tremor, distúrbios oculares, palpitações, taquicardia, vômitos, distúrbios da pele, calafrios, edema da face e candidíase vaginal. O médico responsável deve considerar a gravidade desses eventos para reduzir a dose preconizada por um determinado período e, paulatinamente, proceder à sua recomposição.

A mudança de frequência na aplicação diária (glatirâmer 20 mg/mL) para três vezes por semana (glatirâmer 40 mg/mL) revelou uma diminuição em 60% na taxa de eventos adversos.

Fumarato de dimetila:

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os exames laboratoriais básicos que devem ser solicitados são: hemograma completo





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

(eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP/ e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. As taxas de surtos e EDSS devem ser verificadas e relatadas a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitoramento a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal). Outras reações comuns (incidência entre 1% e 10%) são: leucopenia, linfopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de transaminases/aminotransferases.

Há relato de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em caso de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração de fumarato de dimetila. A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Os sintomas progridem ao longo de dias a semanas, incluindo fraqueza progressiva em um lado do corpo, incoordenação dos membros, distúrbio da visão e alterações no pensamento, memória e orientação, levando à confusão e alterações de personalidade. A ocorrência de LEMP com o uso do fumarato de dimetila é considerado um evento adverso muito raro; contudo, ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, o medicamento deve ser suspenso e uma investigação diagnóstica apropriada deve ser procedida.

Teriflunomida:

O monitoramento é clínico-laboratorial. Monitorar a pressão sanguínea, proceder à anamnese e exame físico completos, com histórico de sinais e sintomas de infecção, e solicitar os exames básicos: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetometria), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. Observar taxas e gravidade dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos, que devem ser verificados e relatados a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento; em seguida, monitoramento a cada 6 meses. Além disso, preconiza-se realizar uma triagem para tuberculose (TBc) inativa. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Doença intersticial pulmonar e piora da doença intersticial pulmonar pré-existente podem ocorrer de forma aguda a qualquer momento durante a terapia com a teriflunomida. Sintomas como tosse e dispneia, com ou sem febre associada, devem ser investigados e





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

podem ser uma razão para a suspensão do medicamento. Outras reações adversas mais frequentes são: cefaleia, diarreia, náusea e alopecia.

A teriflunomida pode causar a alteração no valor da pressão arterial, que deve ser monitorada ao início e periodicamente durante o tratamento. Também pode causar uma diminuição na contagem das células brancas do sangue, principalmente de neutrófilos e linfócitos. As plaquetas também podem apresentar diminuição na sua contagem, comparativamente aos valores ao início do tratamento. A teriflunomida pode ainda causar elevação das enzimas hepáticas. Os mesmos cuidados de monitoramento do uso de beta-interferona devem ser aplicados.

Fingolimode:

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidade dos surtos; pontuação na escala de incapacidade (EDSS); história progressa de condição cardíaca, infecções recorrentes e eventos adversos de medicamentos; e monitorar a pressão arterial e eletroencefalograma. Os exames que devem ser solicitados ao início e durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetometria), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total^{49,50}. Taxas e gravidade dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos devem ser verificados e relatados a cada 3 meses. A avaliação laboratorial deve ser feita em 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, em seguida a cada 6 meses e após 2 meses do término do tratamento. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais graves relacionadas com o uso de fingolimode são: infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são: cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas.

O paciente deve ser monitorado com hemograma completo, antes, durante e após dois meses de finalizado o tratamento. Paciente com infecção ativa grave deve ter o tratamento postergado até a resolução do quadro infeccioso. Deve-se atentar para os sintomas ou resultados de imagem de ressonância magnética que podem ser sugestivos de LEMP. Nesses casos, o tratamento deve ser suspenso até que o diagnóstico de LEMP tenha sido totalmente excluído. Durante o tratamento e até os dois meses subsequentes, as vacinações podem ser menos eficazes

Deve-se monitorizar as enzimas hepáticas e bilirrubina. Sinais e sintomas de disfunção hepática (náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados ou urina escura) devem ser averiguados com a repetição das dosagens dessas



**PODER LEGISLATIVO**ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS**COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA**

enzimas e da bilirrubina. O tratamento com o fingolimode deve seguir o mesmo procedimento preconizado para as beta-interferonas em relação a valores alterados.

