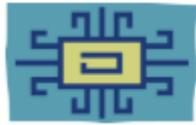


**COVID-19 EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA
INICIATIVA DE RECOMENDAÇÕES E COMPARTILHAMENTO LATINO-
AMERICANOS**

Carrá A(1-2); Steinberg J (1); Macías-Islas MA (3); Fragoso Y (4-5); Cárcamo Rodríguez C (6); Ciampi E (6-7); Correa P (8); Durán Quiróz JC (9); Flores-Rivera JJ (10-11); Garcia-Bonitto J (12); Gómez Elso F(13); Guerra-Posada C (14); Novarro N (15); Vizcarra D(16) ; Orozco G (17); Rodríguez V (18); Tejada Ocampo ME (19); Treviño-Frenk I (10-20); Rocha V (13); Boero A (13); Rivera V (21).

- (1) MS Section Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina
- (2) Directora Médica Esclerosis Múltiple Argentina
- (3) Department of Neuroscience, CUCS, Universidad de Guadalajara. México
- (4) MS & Headache Research, Santos, SP. Brazil
- (5) Universidade Metropolitana de Santos, Santos, SO. Brazil
- (6) Programa de Esclerosis Múltiple y Enfermedades DE.M.ielinizantes. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago. Chile
- (7) Neurología, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago. Chile
- (8) Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. Ecuador
- (9) Jefe de Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés La Paz. Bolivia.
- (10) Neurologic Center, ABC Medical Center, México City. México
- (11) Neurology Division, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, México City. México
- (12) Clínica de Enfermedades DE.M.ielinizantes Clínica Marly. EPS Salud Total. Bogotá Colombia
- (13) Sección de Enfermedades DE.M.ielinizantes del Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas Universidad de la República Oriental del Uruguay
- (14) Clínica SOMA, Medellín, Colombia
- (15) Complejo Hospitalario Metropolitano, Caja de Seguro Social, Panamá City. Panamá



LACTRIMS
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

- (16) Neurólogo, Clínica San Felipe. Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú
- (17) Centro de Especialidades San Sebastián. San Cristóbal Estado Táchira. Venezuela
- (18) Hospital San Carlos, ALAJUELA. Costa Rica.
- (19) Neuróloga. Hospital Seguro Social Universitario. La Paz. Bolivia
- (20) Department of Neurology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Mexico City., Mexico.
- (21) Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

Epidemiologia

Os coronavírus (COVs) fazem parte de uma grande família de vírus (*Coronaviridae*) que infectam aves e vários mamíferos, incluindo bovinos, morcegos, ratos, cães, gatos e humanos.

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia atípica de etiologia desconhecida foi relatado na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Um novo tipo de coronavírus, SARS-CoV-2, foi posteriormente identificado como causador. Embora alguns dos primeiros casos tenham sido ligados a um mercado de frutos do mar e animais silvestres na cidade, sua origem é atualmente incerta. A doença, batizada de COVID-19, continuou a se expandir pelo país asiático com 2.033 casos confirmados e 56 pacientes que morreram em janeiro de 2020. Nessa época, os primeiros dados sobre o patógeno, até então desconhecidos, começaram a ser publicados. Pesquisadores na China relataram um número reprodutivo básico (R0) do vírus em 2,2-3,6. No final do mE.M.o mês, a disseminação internacional foi relatada com aproximadamente 90 casos em países não só na região, mas também com extensão para a Europa, Austrália e Estados Unidos. A taxa de letalidade calculada na China foi de 2,2%, no entanto, estimativas subsequentes indicam que poderia ser maior tanto na China quanto no resto do mundo (5,6% e 15,2% respectivamente). A doença foi

declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no início de março de 2020. Na América Latina, os primeiros casos foram registrados no final de fevereiro, sendo o Brasil o primeiro país afetado. Atualmente, os países com mais casos confirmados são Brasil, Chile, Equador, México e Panamá. No início de abril de 2020, já não havia mais países nas Américas livres de COVID-19. No mundo, a doença infectou mais de um milhão de pessoas e causou mais de 55.000 mortes. **ATUALIZAR**

Mecanismo de ação

COVID são vírus encapsulados cujo genoma consiste em uma única cadeia de senso positivo da molécula de RNA. Os membros da subfamília *Coronaviridae* se dividem em duas subfamílias, cinco gêneros, 23 subgêneros e cerca de 40 espécies. Para simplificar e concentrar na atual questão, podemos classificar três gêneros: Alfa, Beta e Gama coronavirus de acordo com suas propriedades antigênicas e relação filogenética. Quase todos os coronavírus alfa e beta (um gênero que compreende o vírus SARS-CoV) são encontrados em mamíferos, enquanto os coronavírus gama são típicos de aves. A maioria destes vírus é disseminada para hospedeiros suscetíveis por vias aéreas ou via fecal-oral. A replicação ocorre primeiro na porta de entrada do vírus que são as células epiteliais do trato respiratório.

Patogênese

O SARS-CoV-2 liga-se com muita afinidade ao receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE2), entrando assim na célula para liberar seu conteúdo de RNA no citoplasma e iniciar a replicação. Seu antígeno é apresentado à célula apresentadora de antígeno (APC), onde os peptídeos com maior complexo de histocompatibilidade (MHC) serão reconhecidos estimulando a imunidade medida por linfócitos T citotóxicos B e T com produção de IgM e IgG.

O mecanismo imunológico pelo qual o vírus causa a síndrome de insuficiência respiratória grave e aguda (SARS) e morte, é a grande produção de citocinas, lideradas principalmente por IL 6.

Pessoas com doenças crônicas e/ou comorbidades podem ser mais vulneráveis e apresentar formas mais graves da doença.

Clínica

A resposta imune de cada indivíduo determinará a resolução da infecção ou a manifestação grave da doença.

Entre as manifestações clínicas está a febre, tosse seca, dispneia, mialgias, náuseas, vômitos e diarreia. O diagnóstico é feito por história epidemiológica, dados clínicos, de imagem e dados laboratoriais (incluindo leucograma e ferritina) e RT-PCR.

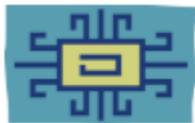
Manifestações neurológicas subdiagnosticadas como dor de cabeça, tontura, anosmia e disgeusia podem estar presentes; distúrbios visuais como uveíte, conjuntivite ou manifestações mais graves como AVC, encefalopatia, confusão mental, convulsões, neuralgia e lesão muscular são descritas.

RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO DE DROGAS MODIFICADORAS DA DOENÇA (DMD) DURANTE A PANDEMIA COVID-19

Até o momento, há poucas evidências de como as pessoas com Esclerose Múltipla (E.M.) podem ser afetadas pelo COVID-19 durante o curso de sua doença. Desta forma, as seguintes recomendações foram desenvolvidas por neurologistas especialistas no manejo e cuidado de pacientes com E.M. na América Latina como sugestão ou guia para neurologistas em geral.

Interferons

Há uma experiência global significativa com o uso de terapias injetáveis de primeira linha como interferons (IFN-1a, IFN-1b). O perfil de segurança destas



LACTRIMS

LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

drogas é bem caracterizado e conhecido, permitindo tranquilidade com seu uso contínuo.

1. Mecanismo de ação: Diminui a expressão de citocinas pró-inflamatórias; aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias e diminui a passagem de leucócitos através da barreira hematoencefálica.

2. Pacientes em início de tratamento: Podem iniciar o tratamento com interferon beta, uma vez que há baixo risco de infecções como efeito adverso.

