

2º Comunicado BCTRIMS: Epidemia do Coronavírus (COVID- 19)

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Mantendo o nosso compromisso em trazer informações aos profissionais de saúde que cuidam de pessoas que vivem com Esclerose Múltipla (EM), Neuromielite Óptica (NMO) e outras doenças desmielinizantes, seguiremos com atualizações periódicas sobre a pandemia da COVID-19.

As sugestões abaixo foram baseadas em dados dos estudos clínicos pivotais, de seguimento pós-comercialização e estudos de vida real, além de manuais de associações médicas de outros países e refletem a **opinião** dos autores. As recomendações relacionadas a risco de infecção viral são extrapoladas de observações relativas a outras infecções, como influenza e reativação de vírus da família herpes. Reforçamos que, no momento, não há evidência científica de como a COVID-19 afeta pessoas com doenças neuroimunomediadas, devendo, portanto, prevalecer o julgamento individual de riscos e benefícios, levando em consideração as particularidades biopsicossociais de cada paciente e a heterogeneidade das realidades brasileiras em cada serviço.

Observação: uma versão deste comunicado destinada a pacientes está disponível no site do BCTRIMS: www.bctrims.com.br.

Sugestões específicas para drogas modificadoras de doença mais comuns. A Esclerose Múltipla (EM), as doenças do espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD) e as demais doenças desmielinizantes primárias do sistema nervoso central (SNC) não levam à imunossupressão, no entanto alguns cuidados são necessários com o manejo das drogas modificadoras de doença (DMD). A orientação **geral** para EM é de manter os tratamentos de uso contínuo (injetáveis, orais e natalizumabe), e avaliar, individualmente, o início e repetição dos tratamentos intermitentes de imunorreconstituição (alentuzumabe, ocrelizumabe, rituximabe e cladribina). Para pacientes com NMOSD, pela gravidade da doença e importância dos surtos individuais para a progressão de incapacidade, sugerimos a manutenção dos tratamentos em uso, com a possibilidade de buscar a redução de doses mais altas de prednisona em pacientes estáveis, além de reforço rigoroso das medidas de prevenção e distanciamento social.

- **Betainterferonas e acetato de glatirâmer:** essas medicações não determinam imunossupressão sistêmica e, portanto, não aumentam de forma significativa o risco de infecções virais e parecem seguras para uso durante a epidemia. Pode ser seguro manter o uso de betainterferona mesmo durante a vigência de infecção pelo coronavírus. Na ausência de alterações hematológicas, parece seguro postergar a coleta de exames de rotina nos pacientes em uso dessas medicações.
- **Teriflunomida:** aparentemente, não aumenta de forma significativa o risco de infecções virais e parece segura para uso durante a epidemia. Pacientes em uso de teriflunomida podem apresentar, raramente, neutropenia e linfopenia no início de seu tratamento, necessitando de avaliação regular com hemograma. Por esse motivo, a *MS International Federation* indica que pode haver alguma restrição ao seu uso. Por outro lado, alguns estudos, ainda com baixa evidência, sugerem que a teriflunomida possa ter ação antiviral. Na ausência de alterações hematológicas, parece seguro postergar a coleta de exames de rotina nos pacientes em uso dessas medicações.
- **Fumarato de dimetila:** habitualmente considera-se que causa imunossupressão leve a moderada e, em geral, não aumenta de forma considerável o risco de infecções virais. No entanto, pacientes com linfopenia persistente, especialmente em valores abaixo de $500/\text{mm}^3$ (alguns autores sugerem abaixo de $800/\text{mm}^3$) podem ter maior risco de infecções. Para pacientes em uso regular da medicação há mais de 6 meses e sem linfopenia documentada, parece seguro adiar exames de rotina.
- **Fingolimode:** causa imunossupressão moderada e, ocasionalmente, acentuada. Há maior risco e de infecções virais e maior gravidade no caso de infecções. A interrupção abrupta do fingolimode pode levar a um “rebote” da atividade da EM, com surtos potencialmente graves, de forma que a sugestão inicial é de manutenção da terapia e manejo do paciente como potencialmente imunossuprimido, com atenção redobrada às medidas de higiene e distanciamento social para o paciente e, se possível, seus contatos domiciliares. Acompanhamento regular da contagem de linfócitos pode ser adotado, porém na situação atual pode ser optado por adiar a coleta desses exames em casos estáveis. Sugerimos o manejo da linfopenia como habitualmente, não sendo indicada interrupção definitiva do tratamento por este motivo.