Devido ao risco de edema macular, pacientes com relato de distúrbios visuais durante a terapia com fingolimode devem ter o fundo dos olhos examinados, incluindo a mácula. Pacientes com histórico de uveíte ou com diabetes melito concomitante à esclerose múltipla devem ser submetidos à avaliação oftálmica antes e durante o tratamento com fingolimode.

O fingolimode é contraindicado em pacientes com infarto do miocárdio recente (ocorrência nos últimos 6 meses), acidente vascular cerebral, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada que requer hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV, histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau com Mobitz tipo II, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo), hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada, uso de fármacos antiarrítmicos classe Ia ou classe III, intervalo de QT maior ou igual a 500 ms ou insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C).

Preconiza-se a realização de eletrocardiograma (ECG) de repouso antes e após seis horas do término da administração do medicamento na primeira dose ou após 14 dias de suspensão do medicamento. Todos os pacientes devem ser observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Caso ocorram sintomas de bradicardia, ações apropriadas devem ser iniciadas e o paciente deve ser observado até a resolução dos sintomas. Se a intervenção medicamentosa for necessária neste período de observação, o paciente deve ser monitorado em um centro médico especializado por ocasião da primeira dose ou após 14 dias de suspensão do fingolimode. São também considerados eventos adversos para o monitoramento em serviço médico especializado:

- Se o ritmo cardíaco em seis horas após a aplicação da dose for abaixo de 45 batimentos por minuto ou for o menor valor pós-dose aplicada (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado). Neste último caso, pode-se estender o período de observação por mais duas horas antes de encaminhar o paciente a algum serviço médico.

- Se o ECG de seis horas após a aplicação da primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior.

- Se o ECG mostrar um intervalo QT igual ou acima de 500 milissegundos na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por mais 12 horas.

Todos os cuidados que se deve ter com a primeira dose do fingolimode também devem ser tomados na reintrodução do tratamento após 14 dias da interrupção.



**PODER LEGISLATIVO**ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS**COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA**

Finalmente, caso seja interrompido o tratamento com fingolimode, deve-se ter ciência de que a substância permanece na circulação sanguínea e possui efeitos farmacodinâmicos por até dois meses após a última dose.

Natalizumabe:

O monitoramento é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames devem ser solicitados antes e durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. A avaliação da taxa de surtos e da pontuação na EDSS deve ser realizada e relatada a cada 3 meses. O hemograma deve ser realizado mensalmente antes de cada infusão. Em caso de alteração, deve-se repetir o exame a cada 15-30 dias até a melhora das contagens celulares; se não houver melhora, o medicamento não deve ser utilizado até que haja a sua normalização. Os outros exames laboratoriais devem ser monitorizados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Para os pacientes que apresentem risco de desenvolver a LEMP, deve-se continuar o tratamento com natalizumabe somente se os benefícios superarem os riscos. O médico deve avaliar o paciente a fim de determinar se os sintomas indicativos de disfunção neurológica são típicos da esclerose múltipla ou sugestivos de LEMP. Os exames periódicos de imagem e a ressonância magnética (RM) são os que evidenciam precocemente a LEMP. Deve-se proceder a uma avaliação minuciosa, incluindo imagens por RM preferencialmente com contraste (para comparação com imagens anteriores ao tratamento), e análise do líquido cefalorraquidiano para a detecção de DNA viral de JC. Assim que o médico tiver excluído completamente a hipótese de LEMP, o tratamento com natalizumabe pode ser retomado. O vírus JC também pode provocar neuropatia de células granulares (NCG), que tem sido relatada em pacientes tratados com natalizumabe. Os sintomas da NCG por JCV são semelhantes aos sintomas de LEMP.