3. Pacientes em tratamento: O tratamento pode ser mantido sob os esquemas usuais

4. Farmacovigilância e monitoramento sugerido: manter monitoramento regular.

Acetato de glatirâmer

Assim como os interferons, a experiência geral de seu uso permite o conhecimento de seu perfil de segurança e tolerância e, portanto, sabe-se o risco quanto a presença de eventos adversos.

1. Mecanismo de ação: Atua com nas APCs e altera a diferenciação das células T.

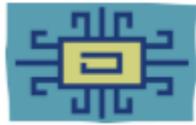
2. Pacientes em início de tratamento: Podem iniciar o tratamento devido ao baixo risco de infecções como efeito adverso

3. Pacientes em tratamento: Podem manter o tratamento sob os esquemas usuais em doses de 20 ou 40 mgs

4. Farmacovigilância e monitoramento sugerido: manter o monitoramento regular.

Dimetilfumarato

1. Mecanismo de ação: Os ésteres de ácido fumárico alteram o perfil de citocinas celulares de Th1 (pró-inflamatório) para Th2 (anti-inflamatório) diminuindo a expressão de moléculas de adesão, ICAM-1 e VCAM, protegendo o sistema nervoso central do influxo de linfócitos ativados. Também foi demonstrado que esta droga diminui a capacidade de apresentação de antígenos. Estas ações parecem ser mediadas pela ativação da via de



transcrição do fator nuclear 2 (Nrf2). Além disto, o dimetilfumarato regula anti-oxidação dependente de Nrf2 .

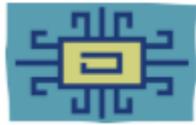
2. Pacientes em início de tratamento: O tratamento pode ser iniciado com acompanhamento a cada seis meses se o paciente estiver estável.
3. Pacientes em tratamento: Não devem interromper o tratamento, exceto por alguma situação especial (por exemplo, leucopenia).
4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: dada a sobrecarga dos sistemas de saúde durante esta pandemia e a fim de minimizar a exposição ao paciente, o monitoramento mínimo é proposto a cada seis meses enquanto o monitoramento normal é sugerido a cada três meses.

Teriflunomida

1. Mecanismo de ação: Diminui a proliferação de leucócitos, diminui a expressão de citocinas pró-inflamatórias e inibe a síntese de pirimidina (DHODH).
2. Pacientes em início de tratamento: O tratamento pode ser iniciado
3. Pacientes em tratamento: Devem manter o tratamento, exceto por alguma situação especial (por exemplo, leucopenia).
4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: dada a sobrecarga dos sistemas de saúde durante esta pandemia e a fim de minimizar a exposição ao paciente, é proposto um acompanhamento mensal mínimo para os primeiros seis meses e, em seguida, a cada quatro meses, se o paciente permanecer estável.

Natalizumabe

1. Mecanismo de ação: É um inibidor seletivo de moléculas de adesão e liga-se à subunidade alfa-4 da integrina humana. Esta integrina é uma proteína de membrana encontrada em todos os leucócitos, exceto neutrófilos. Como a droga não interfere na funcionalidade dos linfócitos na periferia, estima-se que seja seguro usá-la pois o COVID-19 não é um vírus tipicamente neurotrópico.
2. Pacientes em início de tratamento: Durante o período da pandemia COVID-19, o natalizumabe pode ser prescrito a pacientes com doença altamente ativa.



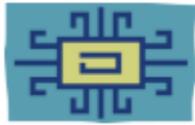
3. Pacientes em tratamento: Devem continuar sem alterar a frequência ou dose de sua terapia, pois o risco de reativação grave da E.M é alto na interrupção abrupta da terapia. Pode ser apropriado considerar a administração de intervalos longos para mitigar riscos maiores relacionados a centros de infusão em hospitais ou outros locais de maior risco de contaminação.
4. Farmacovigilância e monitoramento sugerido: monitoramento regular a cada três meses os exames de rotina e a cada seis meses o índice de JC vírus.

Fingolimode

1. Mecanismo de ação: Atua como agonista reverso nos receptores S1P, causando sua degradação e retendo leucócitos no linfonodo, resultando em linfopenia periférica. A circulação de linfócitos B também é afetada, e há efeitos complexos em outras células imunes. A droga penetra no sistema nervoso central e age em receptores S1P em células gliais e neurônios. Por este mecanismo de ação, poderia aumentar moderadamente o risco de infecção por coronavírus.
2. Pacientes em início de tratamento: Se recomenda postergar seu início ou usar outra DMD, levando em conta os riscos e benefícios.
3. Pacientes em tratamento: Deve continuar a seguir as recomendações estritas da OMS, pois o risco de reativação aguda da doença provavelmente excederá o risco de infecção, que ocorre 2-4 meses após sua interrupção. Certifique-se de que a contagem de linfócitos é $> 200-300/\text{mm}^3$.
4. Farmacovigilância e monitoramento sugerido: dada a sobrecarga dos sistemas de saúde durante esta pandemia e a fim de minimizar a exposição ao paciente, o monitoramento mínimo é proposto a cada seis meses. O monitoramento normal é sugerido durante o primeiro ano aos meses 1, 3, 6 e 12 meses para então continuar a cada 6-12 meses. Leucograma regular é essencial.

Alemtuzumabe

1. Mecanismo de ação: Alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado do DNA recombinante direcionado contra glicoproteína de 21-28 kD



superfície celular, CD52. Alemtuzumab é um anticorpo kappa IgG1 com estrutura humana variável e regiões constantes.

2. Pacientes em início de tratamento: O uso de alemtuzumabe pode aumentar significativamente o risco de infecção por coronavírus. Pacientes que usaram a droga até seis meses antes da pandemia são pacientes de risco. Recomenda-se que os pacientes não iniciem o tratamento durante a pandemia coronavírus, a menos que o caso clínico não permita outra opção.

3. Pacientes em tratamento: Recomenda-se retardar o segundo ciclo aumentando a distância entre o primeiro e o segundo anos até os 18 meses, se possível, considerando evitar o risco de reativação da doença. Se o paciente já recebeu seu primeiro ciclo e não pode atrasar o segundo ciclo, ele pode ser concluído seguindo rigorosamente seguir as diretrizes de proteção da OMS.

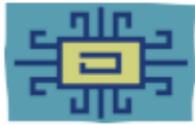
4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: dada a sobrecarga dos sistemas de saúde durante esta pandemia e a fim de minimizar a exposição excessiva dos pacientes, propõe-se a cada três meses avaliar o hemograma completo, a creatinina, os eletrólitos, os testes de fígado e tireoide.

Cladribina

1. Mecanismo de ação: É um análogo nucleosídeo da desoxiadenosina. O principal mecanismo é a indução de apoptose Cd-ATP, exercendo ações diretas e indiretas na síntese de DNA e função mitocondrial.

2. Pacientes em início de tratamento: Pode aumentar significativamente o risco de infecção por coronavírus. Pacientes que usaram a droga até seis meses antes da pandemia são pacientes de risco. Recomenda-se que eles não iniciem o tratamento durante a pandemia coronavírus, a menos que o caso clínico não permita outra opção.

3. Pacientes em tratamento: Se o paciente já iniciou o tratamento com o imunossupressor cladribina, o ciclo deve ser concluído, seguindo rigorosamente as diretrizes de proteção da OMS. No caso de completar todos os ciclos e considerar a prescrição de um novo ciclo, recomenda-se postergar o máximo possível levando em conta os riscos e benefícios, e reavaliar o paciente periodicamente.