- **Natalizumabe:** o natalizumabe não causa imunossupressão sistêmica, porém leva a redução da imunovigilância do SNC. Embora até o momento não exista documentação de infecções sintomáticas comprovadas do sistema nervoso pelo novo coronavírus, sabemos que se trata de um agente neurotrópico e potencialmente neuroinvasivo, portanto é necessário monitorar ativamente o surgimento de manifestações neurológicas da COVID-19. A recomendação inicial é de manter o tratamento, considerando o risco de atividade rebote secundária a reconstituição imunológica. Uma alternativa que pode ser explorada na vigência da epidemia é a extensão do intervalo entre infusões de 4 para até 6 semanas, principalmente nos pacientes que já fazem uso regular dessa medicação, uma vez que estudos com intervalos estendidos de infusão até 6 semanas não parecem reduzir a eficácia do tratamento. Essa recomendação se baseia também em buscar reduzir os deslocamentos e exposição dos pacientes, bem como em possível redução da capacidade de atendimento dos Centros de Infusão. Quanto a monitorização de risco de LEMP, sugerimos a individualização, sendo razoável no momento considerar um maior distanciamento entre os exames de imagem e sorologia JCV. Para pacientes com *status* sorológico para JC desconhecido ou negativo é razoável adiar a coleta de sorologia até 12 infusões.
- **Ocrelizumabe, rituximabe, alentuzumabe e cladribina:** essas modalidades de tratamento são depletoras predominantemente de linfócitos, sobretudo logo após sua administração. O tempo de recuperação é variável, em geral em torno de três a seis meses, sendo mais longo para o alentuzumabe. Todas estão associadas, em maior ou menor grau, a aumento no risco de infecções virais e maior gravidade dessas infecções. Recomenda-se avaliar o risco de infecção pelo coronavírus e a atividade de doença do seu paciente e considerar adiar o início de tratamento ou a realização de um novo ciclo. Para os pacientes que receberam recentemente algum destes tratamentos, deve ser indicado cuidado redobrado com as medidas preventivas e distanciamento social, inclusive para os contatos domiciliares, se possível. A monitorização com exames laboratoriais deve ser individualizada, especialmente, para pacientes que receberam alentuzumabe. Caso seja possível a coleta domiciliar dos exames, sugerimos manter a programação habitual. Na hipótese de que isso não seja viável, pode ser razoável um espaçamento maior entre os exames durante o período da epidemia.
- **Prednisona:** pacientes com doses diárias de prednisona abaixo de 20mg/dia e que não usam outra medicação imunossupressora, provavelmente, não apresentam redução significativa de

sua imunidade e devem seguir medidas gerais de cuidado. Pacientes com doses diárias de prednisona superiores a 20mg/dia, ou qualquer dose de prednisona associada a outra medicação imunossupressora, como azatioprina ou micofenolato de mofetila, devem adotar medidas de prevenção rigorosas, bem como seus contactantes domiciliares, se possível. A retirada abrupta da prednisona deve ser evitada pelo risco de insuficiência adrenal. Para pacientes com doença estável, é razoável considerar uma redução gradual da dose de prednisona.

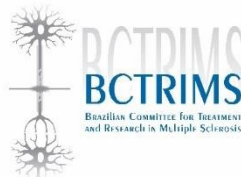
- **Azatioprina e Micofenolato de Mofetila:** são imunossupressores sistêmicos e de ampla ação sobre o sistema imunológico, aumentando o risco e gravidade de quadros infecciosos. Esse risco é maior em pacientes em uso de micofenolato de mofetila. Adicionalmente, pacientes com mobilidade restrita também têm maior propensão para o desenvolvimento de infecções. Considerando a potencial gravidade dos surtos nos casos de NMOSD associada a anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) que as medicações sejam mantidas. Pacientes com doença relacionada a anticorpos anti-MOG e aqueles com NMOSD soronegativa devem ser avaliados individualmente.