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$) são: tontura, náusea, urticária, rigidez associada às infusões, dor de cabeça, fadiga, artralgia, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal e diarreia inespecificada. As reações adversas graves mais comuns são: infecções, infecção do trato urinário, pneumonia, reações de hipersensibilidade aguda (inclusive anafilaxia), depressão e colelitíase. Apendicite também foi uma reação adversa comum em pacientes que receberam natalizumabe.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

Lesão hepática grave, alteração das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia podem ocorrer com uso desse medicamento, devendo-se adotar os mesmos critérios preconizados para as beta-interferonas. Foram ainda relatados casos sérios e graves de anemia e anemia hemolítica em pacientes sob tratamento com natalizumabe, daí a necessidade do monitoramento por meio de hemograma mensal.

Azatioprina:

O monitoramento é clínico-laboratorial (taxa de surtos, pontuação na EDSS, eventos adversos, AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma), realizado 30-60 dias após o início e depois de 6/6 meses. As mesmas condutas de monitorização para o uso de beta-interferona devem ser seguidas. As reavaliações deverão ser semestrais¹⁰⁰, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Azatioprina:

O monitoramento é clínico-laboratorial (taxa de surtos, pontuação na EDSS, eventos adversos, AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma), realizado 30-60 dias após o início e depois de 6/6 meses. As mesmas condutas de monitorização para o uso de beta-interferona devem ser seguidas. As reavaliações deverão ser semestrais¹⁰⁰, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Alentazumabe:

O monitoramento é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames laboratoriais devem ser conduzidos em intervalos periódicos antes e por até quarenta e oito meses (48 meses) depois do último ciclo de tratamento, a fim de monitorar os sinais iniciais de doença autoimune:

- Hemograma completo com diferencial e transaminases séricas (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes);
- níveis de creatinina sérica (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes);
- exame de urina com contagem de células (antes do início do tratamento e depois em intervalos mensais); e





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

- teste de função da tireoide, tal como nível de TSH (antes do início do tratamento e a cada três meses subsequentemente).

O tratamento com alentuzumabe pode resultar na formação de autoanticorpos e aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, que podem ser graves e com risco de vida. As condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), ou, raramente, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular), hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Os pacientes que desenvolvem autoimunidade devem ser avaliados quanto a outras condições mediadas por esse tipo de imunidade. Pacientes e médicos devem estar informados sobre o potencial aparecimento tardio de distúrbios autoimunes após o período de monitoramento de 48 meses.

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos adversos graves, às vezes fatais e imprevisíveis, de vários órgãos e sistemas. Foram relatados casos de hemorragia pulmonar alveolar, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), dissecação arterial cervicocéfálica (por exemplo, vertebral, carótida) e trombocitopenia. As reações podem ocorrer seguidas de qualquer dose durante o curso do tratamento. Na maioria dos casos, o início ocorreu dentro de 1-3 dias após a infusão de alentuzumabe. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e aconselhados a procurar assistência médica imediatamente, se quaisquer desses sintomas ocorrerem.

Infecções:

Infecções ocorreram em 71% dos pacientes tratados com alentuzumabe 12 mg comparado com 53% dos pacientes tratados com beta-interferona 1a (IFNB-1a) em estudos clínicos controlados de EM com até dois anos de duração e foram de gravidade predominantemente leve a moderada. Além disso, as seguintes infecções devem ser rastreadas:

- HPV: É recomendável realizar a triagem anualmente em pacientes do sexo feminino.
- Herpes: A profilaxia com agente oral anti-herpes deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento com alentuzumabe e mantida por, no mínimo, um mês depois de cada ciclo de tratamento.
- Citomegalovírus (CMV): Em pacientes sintomáticos, a avaliação clínica deve ser realizada durante e por pelo menos dois meses após cada ciclo de tratamento com alentuzumabe.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

• Tuberculose: A triagem para tuberculose deve ser realizada antes do início do tratamento, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP):

O monitoramento com ressonância magnética (RM), incluindo antes do início do tratamento com alentuzumabe, pode ser útil para a detecção de sinais que podem ser consistentes com LEMP, e qualquer resultado suspeito deve levar a uma investigação mais aprofundada para possibilitar um diagnóstico precoce de LEMP, se presente.