4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: dada a sobrecarga dos sistemas de saúde durante esta pandemia e a fim de minimizar a superexposição dos pacientes, propõe-se manter os controles do 2º mês; e monitoramento aos seis meses se os testes do 2º mês estiverem estáveis e os linfócitos forem $>500\text{mm}^3$.

Ocrelizumabe

1. Mecanismo de ação: É um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que age de forma seletiva e com efeito primário nos linfócitos CD20+ B. CD20 é um antígeno de superfície celular encontrado em linfócitos pré-B, linfócitos B maduros e linfócitos B de memória, mas não são expressos em células-tronco linfóides ou células plasmáticas. No entanto, a imunidade humoral inata pré-existente ou a resposta à infecção não são modificadas com o tratamento, particularmente porque células-tronco, células pró-B e células plasmáticas são preservadas. Assim sendo, a imunidade humoral pré-existente e a capacidade de pós-produção de anticorpos não devem ser afetadas.

2. Pacientes em início de tratamento: Aconselha-se a reconsiderar cuidadosamente a atividade da doença e o risco de complicações do COVID-19 nestes pacientes. Várias sociedades médicas recomendaram começar com outras opções terapêuticas mais seguras no momento, a menos que o quadro clínico exija o uso de ocrelizumabe.

3. Pacientes em tratamento: Existem evidências limitadas sobre pacientes com COVID-19 em uso de ocrelizumabe. Recomenda-se aguardar que o risco de infecção por coronavírus seja reduzido para então continuar as infusões. Outro aspecto a ser considerado é que o medicamento é administrado por via intravenosa em centros de saúde e deve-se evitar que o paciente vá a estas unidades de saúde com frequência. Caso seja prescrita a medicação, o paciente e seu acompanhante devem cumprir todos os procedimentos de precaução para reduzir o risco de contágio.

4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: Em estudos clínicos, as infecções mais frequentemente relatadas foram infecções do trato respiratório superior e urinário. Resultados semelhantes têm sido observados em estudos

de extensão e no mundo real. Mantenha o monitoramento do paciente a cada seis meses.

Siponimode

1. Mecanismo de ação: é um dos medicamentos modificadores de E.M. recentemente aprovados pela FDA, para uso em pacientes adultos com EMRR, síndrome clínica isolada (SCA) e esclerose múltipla secundária ativa (EMSP). Seu principal mecanismo de ação é modular o receptor de esfingosina-1-fosfato (seletivamente S1P1 e S1P5), bloqueando a saída de linfócitos dos órgãos linfóides, timo e linfonodos. A meia-vida da droga é curta (cerca de 30 horas), o que permite uma rápida recuperação da contagem de linfócitos após sua suspensão. A frequência total de infecções, neoplasias e óbitos foi similar em todos os grupos de estudo.

2. Pacientes em início de tratamento: O equilíbrio risco-benefício do siponimode inicial em pacientes com E.M. ativa deve ser avaliado individualmente.

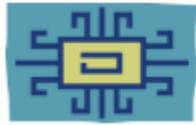
3. Pacientes em tratamento: a recomendação atual seria não interromper o tratamento com siponimode, principalmente devido ao risco de reativação aguda da E.M. Neste sentido, o siponimode teria uma vantagem relativa sobre outros moduladores S1P: sua curta meia-vida poderia resultar em uma rápida recuperação da contagem normal de linfócitos, se necessário.

4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: Tendo em conta as informações acima, no contexto atual da pandemia SARS-Cov2, o siponimod é considerado uma terapia modificadora de doenças de infecções de risco moderado pela grande maioria dos grupos de consenso internacionais. Até o momento, a fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de pneumonia grave com siponimode ainda estão em investigação.

Ofatumumab

A aprovação regulatória do ofatumumab pela FDA é esperada para junho de 2020 e para a Europa no início de 2021.

1. Mecanismo de ação: é um anticorpo monoclonal humano (IgG) aprovado pelo FDA em 2009 para o tratamento de leucemia linfocítica crônica. Seu mecanismo



de ação é mediado através de sua ligação a um epítipo em uma alça próxima ao aminoácido terminal da proteína CD20 na superfície dos linfócitos B. Afeta células pré-B aos plasmablastos precoces, induzindo citotoxicidade e anticorpos mediados por suplementos. O esgotamento do linfócito B já foi demonstrado em vários estudos como um mecanismo eficaz no controle da E.M.

2. Pacientes em início de tratamento: semelhantes aos outros anticorpos anti-CD20 em termos de postergar seu início. No entanto, por ser de administração mensal e com doses subcutâneas que não esgotam completamente os linfócitos B circulantes, poderia haver um perfil de segurança melhor contra infecções.

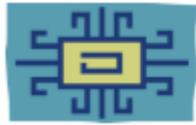
3. Pacientes em tratamento: pode ser continuado por ser administração mensal mantendo-se o rigor determinado pela OMS.

4. Farmacovigilância e monitoramento sugerido: Em relação à segurança, o ofatumumab teria um perfil seguro sem efeitos adversos inesperados. Reações relacionadas à infusão são mais comuns, mas somente na primeira injeção. Efeitos colaterais graves relatados em ensaios pivôs: infecções em 2,5% e câncer 0,5% dos pacientes tratados Não foram relatadas infecções oportunistas.

Rituximabe

1. Mecanismo de ação: é um anticorpo monoclonal quimérico igG1 aprovado pelo FDA desde 1997 para o tratamento de linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, artrite reumatoide, poliangeíte microscópica e granulomatosa, e pênfigo vulgar. O uso de rituximabe na E.M. e outras doenças neurológicas imunomediadas é bastante comum apesar de sua indicação *off-label*. Os resultados de vários ensaios clínicos em E.M. têm sido controversos e a base para esses estudos iniciou o amplo interesse em avaliar a eficácia das terapias anti-CD20 em MS com o próximo desenvolvimento do ocrelizumabe. Por outro lado, extensas coortes retrospectivas têm sido publicadas em pacientes com E.M. tratados com rituximabe que mostram a boa eficácia no controle da atividade inflamatória da doença.

2. Pacientes em início de tratamento: É aconselhável pensar cuidadosamente sobre o benefício e o risco de iniciar o tratamento relativos ao COVID-19, a menos que o quadro clínico exija sua indicação.



3. Pacientes em tratamento: Se forem necessárias novas doses de Rituximabe, avalie a possibilidade de adiar por dois ou três meses (por exemplo, com contagem de linfócitos CD19) e evite que os pacientes compareçam regularmente aos centros de atendimento. É necessário avaliar caso a caso, mas considera-se que adiar a dose pode ser uma medida segura em pacientes estáveis que receberam duas ou mais doses.

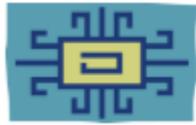
4: Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: Em relação à segurança de curto prazo a droga é favorável. No entanto, hipogammaglobulemias de longo prazo foram descritas em mais de 50% dos pacientes tratados com rituximabe. Esta condição pode se associar a um risco aumentado de infecções respiratórias e câncer, requerendo monitoramento rigoroso e medidas plasmáticas de imunoglobulina. No contexto pandêmico atual, nossa recomendação para pacientes com E.M. fazendo uso de rituximabe é monitorar os níveis de imunoglobulina sérica e CD19. Manter o monitoramento a cada seis meses.

