



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

**Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença
Crónica**

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade do Algarve, por Gonçalo Filipe Vieira Cardoso de
Carvalho e Silva para conclusão do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas

2013



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

**Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença
Crónica**

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade do Algarve, por Gonçalo Filipe Vieira Cardoso de
Carvalho e Silva para conclusão do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da Doutora Carminda Martins

2013

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Gonçalo Filipe Vieira Cardoso de Carvalho e Silva

Faro 2013

Agradecimentos

Á minha família pela compreensão por todo o apoio incondicional pela disponibilidade e pela ajuda que me deram para que este sonho se realizasse.

A todos os que me apoiaram e estiveram presentes nos bons e maus momentos desta longa caminhada, nomeadamente os meus Professores colegas e amigos não esquecendo Professora Doutora Isabel Ramalinho.

Pelo grande estímulo que me deram para a minha realização pessoal e profissional.

Á minha orientadora, Doutora Carminda pela disponibilidade e ajuda no desenvolvimento e estruturação desta monografia.

Não podia de deixar de agradecer também á Doutora Ana Silva que sempre me apoio e incentivou aquando da minha passagem pela Administração Regional de Saúde do Algarve, bem como á Doutora Susana Serraguça aquando da minha passagem pela Farmácia da Penha

A todos o meu muito obrigado.

*O medo é natural nas pessoas prudentes
E vencê-lo é próprio dos corajosos*

Alonso de Ercilla

Resumo

Nos últimos 15-20 anos assistiu-se a uma notória evolução do conhecimento sobre a Esclerose Múltipla e das possibilidades terapêuticas disponibilizadas, alterando completamente a anterior atitude de quase apenas observar a sua evolução.

Neste trabalho identificam-se os vários fenótipos e os mecanismos celulares e moleculares que conduzem ao processo de inflamação crónica da Esclerose Múltipla.

Hoje a terapêutica farmacológica da Esclerose Múltipla, encontra-se dirigida à prevenção de exacerbações pelo controlo da inflamação e reversibilidade das lesões características da doença. No entanto, ainda não existe nenhuma terapêutica com eficácia evidente para o tratamento da progressão da doença

Assim, com a ambição de definir um tratamento mais eficiente vários imunomoduladores têm sido desenvolvidos, sobre os quais recairá alguma da atenção neste estudo.

As opções terapêuticas melhoraram muito com a visão teórica actual sobre a fisiopatologia da Esclerose Múltipla, com ênfase na multiplicidade e heterogeneidade dos processos bioquímicos e celulares envolvidos.

Deste modo, a contínua busca de novos tratamentos passará pela pesquisa de novos fármacos para a fase clínica Esclerose Múltipla Progressiva Primária, que passaria por uma futura terapêutica eficaz e no aumento da eficácia na Esclerose Múltipla Remitente Recidivante e Esclerose Múltipla Progressiva Secundária.

Palavras Chaves: Esclerose Múltipla Remitente Recidivante, Esclerose Múltipla Progressiva Primária, Esclerose Múltipla Progressiva Secundária, Imunomoduladores, Inflamação Crónica;

Abstract

In the last 15-20 years have seen a remarkable evolution of knowledge about multiple sclerosis and the therapeutic possibilities available, completely altering the previous attitude of almost only observe its evolution.

This work identifies the various phenotypes and cellular and molecular mechanisms that lead to chronic inflammation process of Multiple Sclerosis.

Today, the pharmacological therapy of multiple sclerosis, is directed to the prevention of exacerbations for controlling the reversibility of inflammation and lesions characteristic of the disease.

However, there is still no effective therapy for the treatment of obvious disease progression. Thus, with the ambition to define a more efficient handling various immunomodulators have been developed, which will fall on some of the attention in this study.

Therapeutic options have greatly improved with the current theoretical view of the pathophysiology of MS, with emphasis on multiplicity and heterogeneity of cellular and biochemical processes.