8.1. Critérios de Interrupção:

Serão considerados critérios de interrupção do uso do respectivo medicamento: a incapacidade do paciente de adesão ao tratamento, a impossibilidade de monitorização dos eventos adversos e a toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) do medicamento.

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de eventos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação. Considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados.

Pacientes de ambos os sexos que planejam conceber e engravidar devem observar as seguintes condutas de interrupção: pacientes masculinos e femininos em uso de teriflunomida devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a concepção devido à teratogenicidade desse medicamento; pacientes em uso de beta-interferona-1a (Avonex® ou Rebif®), fumarato de dimetila e fingolimode devem evitar engravidar enquanto estiverem utilizando estes medicamentos; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após dois meses de interrupção do tratamento com fingolimode; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após quatro meses de interrupção do tratamento com alentuzumabe; pacientes masculinos e femininos devem adotar medidas contraceptivas adequadas em uso de azatioprina.

O aleitamento materno deve ser suspenso durante cada ciclo de tratamento com alentuzumabe e por quatro meses depois da última infusão de cada ciclo de tratamento.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR:

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.





PODER LEGISLATIVO

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

São exigidos relatório médico completo e exames de neuroimagem (ressonância magnética) para comprovação do diagnóstico utilizando os Critérios de McDonald de 2017. A EDSS devidamente respondida também deve ser fornecida.

Pacientes com esclerose múltipla devem atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, e ser avaliados periodicamente quanto à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. O Quadro 4 indica em que condições pacientes com EM devem ser acompanhados na APS, em serviços especializados ou serem encaminhados a serviços de emergência.

(...)

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os Estados e Municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Quando da publicação deste PCDT, os pacientes que já estiverem em uso de medicamento biológico para esclerose múltipla deverão ser avaliados para manutenção do tratamento e inclusão neste Protocolo.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER):

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

(...)

Nesse contexto, legislar sobre **Seguridade Social** é de competência privativa da União Federal, nos termos do Art. 22, inciso XXIII, c/c Art. 194, da Carta Federal de 1988, ou seja, compete exclusivamente a União Federal estabelecer através do Ministério da Saúde o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla”, e de outras doenças. Nesses termos, repriso os referidos dispositivos constitucionais da Carta da República:

Constituição Federal/1988

Art. 22. Compete privativamente à União legislar sobre:





PODER LEGISLATIVO
ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA

XXIII - seguridade social;

Art. 194. A seguridade social compreende um conjunto integrado de ações de iniciativa dos Poderes Públicos e da sociedade, destinadas a assegurar os direitos relativos à saúde, à previdência e à assistência social.

No entanto, constata-se no Projeto de Lei nº 1.281/2023 que este, em seu texto legal, reproduz *Ipsis Litteris* as questões referentes os mesmos critérios de prioridade de atendimento aos pacientes **com diagnóstico** (Art. 4º e 5º do PL); **inclusão** (Art. 6º do PL); **exclusão** (Art. 7º do PL); **Protocolo de Atendimento Prioritário** (Art. 8º e 9º do PL); **Regulamentação, Controle e Avaliação com relatórios médicos** (Art. 10 do PL); previsão do **Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER)** (Art. 11 do PL), em consonância com o estabelecido no Protocolo Geral do Ministério da Saúde, qual seja, “no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla”.