Transplante hematopoiético de células-tronco

Este é um processo semi-eletivo para a E.M. e tem alto risco de infecções oportunistas. Deve ser adiado até que a pandemia de COVID-19 cesse ou seja controlada por vacinas ou medicamentos.

O aumento do risco de processos infecciosos é bem conhecido em pacientes que foram tratados ou estão em processo de recebimento de um transplante hematopoiético de células-tronco. Trata-se de um grupo imunocomprometido.

Os diferentes grupos, como a Sociedade Argentina de Hematologia (SAH), a Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular (ASTCT) e a Sociedade Europeia para Transplante de Medula Óssea (EBMT), emitiram uma série de recomendações para pacientes sob esse tipo de tratamento no contexto da emergência gerada pelo SARS CoV-2 (COVID 19). Todas essas entidades coincidem em aspectos já amplamente divulgados pelas diferentes autoridades de saúde, como afastamento social, higiene, desinfecção superficial, tosse e espirros, evitando contato com pessoas infectadas, evitando viagens e o uso de transporte público. No caso de começar com sintomas respiratórios, deve ser feito teste para COVID-19 e, se negativo, deve-se estender o painel para outros



vírus respiratórios. É importante considerar a opção de falsos negativos e a necessidade de repetir o teste para CoV-2 em casos altamente suspeitos.

Para pacientes que confirmem um estado infectado, recomenda-se que sua oximetria seja monitorada e que a tomografia computadorizada seja realizada. A lavagem broncoalvelar não é recomendada a menos que haja suspeita da coinfeção.

Azatioprina

Há uma experiência global significativa com o uso de azatioprina em muitas doenças imunológicas, embora seu uso sempre tenha sido muitas vezes *off label*. O perfil de segurança foi bem caracterizado e permite aos neurologistas um bom nível de conforto para seu uso. Não há publicações atuais ou evidências de como a associação com a infecção pelo COVID-19 afeta pacientes tratados

1. Mecanismo de ação: várias possibilidades de mecanismo de ação foram descritas, incluindo a produção de 6-MP atuando como anti-metabólito de purinas, possível bloqueio de grupos -SH por alquilação, e inibição de múltiplas vias na biossíntese de ácidos nucleicos.

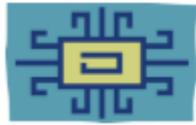
2. Pacientes em início de tratamento: Eles podem iniciar o tratamento, mantendo os controles usuais.

3. Pacientes em tratamento: Recomenda-se continuar sem modificar seu esquema. Se necessário, a dose pode ser diminuída para o mínimo recomendado.

4. Farmacovigilância e acompanhamento sugerido: vários efeitos adversos como depressão da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, náusea, pancreatite, infecções (virais, fúngicas e bacterianas), reações de hipersensibilidade, câncer, disfunção renal e disfunção hepática foram descritos. Por essa razão, sugere-se a manutenção do monitoramento habitual.

Mitoxantrone

Embora seja um medicamento não recomendado para a E.M. dado seus riscos da dosagem cumulativa, em alguns países da América Latina continua a ser uma opção.



1. Mecanismo de ação: Seu mecanismo não está totalmente definido mas considerasse que funciona inibindo a síntese de DNA e RNA.
2. Pacientes em início de tratamento: Evite o início do tratamento, se possível.
3. Pacientes em tratamento: Adie os ciclos já agendados. Se o paciente já recebeu seu primeiro ciclo e o segundo ciclo não pode ser adiado, ele pode ser concluído recomendando rigorosamente seguir as diretrizes de proteção da OMS.
4. Farmacovigilância e monitoramento sugerido: Entre os efeitos adversos conhecidos, alterações transitórias do ECG são descritas e fazem parte da dose acumulada. Pode haver arritmia, fração de ejeção ventricular esquerda reduzida de forma assintomática e insuficiência cardíaca. Em alguns casos pode haver spesis, doenças infecciosas raras do trato respiratório superior, trato urinário e pneumonia. Em tempos de COVID-19 alguns desses sintomas podem nos confundir. Recomenda-se manter o monitoramento regular.

Micofenolato

1. Mecanismo de ação: O ácido mycophenolic (MFA) exerce um efeito citostático mais potente em linfócitos do que em outras células atuando na proliferação de linfócitos T e B. Esta proliferação é extremamente dependente da síntese de novo de purinas, ao contrário de outros tipos de células que podem usar outras vias de síntese. O modo de ação do MFA é, portanto, complementar ao dos inibidores da calcineurina, que interferem na transcrição da citocina e no repouso dos linfócitos T.
2. Pacientes em início de tratamento: Evite o início do tratamento, se possível
3. Pacientes em tratamento: Adie os ciclos já programados. Se o paciente já recebeu seu primeiro ciclo e não pode atrasar o segundo ciclo, este pode ser feito de acordo com as rigorosas diretrizes de proteção da OMS.
4. Farmacovigilância e moitoramento sugerido: Os pacientes que recebem MCF devem relatar imediatamente quaisquer sinais de infecção, hematomas inesperados, sangramento ou qualquer outra manifestação de mielodepressão. A depressão excessiva do sistema imunológico aumenta a suscetibilidade para infecções oportunistas, fatais ou septicêmicas. A reativação da hepatite B

(HBV) ou hepatite C (HCV) foi relatada em pacientes tratados com imunossuppressores, incluindo os derivados de ácido micofenólico (MFA) e mycophenolate mofetil (MMF). Recomenda-se o acompanhamento de pacientes com sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa por HBV ou HCV. Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEPM), por vezes fatais, têm sido relatados em pacientes tratados com derivados de MFA, incluindo mofetil mycophenolate e mycophenolato de sódio.

OUTRAS RECOMENDAÇÕES PARA O CUIDADO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19

GRAVIDEZ E ESCLEROSE MÚLTIPLA EM COVID-19

A gravidez em pacientes com E.M. é, na melhor das hipóteses, um tema discutível entre os neurologistas. O uso de medicamentos modificadores para doenças (DMDs) na concepção, durante a gravidez e pós-parto, a lactação e a reativação de surtos de esclerose múltipla no período pós-natal é uma questão de compreensão personalizada. Durante essa pandemia, a gravidez em mulheres com E.M. representa um desafio adicional para os médicos. COVID-19 é uma doença muito recente e dados muito limitados estão disponíveis durante a gravidez. No entanto, os dados de outros coronavírus altamente patogênicos podem ser extrapolados para o COVID-19, permitindo que as consequências virais no feto e na gravidez possam ser estimadas. Os efeitos colaterais maternos em mulheres com síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) incluíram abortos, síndrome de desconforto respiratório, coagulopatia intravascular disseminada, insuficiência renal, pneumonia bacteriana secundária, nascimento prematuro e sepse.

A síndrome do desconforto respiratório neonatal necessitou surfactante (um dos bebês mais tarde desenvolveu displasia broncopulmonar), houve relato de perfuração intestinal, e enterocolite com perfuração ileal necrosante em bebês

de mães com SARS e MERS. Mulheres grávidas são mais propensas a ter complicações graves de SARS e MERS e são mais propensas a morrer.

Há apenas duas pequenas séries de 18 mulheres grávidas com COVID-19. Pneumonia materna, sofrimento fetal intrauterino e nascimentos prematuros foram relatados nestas séries. É importante ressaltar que todas as mães foram infectadas no terceiro trimestre de gravidez. Portanto, os dados sobre o COVID-19 ainda não foram publicados na concepção e nos estágios iniciais da gravidez na literatura médica.