Sugestões para manejo de surtos. Em especial durante a epidemia de COVID-19, pesar riscos e benefícios das intervenções agudas para manejo de surtos é fundamental, principalmente quando envolverem hospitalização. Deve-se considerar e descartar a possibilidade de pseudosurto causado por quadro infeccioso (incluindo, mas não limitado a, COVID-19). Como a maioria dos **surtos de EM** apresentam algum grau de melhora espontânea, é razoável adotar uma conduta inicial expectante para os surtos mais leves. Quando houver opção por tratar com metilprednisolona intravenosa, a infusão ambulatorial (em regime de hospital-dia) deve ser preferida, exceto em pacientes que apresentam histórico de (ou fatores de risco para) efeitos colaterais severos do corticoide em altas doses. Outra opção razoável seria o uso de corticoide oral, embora as formulações disponíveis no Brasil limitem a comodidade dessa estratégia, pois são necessários muitos comprimidos por dia para atingir a dose oral equivalente a 1000 mg de metilprednisolona intravenosa. É fundamental que o paciente entenda de forma realista os benefícios e riscos do corticoide no manejo agudo dos surtos, para que possa participar da tomada de decisão. Já os **surtos de NMOSD**, em especial em pacientes soropositivos para AQP4-IgG, costumam ser mais incapacitantes que os de EM, portanto o ideal é que sejam tratados prontamente. Independentemente da doença, havendo necessidade de tratamentos de segunda linha para o surto, deve-se atentar para a possibilidade de escassez de imunoglobulina humana intravenosa,

à medida em que a disponibilidade de doadores é menor e o seu uso começa a ser explorado experimentalmente para tratamento de casos graves de COVID-19. Nesse contexto, seria razoável preferir plasmaférese terapêutica para o manejo de surtos graves refratários às primeiras linhas de tratamento.

Estratégias para mitigar o risco de exposição. Considerando logicamente as características de cada serviço e paciente, algumas sugestões podem ser adotadas pelo médico ou pela equipe do Centro de Referência com o objetivo de diminuir as chances de contágio:

- Deve-se considerar adiar as consultas de rotina e tentar estabelecer uma comunicação com os pacientes usando ferramentas de telemonitoramento e teleorientação. Se possível, sugerimos que se estabeleça um canal de comunicação direto por telefone e/ou e-mail para reduzir o número de visitas presenciais dos pacientes aos serviços de saúde.
- Sugerimos que os exames de imagem para monitoramento de atividade radiológica sejam adiados, e que os realizados com objetivo de farmacovigilância sejam individualizados.
- Exames laboratoriais não-urgentes podem ser postergados, e para aqueles exames que não podem ser adiados sugerimos a coleta domiciliar, se possível.
- Quando possível, podem ser adotados maiores intervalos entre doses das terapias intravenosas, a fim de diminuir a aglomeração de pacientes nos locais de infusão.
- Discutir com a unidade farmacêutica responsável pela dispensação das medicações de alto custo na sua região a possibilidade de estender o prazo das receitas, bem como estratégias para reduzir a aglomeração de pacientes (autorizar a retirada da medicação por terceiros, por exemplo).
- Para pacientes em uso de medicação imunossupressora que não possam trabalhar em regime de *home office*, que tenham intenso contato social no trabalho ou dependam do uso de transporte público, parece razoável o afastamento das atividades profissionais, especialmente nos pacientes em uso de drogas com maior potencial de imunossupressão.
- É importante que toda a equipe envolvida no cuidado desses pacientes seja capacitada para fornecer informações básicas sobre as recomendações de prevenção contra a COVID-19.