Inclusive afirmando no PL em epígrafe, em seu Art. 2º que: “*O Protocolo previsto no caput desta Lei tem como objetivo estabelecer critérios de prioridade aos pacientes com diagnóstico, inclusão e de exclusão, em consonância ao estabelecido no Protocolo Geral do Ministério da Saúde, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*”. Retirando, desta forma, SMJ, as questões afetas a possíveis inconstitucionalidades material e formal.

Ainda nesse contexto, mesmo NÃO TENDO o Autor consignado no PL em epígrafe as questões referentes: (1) ao diagnóstico e tratamento dos casos especiais de crianças e adolescentes e das gestantes, que devem também serem diagnosticados de acordo com os critérios de McDonald revisados e adaptados; (2) do tratamento da Esclerose Múltipla – EM de baixa e moderada atividade, e de alta atividade, com observação do uso dos medicamentos indicados no Protocolo do Ministério da Saúde; (3) E o monitoramento clínico-laboratorial dos eventos adversos do uso dos fármacos indicados no referido Protocolo do Ministério da Saúde no tratamento da Esclerose Múltipla.

Tais omissões também não inviabilizam a aprovação do Projeto de Lei em análise, uma vez que PREVALE a determinação constitucional prevista no Art. 22, inciso XXIII, c/c Art. 194, da Carta Federal de 1988, ou seja, SEMPRE irá prevalecer o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla” indicado pelo Ministério da Saúde, em razão de competência privativa da União Federal sobre a matéria.



**PODER LEGISLATIVO**ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS**COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA**

Quanto a iniciativa, embora o referido Projeto de Lei encontra-se no campo da privativa da União Federal, Art. 22, inciso XXIII, c/c Art. 194, da Carta Federal de 1988, aos Estados é permitido, de forma suplementar, legislar sobre as matérias de competência da União. Nesses termos reprimos o Art. 24, §2º, da Carta Federal/1988, verbis:

Constituição Federal/1988

Art. 24. Compete à União, aos Estados e ao Distrito Federal legislar concorrentemente sobre:

§ 2º A competência da União para legislar sobre normas gerais não exclui a competência suplementar dos Estados.

III - VOTO:

Por tudo acima exposto, e alicerçado em toda a fundamentação exarada no presente Parecer emito VOTO FAVORÁVEL a regular tramitação e aprovação do Projeto de Lei nº 1.281/2023, de autoria do eminente Deputado EDNAILSON ROZENHA, na forma da Emenda Modificativa apresentada no âmbito da CCJR/ALEAM.

É como voto, salvo melhor juízo do Colendo Plenário desta Egrégia Casa de Leis.

S.R., da Comissão de Saúde e Previdência, da Assembleia Legislativa do Estado do Amazonas, em Manaus-AM, aos 18 dias do mês de novembro de 2024.

ALCIMAR MACIEL PEREIRA – Cabo Maciel

Deputado Estadual – PL

Relator





PODER LEGISLATIVO
ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

ASSINATURAS DIGITAIS

MAURICIO WILKER DE AZEVEDO BARRETO - EM 02/12/2024 18:55:17
MAYARA DA CRUZ FIGUEIREDO PINHEIRO MOREIRA REIS - EM 02/12/2024 09:39:00
GEORGE AUGUSTO MONTEIRO LINS DE ALBUQUERQUE - EM 25/11/2024 09:39:47
ALCIMAR MACIEL PEREIRA - DEPUTADO(A) - EM 18/11/2024 09:42:02



Documento 2024.10000.00000.9.044391
Data 18/11/2024



PODER LEGISLATIVO
ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO
ESTADO DO AMAZONAS

TRAMITAÇÃO
Documento Nº 2024.10000.00000.9.044391

Origem

Unidade: DEP. CABO MACIEL
Enviado por: ALCIMAR MACIEL PEREIRA
Data: 18/11/2024

Destino

Unidade: COMISSÃO DE SAÚDE E PREVIDÊNCIA
Aos cuidados de: CLEIDEANE ALVES MONTEIRO

Despacho

Motivo: ENCAMINHAR

Despacho: PARECER DO PROJETO DE LEI 1281/2023.