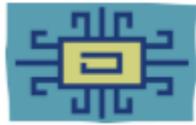
Atualmente, nossa recomendação é evitar a gravidez em mulheres com E.M. Se conceberem, o pré-natal regular e a observação pós-natal são cruciais. Mulheres com E.M. que engravidam ao tomar DMD redutoras de linfócitos requerem ainda mais atenção.

GERENCIAMENTO DE SURTOS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA E INFECÇÃO COVID-19

A Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) recomendou que os pacientes com E.M. sejam socialmente isolados e, sempre que possível, utilizem alternativas para consultas médicas de rotina, como consultas virtuais ou telefonemas. Para isso, a pergunta que surge seria: Que tratamento recomendamos se um paciente com E.M. sem e com infecção por coronavírus (COVID-19) desenvolver um surto?

O primeiro passo a ser considerado em pacientes com e sem infecção por COVID-19 é se os novos sintomas são decorrentes de um surto ou pseudo-surto. Pseudo-surtos geralmente ocorrem quando os pacientes desenvolvem febre ou têm uma infecção. Como febre é um dos principais sintomas da infecção pelo COVID-19, os pacientes com E.M, que desenvolvem pseudo-surtos e sintomas respiratórios devem ser imediatamente investigados para possível infecção pelo COVID-19.

Recomendações no tratamento de surto em pacientes com E.M. sem infecção pelo COVID-19



Um aspecto importante é que nem todas os surtos requerem tratamento. Geralmente as recaídas são seguidas por uma recuperação total ou parcial sem tratamento, recaídas leves devem ser monitoradas para verificar se realmente precisam ser tratadas. No entanto, o tratamento medicamentoso de surtos ajuda a encurtar a duração da incapacidade. Estudos clínicos com corticosteróides, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e plasmaferese apoiam o uso dessas opções em surtos de pacientes com E.M.

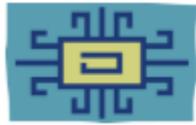
Em relação aos corticosteróides, duas meta-análises mostraram que corticosteróides de alta dose (metilprednisolona 1 gr IV 3-5 dias) aceleram a recuperação da funcionalidade. É importante ressaltar que os corticosteróides podem ser administrados em casa e não é necessário ir a um hospital ou centro de infusão, mantendo assim o isolamento social. Esteróides orais podem ser administrados em casa. Um estudo clínico mostrou que 80% dos pacientes com E.M. que receberam corticoide oral tiveram resultado semelhante ao grupo que recebeu a droga por via intravenosa. Finalmente, o gel ACTH é outra opção de tratamento domiciliar a considerar, em um estudo duplo-cego e comparado aos pacientes com placebo que recebem ACTH (40 U 2 vezes por dia durante 7 dias seguido 20 U duas vezes por dia durante 4 dias e 20 U por dia durante 3 dias) melhoraram da recaída.

Para pacientes infectados, o uso de corticoide no início da infecção não é recomendado, pois pode aumentar o risco de complicações. No entanto, quando a dificuldade respiratória se torna presente, corticoide de alta dose é uma opção.

A plasmaferese tem sido considerada uma terapia de segunda linha para tratamento de surto em pacientes com E.M. Um estudo randomizado em pacientes com deficiência grave (paraplegia, por exemplo) apesar do tratamento com corticosteróides mostrou que após 14 dias de plasmaferese houve uma melhora significativa em 42% dos casos. Plasmaferese é a única indicação de internação em pacientes com E.M. sem infecção pelo COVID-19.

Comorbidades

Comorbidade é a presença de qualquer desordem ou doença, além da doença principal, que existe tanto no momento do diagnóstico quanto no decorrer do



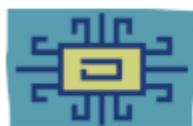
diagnóstico. A comorbidade pode levar ao diagnóstico tardio, à diminuição da qualidade de vida e, em particular, à incerteza potencial sobre o curso da doença e suas terapêuticas. Embora as evidências de etiologia infecciosa como causa de E.M. ainda sejam controversas, as infecções virais do trato respiratório são responsáveis por muitas exacerbações e reativação da E.M. A epidemia de COVID-19 coloca desafios particulares em pessoas com E.M. para as quais as evidências disponíveis ainda não fornecem respostas totalmente abrangentes. Nesse cenário, poderiam as comorbidades da E.M. influenciar o risco ou o curso da infecção pelo COVID-19?

De acordo com o NARCOMS, o registro americano de pacientes com E.M., há hipercolesterolemia em 37% dos pacientes, hipertensão arterial em 30%, artrite em 16%, síndrome do intestino irritável em 13%, enfisema em 13%, asma em 12,9%. Um quarto dos pacientes são definidos como obesos e um terço estão acima do peso normal, embora outros estudos mostrem resultados diferentes. Quantitativamente, um estudo na Escócia, E.M. vs controles, encontrou uma razão de risco de 2,05 (1,9-2,2) e 2,94 (2,75-3,14) para a presença de comoridade física e psíquica, respectivamente. Uma revisão sistemática de 249 artigos observou que a incidência de doença isquêmica cardíaca é significativamente maior em MS e calculou uma prevalência de 23,7% para depressão e 21,9% para ansiedade, em pacientes com E.M. Em relação às causas de morte em E.M., as mais comuns foram doenças circulatórias, infecções e doenças respiratórias. Além disso, uma coorte descreveu as infecções respiratórias como a principal causa de morte em E.M. Da mesma forma, os baixos níveis de vitamina D e o fumo têm sido associados ao aumento da atividade e da incapacidade em E.M.

Em relação ao COVID-19, além das características clínicas e paraclínicas, a maior gravidade é da doença é observada em relação à idade do idoso, hipertenso, diabético e doença respiratória ou cardiovascular anterior. Câncer também aumenta o risco de morte. Isso poderia sugerir uma sinergia de fatores de risco compartilhados, tanto para E.M. quanto para infecção respiratória, como

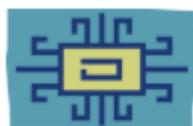
tabagismo, obesidade, consumo de sal, deficiência de vitamina D e a frequência de doenças cardiovasculares na E.M. Da mesma forma, a comorbidade psiquiátrica poderia afetar o confronto com a epidemia e suas medidas de contenção, como afastamento social ou quarentena (ansiedade, pânico, depressão).

Por fim, ainda não se sabe se ter E.M., por si só, resulta em um risco aumentado de adquirir ou agravar a infecção de COVID-19. Além disso, o possível efeito dos medicamentos utilizados no tratamento da E.M. pode influenciar o curso da infecção por COVID-19. Soma-se a deterioração neurológica por E.M. que pode afetar a respiração ou deglutição. Nesse cenário, as comorbidades da E.M., poderiam influenciar tanto o risco de adquirir ou prejudicar o curso da infecção, gerando potencialmente maior fragilidade com o COVID-19. Isso deve levar a uma atenção especial e fortalecimento das medidas de higiene, afastamento social e otimização do tratamento em pacientes com E.M., bem como suas comorbidades.