Vacina contra gripe. A vacina da gripe é feita por 3 ou 4 cepas **inativadas** do vírus da gripe, portanto não é contraindicada para pacientes em uso de imunossupressor, devendo apenas ser adiada em caso de doença infecciosa aguda ou atividade da doença desmielinizante. Embora, habitualmente, a vacina seja recomendada para todos os pacientes, no momento atual convém avaliar caso a caso a segurança e eficácia da vacinação. Pode não ser seguro expor o paciente a uso de transporte público ou a um local de vacinação aglomerado, por exemplo. Adicionalmente, pacientes que receberam recentemente medicações que induzem depleção de células B podem ter a eficácia da vacina reduzida.

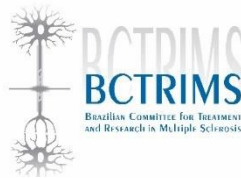
Sugestões e *Call for action!* Ressaltamos que essas recomendações serão revisadas e atualizadas à medida que mais evidências sobre a COVID-19 estiverem disponíveis. Caso tenha alguma sugestão de tema ou ponto que necessite maior esclarecimento, envie para secretariabctrims@gmail.com e tentaremos abordar no próximo comunicado. Também é importante que nesse momento de incertezas nos unamos enquanto comunidade médica com o intuito de gerar evidências que possam nos guiar nas próximas tomadas de decisão. Por esse motivo, recomendamos a todos os colegas que venham a acompanhar casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 em portadores de doenças neuroimunológicas, que acessem o site da Academia Brasileira de Neurologia (<https://www.abneuro.org.br/>) e preencham o formulário específico do REDONE para a pandemia.

Porto Alegre, 29 de março de 2020.

**Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas
(BCTRIMS) & BCTRIMS Youth League**

Presidente: *Dr. Jefferson Becker*

Participaram da elaboração deste documento: *Dr. Rafael Paternò, Dra. Milena Pitombeira, Dra. Nathane Braga, Dr. Giordani Passos, Dr. Dagoberto Callegaro, Dr. Marco Lana-Peixoto, Dr. Alfredo Damasceno, Dr. Jefferson Becker*



Referências:

Association of British Neurologists. *ABN Guidance on the Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis in Response to the Threat of a Coronavirus Epidemic* [em inglês]. Data de publicação ou última atualização: 11/03/2020. Disponível em: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf.

Conselho Federal de Medicina. *Ofício CFM nº 1756/2020 – COJUR*. Data de publicação: 19/03/2020. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/images/PDF/2020_oficio_telemedicina.pdf.

Kraemer MUG, Yang, C-H, Gutierrez B, et al. *The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China* [em inglês]. Data de publicação: 25/03/2020. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/25/science.abb4218.full.pdf>.

Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. *The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients* [em inglês]. Data de publicação: 27/02/2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25728>.

Mao L, Wang M, Chen S et al. *Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study* [em inglês]. Data de publicação: 24/02/2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1.full.pdf>.

Ministério da Saúde, Brasil. *Coronavírus – COVID-19*. Data de consulta: 28/03/2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>.

Multiple Sclerosis International Federation. *Global COVID-19 advice for people with MS* [em inglês]. Data de publicação ou última atualização: 13/03/2020. Disponível em: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>.

Multiple Sclerosis Society. *COVID-19 coronavirus and MS treatments* [em inglês]. Data de publicação ou última atualização: 26/03/2020. Disponível em: <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/treatments-and-therapies/disease-modifying-therapies/covid-19-coronavirus-and-ms>.

Public Health England. *Guidance on shielding and protecting people defined on medical grounds as extremely vulnerable from COVID-19* [em inglês]. Data de publicação ou última atualização: 24/03/2020. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19>.

Public Health England. *Guidance on social distancing for everyone in the UK* [em inglês]. Data de publicação ou última atualização: 23/03/2020. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults>.

Repovic P. *Management of Multiple Sclerosis Relapses* [em inglês]. Data de publicação: jun/2019. Disponível em: https://journals.lww.com/continuum/Abstract/2019/06000/Management_of_Multiple_Sclerosis_Relapses.7.aspx.