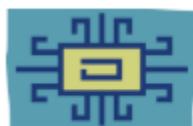


RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO DO DMD PARA E.M. FRENTE AO COVID-19

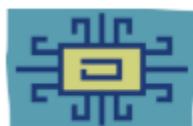
	MECANISMO DE AÇÃO	Casa	EM TRATAMENTO	Farmacovigilância
Interferons	Atua a nível da citocina e diminui o tráfego de leucócitos através da BHE	Inicie normalmente	Continuar o tratamento normalmente	Monitoramento regular
Acetato de glatirâmer	Altera a diferenciação das células T.	Inicie normalmente	Continuar o tratamento normalmente	Monitoramento regular
Dimetilfumarato	Atua no nível de Th1 e Th2 anos protegendo o CNS do influxo de linfócitos ativados	O tratamento pode ser iniciado com o acompanhamento a cada 6 meses se o paciente estiver estável.	Não pare e mantenha o tratamento, exceto por alguma consideração especial.	Evite sobrecarregar o sistema de saúde monitorando a cada 6 meses.
Teriflunomida	Inibe a síntese de pirimidina diminuindo a proliferação de leucócitos.	O tratamento pode ser iniciado com o acompanhamento a cada 6 meses se o paciente estiver estável.	Não suspenda o tratamento, exceto para qualquer consideração especial.	Evite sobrecarregar o sistema de saúde monitorando a cada 6 meses.



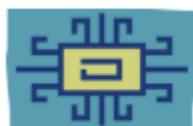
Natalizumabe	É um inibidor seletivo de moléculas de adesão e se liga à subunidade alfa-4 de integrinas humanas	O NHS concordou em modificar os critérios de tratamento para que o NZB possa ser prescrito para pacientes com doença altamente ativa.	Não altere a frequência ou as doses da sua terapia, o risco de reativação é maior do que o de uma infecção viral. A infusão com maior intervalo pode ser considerada.	Monitoramento regular a cada 3 meses e a cada 6 meses com índice de JCV.
Fingolimode	Causa sequestro de leucócitos nos linfonodos	Recomenda-se adiar seu início. Considere os riscos e benefícios de iniciar o tratamento	Continuar com as rigorosas recomendações da OMS sobre o risco de reativação da doença.	Evite sobrecarregar o sistema de saúde monitorando a cada 6 meses.
Alemtuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra superfície celular, CD52	Recomenda-se adiar seu início, a menos que o caso clínico não permita outra opção	Recomenda-se retardar o 2º ciclo aumentando a distância entre o primeiro e o segundo ano até 18 m, considerando evitar o risco de reativação.	Evite sobrecarregar o sistema de saúde monitorando a cada 6 meses.
Cladribina	Indução de apoptose Cd-ATP, com ações diretas e	Recomenda-se não iniciar o tratamento a menos que o	Se o tratamento já começou, enquanto	Para não sobrecarregar os sistemas de saúde, manter



	indiretas na síntese de DNA e função mitocondrial.	caso clínico não permita outra opção	imunossupressor, o ciclo deve ser concluído, seguindo rigorosamente as diretrizes de proteção da OMS	os controles do 2º mês; e adiar o monitoramento para 6 meses.
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal anti-CD20 com efeito primário nos linfócitos CD20 B	É aconselhável avaliar cuidadosamente a atividade da doença e o risco de complicações do COVID-19	A opinião de especialistas em MS recomendou adiar as infusões OCZ por enquanto até que o risco de infecção por coronavírus seja reduzido.	Manter o monitoramento a cada 6 meses
Siponimode	Modula o receptor esfinge-1-fosfato bloqueando a saída de linfócitos dos órgãos linfoides, timo e periféricos	O equilíbrio risco-benefício do siponimode iniciado em pacientes com esclerose múltipla ativa deve ser avaliado individualmente	A recomendação atual seria não interromper o tratamento com siponimode, principalmente devido ao risco de reativação de E.M.	Evite sobrecarregar o sistema de saúde monitorando a cada 6 meses.



Ofatumumabe	Seu mecanismo de ação é mediado para o aminoácido terminal da proteína CD20 na superfície dos linfócitos B	Semelhante aos outros anticorpos anti-CD20 em termos de atrasar seu início	Pode ser continuado mensalmente e subcutâneo que não esgota completamente os linfócitos B circulantes pode ter um melhor perfil de segurança de infecção.	Efeitos colaterais graves relatados em ensaios pivotais: infecções em 2,5%. Manter o monitoramento a cada 6 meses
Rituximabe	É um anticorpo monoclonal quimérico anti CD20	É aconselhável avaliar cuidadosamente o risco de início do tratamento.	Verificar se novas doses de rituximabe podem ser adiadas por 2 a 3 meses, evitando que os pacientes compareçam em consultas	Hipogammaglobulinemias descritas em mais de 50% podem estar associadas a um risco aumentado de infecções respiratórias que requerem monitoramento rigoroso e medidas de imunoglobulina
Transplante de célula tronco hematopoiética	É um procedimento semi-eletivo para E.M.	Tem o maior risco de infecções oportunistas, por isso deve ser adiada durante a pandemia.	Avaliar o equilíbrio do risco-benefício do tratamento se já foi iniciado.	Controlar rigorosamente as medidas de isolamento e de check-up laboratorial.

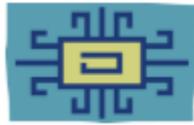


Azatioprina	Várias possibilidades do MoA foram descritas como a produção de 6 MP que atua como um antimetabolite de purinas	Os pacientes podem começar o tratamento, mantendo os controles habituais.	Recomenda-se continuar sem modificar seu esquema. Se necessário, a dose pode ser diminuída para o mínimo recomendado.	Sugere-se manter o monitoramento regular.
Mitoxantrone	Seu mecanismo não está totalmente definido considerando que funciona inibindo a síntese de DNA e RNA.	Evite o início do tratamento, se possível	Se o paciente já recebeu seu primeiro ciclo e não pode atrasar o segundo ciclo, ele pode ser concluído seguindo rigorosamente as diretrizes de proteção da OMS.	Infecções do trato respiratório superior e a sepse são comuns, por isso alguns desses sintomas podem nos confundir com COVID-19. Recomenda-se manter o monitoramento intensivo.
Micofenolato	Exerce um poderoso efeito citostático em linfócitos (mais do que em outras células)	Evite o início do tratamento, se possível	Se o paciente já recebeu seu primeiro ciclo e não pode atrasar o segundo ciclo, este pode ser concluído conforme as	Aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas, fatais ou septicemia. Recomenda-se manter o monitoramento intensivo.



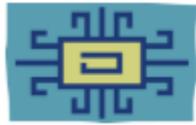
LACTRIMS
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

			diretrizes rigorosas de proteção da OMS.	
--	--	--	---	--

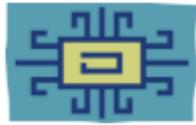


Bibliografia

- Conselhoda Associação de Neurologistas Britânicos:
https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20_ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID-19_VERSION_4_April_2nd.pdf
- Conselhos da Sociedade Italiana de MS:
<https://www.aism.it/sites/default/files/ComunicazioneGdSSINSM-Coronavirus.pdf>.
- Bar-Or et al. Ofatumumabe subcutâneo em pacientes com esclerose múltipla recidivante: O estudo MIRROR. *Neurologia*. 2018 Maio 15;90(20):e1805-e1814. doi: 10.1212/WNL.0000000000005516. Epub 2018 Apr 25.
- Barnettler et al. Associação de Níveis de Imunoglobulina, Risco Infecioso e Mortalidade com Rituximabe e Hypogammaglobulinemia *JAMA Netw Open*. Nov 2018; 1(7): e184169. Publicado online 2018 Nov 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169 PMID: PMC6324375
- Bassetti, A. Vena, Giacobbe, DR. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infecções: desafios para combater a tempestade, *Eur. J. Clin. Investir*. (2020) e13209.
- Baud, D. Qi, X. Nielsen-Saines, K. Musso, D. Pomar, L. Favre, G. Real estimativas de mortalidade após a infecção pelo COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. Publicado online. 12 de março de 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X).
- Behrangi N, et al. Mecanismo de Siponimod: Modo de Ação Anti-Inflamatório e Neuroprotetor. *Células*. 2019 Jan 7;8. 1). pii: E24. doi:10.3390/células8010024. Revisão. PubMed PMID: 30621015; PubMed Central PMCID: PMC6356776.
- Biscayart C, Angeleri P, Lloveras S, Chaves TDSS, Schlagenhaut P, Rodríguez-Morales A. A próxima grande ameaça à saúde global? 2019 novo coronavirus (2019-nCoV): Que conselhos podemos dar aos

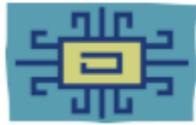


- viajantes? – Recomendações provisórias Janeiro 2020, da Sociedade Latino-Americana de Medicina de Viagem (SLAMVI). *Viagem Med Infect Dis.* 2020 Jan - Feb; 33:101567.
- Casanova-Estruch B. Comorbidity in multiple sclerosis and its care approach. *Med Clin (Barc)*2014;143 (Supl 3):13-18.
 - Chen H, Guo J, Wang C, et al. Características clínicas e potencial de transmissão vertical intrauterina da infecção por COVID-19 em nove gestantes: revisão retrospectiva dos prontuários. *Lancet.* 2020; Publicado online em 12 de fevereiro de 2020.
 - Clinicaltrials.gov acessado em 2 de abril de 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588>.
 - D'Antiga L. Coronavírus e pacientes imunossupressores. Os fatos durante a terceira epidemia. *Transpl de fígado.* 20 de março de 2020. doi: 10.1002/lt.25756. PubMed PMID: 32196933.
 - De La Torre et al. Níveis totais de imunoglobulina séricas em pacientes com RA após múltiplos ciclos de deplet de células B baseados em rituximabe: relação com cinética de células B. *Reumatologia (Oxford)* 2012 Maio;51(5):833-40.
 - Ennio Giulio Favalli, et al., *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
 - Aprovação da FDA acessada em 2 de abril de 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209884Orig1s000TOC.cfm
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209884Orig1s000TOC.cfm
 - Frago YD, Adoni T, Brooks JBB, Finkelsztejn A, da Gama PD, Grzesiuk AK, Marques VD, Parolin MFK, Sato HK, Varela DL, Vasconcelos CCF. Recomendações práticas baseadas em evidências para pacientes com esclerose múltipla que queiram ter filhos. *Neurol Ther.* 2018;7(2):207-232. doi: 10.1007/s40120-018-0110-3.
 - Francês MA, Tjiam MC, Abudulai LN e Fernandez S (2017) Funções antivirais do vírus da imunodeficiência humana Tipo 1 (HIV-1)-Anticorpos



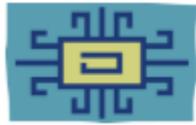
IgG específicos: Efeitos da Terapia Antirretroviral e Implicações para TerapêuticoP, Projeto de Vacina HIV-1. Frente. O Immunol. 8:780. doi: 10.3389/fimmu.2017.00780.

- Gavin Giovannoni, et al., Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>.
- Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Eficácia comparativa do rituximabe e outras opções iniciais de tratamento para esclerose múltipla. JAMA Neurol. 2018;75(3):320–7.
- Grebenciucova E, Pruitt A. Infecções em Pacientes Que Recebem Terapias Modificadoras da Doença de Esclerose Múltipla. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Set 22;17(11):88. doi: 10.1007 s11910-017-0800-8. Revisão. PubMed PMID: 28940162.
- H, Hong C, Chen S, et al. Consenso para prevenção e manejo da doença coronavírus 2019 (COVID-19) para neurologistas. AVC e Neurologia Vascular 2020;0. doi:10.1136/ svn-2020-000382.
- H. Lu, C.W. Stratton, Y.W. Tang, Surto de pneumonia de etiologia desconhecida na China wuhan: o mistério e o milagre, J. Med. O Virol. 92 (4) (2020) 401–402.
- Hauser et al. Eficácia e segurança do ofatumumabe versus teriflunomida na esclerose múltipla recaída: resultados da fase 3. Biblioteca On-LINE ECTRIMS 13/09/19; 279581; 336.
- Hauser SL et al; OPERA I e INVESTIGADORES CLÍNICOS OPERA II. Ocrelizumab contra Interferon Beta-1a em Esclerose Múltipla Recaída. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dez 21. PMID: 28002679.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belewach S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I e INVESTIGADORES CLÍNICOS OPERA II. Ocrelizumab contra Interferon Beta-1a em Esclerose Múltipla Recaída. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234.

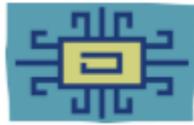


doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dez 21. PubMed PMID: 28002679.

- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. Esgotamento de células B com rituximabe em esclerose múltipla recidiva-recidiva. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676–88.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximabe em pacientes com esclerose múltipla progressiva primária: resultados de um ensaio multicêntricos randomizado duplo-cego controlado por placebo. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460-71.
- <http://sah.org.ar/n25.asp>.
- https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20_ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID-19_VERSION_4_April_2nd.pdf.
- <https://www.astct.org/viewdocument/astct-interim-patient-guidelines-ma?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5&tab=librarydocuments>
- <https://www.ebmt.org/sites/default/files/202003/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.4.3%20%282020-03-23%29.pdf>.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Ventilador, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020, 395, 497–506.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Ventilador, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020, 395, 497–506.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Suplementação de vitamina D para prevenir exacerbações de asma. Revisão sistemática e meta-análise dos dados individuais dos participantes. *Lancet Respir Med.* 2017; (11):881-890.

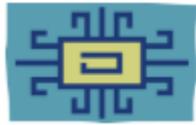


- Kappos L et al. EXPANDIR Investigadores Clínicos. Siponimod versus placebo em esclerose múltipla secundária progressiva (EXPAND): um estudo duplo-cego, randomizado, fase 3. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Errata em: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. PubMed PMID: 29576505.
- Kornek B. Uma atualização sobre o uso de natalizumab no tratamento da esclerose múltipla: seleção adequada do paciente e considerações especiais. *Paciente preferir adesão* 2015; 9:675–84.
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al. Estudo controlado por caso comparando curso clínico e desfechos de gestantes e não gestantes com síndrome respiratória aguda grave. *O BJOG*. 2004; 111:771-774.
- Lemery, et al. Aprovação da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA: Ofatumumab para o Tratamento de Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Refratário à Fludarabina e Alemtuzumab JDOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0570 Publicado em setembro de 2010.
- Linker RA, Gold R. Dimetil fumarate para tratamento da esclerose múltipla: mecanismo de ação, eficácia e efeitos colaterais. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:394.
- Lundy SK, Wu Q, Wang Q, et al. O tratamento de dimetil fumarate da esclerose múltipla recidiva-recidiva influencia subconjuntos de células B. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3: e211.
- Marrie RA, Elliot L, Marriot J, et al. Efeito da comorbidade na mortalidade na esclerose múltipla. *Neurologia* 2015 21;85(3):240-7.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. revisão sistemática da incidência e prevalência de comorbidade na esclerose múltipla: Visão geral. *Esclerose Múltipla* 2015, 21(3):263-281.
- Marrodan, M, Alessandro, L, Farez, M. F., Correale J. O papel das infecções na esclerose múltipla. *Revista de Esclerose Múltipla*, 2019 ,135245851882394.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Suplementação de vitamina D para prevenir infecções agudas do trato respiratório: revisão sistemática

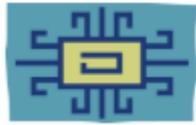


e meta-análise dos dados individuais dos participantes. *BMJ*. 2017;356:i6583. Publicado em 15 de fevereiro de 2017.

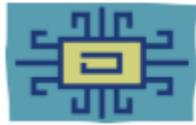
- Miller AE. Teriflunomida: um medicamento oral uma vez por dia para o tratamento de formas recidivas da esclerose múltipla. *Clin Ther* 2015; 37:2366–80.
- Montalban et al. Investigadores Clínicos oratorios. Ocrelizumab versus Placebo em Esclerose Múltipla Progressiva Primária. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dez 21.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belewach S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolsy; Investigadores Clínicos oratorios. Ocrelizumab versus Placebo em Esclerose Múltipla Progressiva Primária. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dez 21. PubMed PMID: 28002688.
- Murtonen A, Kurki S, Hunninen K, et al. (2018). Comorbidades comuns e sobrevivência em MS: Risco de derrame, diabetes tipo 1 e infecções. *Esclerose Múltipla e Transtornos Relacionados*, 2018, 19: 109-114. doi: 10.1212/WNL.00000000000009507.
- Neurologia Apr 2020, 10.1212/WNL.00000000000009507; Doi: Moss B, Rensel M, Hersh C. Bem-estar e o Papel das Comorbidades na Esclerose Múltipla. *Neuroterapêutica*, 201) 14: 999-10177.
- Ng PC, Leung CW, Chiu WK, Wong SF, Hon EK. SARS em recém-nascidos e crianças. *Biol Neonato*. 2004; 85:293-298.
- Novi G, Ivaldi F, Sbragia E, Mikulska M, Pesce G, Inglese M, Kerlero de Rosbo N, Uccelli A. Ocrelizumab não prejudica as respostas das células B e T à infecção primária por VZV em um paciente com Neuroimunol Neuroinflamm. 2020 Feb 25;7(3). pii: e695. doi: 10.1212/NXI.0000000000000695. Print 2020 Maio. PubMed PMID: 32098867; PubMed Central PMCID: PMC7051194.



- Proposta de ação para o manejo de pacientes com Esclerose Múltipla e outros processos imunológicos neurológicos, no contexto da epidemia de SARS-CoV-2. Grup d'Investigació i Tractament de l'Esclerosi Múltiple (GITEM) da Societat Valenciana de Neurologia: Março, 2020.
- Radaelli et al. Distúrbios do espectro da neuromielite óptica: segurança a longo prazo e eficácia do rituximabe em pacientes caucasianos. *Mult Scler* 2016 Abr;22(4):511-9.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Doença coronavírus 2019 (COVID-19) e Gravidez: O que os obstetras precisam saber. *Sou J Obstet Gynecol*. 24 de fevereiro de 2020. *Pai*: S0002-9378(20)30197-6. [E-pub] doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- Referências
- Robertson CA, Lowther SA, Birch T, et al. SARS e gravidez: um relatório de caso. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:345-348.
- Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI. COVID-19 na América Latina: As implicações do primeiro caso confirmado no Brasil. *Viagem Med Infect Dis*. 29 fev 29:101613. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613. [Epub à frente da impressão].
- Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI. COVID-19 na América Latina: As implicações do primeiro caso confirmado no Brasil. *Viagem Med Infect Dis*. 29 fev 29:101613. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613. [Epub à frente da impressão]
- S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S.S. Musa, G. Yang, W. Wang, et al., Estimativa preliminar do número básico de reprodução do novo coronavírus (2019-nCoV) na China, de 2019 a 2020: uma análise baseada em dados na fase inicial do surto, *Int. J. Infect. Dis.: IJID : Desligado. Publ. Int. Soc. Infectados. Dis.* 92 (2020) 214–217.
- S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S.S. Musa, G. Yang, W. Wang, et al., Estimativa preliminar do número básico de reprodução do novo coronavírus (2019-nCoV) na China, de 2019 a 2020: uma análise baseada em dados na fase inicial do surto, *Int. J. Infect. Dis.: IJID : Desligado. Publ. Int. Soc. Infectados. Dis.* 92 (2020) 214–217



- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Bjorck A, Fink K, et al. Rituximabe em esclerose múltipla: um estudo observacional retrospectivo sobre segurança e eficácia. *Neurologia*. 2016;87(20):2074-81.
- Sellebjerg, et al. Anticorpos monoclonais anti-CD20 para recaídas e esclerose múltipla progressiva. *CNS Drogas* <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00704-w>.
- Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al. Bebês nascidos de mães com síndrome respiratória aguda grave. *Pediatria*. 2003;112: e254.
- Simpson R, Mc Lean G, Guthrie B et al. A comorbidade da saúde física e mental é comum em pessoas com esclerose múltipla: análise de banco de dados populacional transversal representativa nacionalmente
- Sorensen, et al. Segurança e eficácia do ofatumumabe na esclerose múltipla recorrente: um estudo de fase 2. *Neurologia*. 2014 Feb 18;82(7):573-81. doi: 10.1212/WNL.000000000000125. Epub 2014 Jan 226.
- Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD. SARS durante a gravidez, Estados Unidos. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:1689-1690.
- Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C, Evershed J, Manfrini M, McNamara J, Bar-Or A. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis. Pôster apresentado na Reunião Anual do Consórcio dos Centros de Esclerose Múltipla 2018, 30 de maio - 2 de junho de 2018, Nashville, TN, EUA.
- Tallantyre et al. Deficiência de anticorpos secundários: complicação da terapia anti-CD20 para neuroinflamação. *J Neurol*. 2018; 265(5): 1115–1122. Publicado online 2018 Mar 6. doi: 10.1007/s00415-018-8812-0. Correção em: *J Neurol*. 2018; 265(5): 1123. PMID: PMC5937879.
- W. Guan China Medical Treatment Expert Group for COVID-19; *NEJM*, Características Clínicas da Doença de Coronavírus 2019 na China, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Wallace Brownlee, Dennis Bourdette, Simon Broadley, Joep Killestein, Olga Ciccarelli



- Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Desfechos de gravidez e perinatal de mulheres com síndrome respiratória aguda grave. *Sou J Obstet Gynecol.* 2004; 191:292-297.
- Organização Mundial da Saúde. Relatório de Situação da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) – 75. 4^{de} abril de 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-COVID-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_2.
- Xiaowei Li, et al; Revista de Análise Farmacêutica Pré-prova; Patogênese imunológica molecular e diagnóstico de COVID-19 <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalência de comorbidades na nova infecção pelo coronavírus de Wuhan (COVID-19): revisão sistemática e meta-análise. *Int J Infect Dis.* 2020; S1201-9712(20)30136.
- Yudin MH, Steele DM, Sgro MD, Read SE, Kopplin P, Gough KA. Síndrome respiratória aguda grave na gravidez. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:124-127.
- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):170-172. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.004. [Terapêutica antiviral potencial para 2019 Novel Coronavirus].
- Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Análise clínica de 10 recém-nascidos nascidos de mães com pneumonia 2019-nCoV. *Transl Pediatr* 2020.
- Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, Chen Z, Chen G. Recuperação bem sucedida de pneumonia COVID-19 em um receptor de transplante renal com imunossupressão a longo prazo. *Sou J Transplante.* 2020 Mar 17. doi: 10.1111/ajt.15869. PubMed PMID: 32181990.