Thus, the continuous search for new treatments will include the search for new drugs for clinical stage Primary Progressive Multiple Sclerosis, would pass for a future effective therapy and increased effectiveness in Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Keywords: Chronic Inflammation, Immunomodulators, Primary Progressive Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, Secondary Progressive Multiple Sclerosis



Índice:

Índice de Figuras.....	IX
Lista de acrónimos e abreviaturas.....	XI
I) INTRODUÇÃO.....	1
II) OBJECTIVOS e METODOLOGIA.....	2
III) CORPO DO TEXTO.....	3
1.) Esclerose Múltipla – Definição e Evolução Histórica do conceito.....	3
2.) Etiologia.....	6
2.1.) Factores Genéticos.....	6
2.2.) Factores Ambientais.....	7
2.2.1.) Infecções.....	7
2.2.2.) Outros Factores Ambientais.....	8
2.3.) Localização e Distribuição Geográfica.....	8
3.) Epidemiologia.....	10
3.1.) Prevalência.....	10
3.2.) Incidência.....	13
3.3.) Mortalidade.....	14
3.4.) Impacto Social e Económico.....	15
4) Patogénese da Esclerose Múltipla.....	15
4.1.) A Reacção Inflamatória Imunomediada.....	15
4.2.) Sistema Imunitário Adaptativo.....	16
4.2.1.) Imunidade Celular.....	16
4.2.2.) Imunidade Humoral.....	20
4.3.) Sistema Imunitário Inato.....	21
4.3.1.) Mediadores Moleculares no Dano dos Oligodendrócitos.....	23
a) Mecanismos Moleculares Independentes do Receptor.....	23
a.1) O Stress Oxidativo.....	23
a.2) Excitotoxicidade.....	24
a.3) Proteases e o Sistema Perferina/Grazina.....	24
b) Mecanismos Moleculares Dependentes do Receptor.....	25
4.4.) Gliose.....	25
4.5.) Dano Axonal.....	26

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

5.) Terapêutica Farmacológica da Esclerose Múltipla.....	27
5.1.) Introdução.....	27
5.2.) Terapêutica de Primeira Linha.....	28
5.2.1.) Interferão Beta	28
a) Efeitos Adversos.....	30
b) Mecanismo de Acção.....	31
5.2.2.) Acetato de Glatirâmero.....	33
a) Efeitos Adversos.....	34
b) Mecanismo de Acção.....	35
5.3.) Terapêutica de Segunda Linha.....	36
5.3.1.) Natalizumab.....	36
5.3.2.) Fingolimod.....	38
5.4.) Terapêutica de Terceira Linha.....	41
5.4.1.) Mitoxantrona.....	41
5.5.) Outras Terapêuticas Farmacológicas Imunomoduladores.....	42
5.5.1.) Imunoglobulina Humana Intravenosa.....	42
5.6.) Outras Terapêuticas Farmacológicas Imunossupressoras.....	43
5.6.1.) Ciclofosfamina.....	43
5.6.2.) Azatioprina.....	44
5.6.3.) Metotrexato.....	45
5.6.4.) Micofenolato de Mofetil.....	46
5.6.5.) Teriflunomida.....	47
5.7.) Terapêuticas Farmacológicas Imunomoduladoras Emergentes.....	47
5.7.1.) Laquinimod.....	47
5.7.2.) Ácido Fumárico.....	48
5.8.) Terapêutica Farmacológica com Metil Prednisolona Intra Venosa.....	48
5.9.) Terapêuticas Farmacológicas Imunossupressoras Emergentes.....	49
5.9.1.) Treosulfan.....	49
5.9.2.) Cladribina.....	49
5.10.) Terapêutica Farmacológica Emergente de Anticorpos Monoclonais.....	50
5.10.1.) Alemtuzumab.....	50
5.10.2.) Rituximab.....	52
5.10.3.) Daclizumab.....	53

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

5.10.4.) Ofatumumab.....	54
5.10.5.) Ocrelizumab.....	55
5.11.) Plasmaferése.....	55
5.12.) Outras Terapêuticas Farmacológicas Emergentes.....	56
6.) Características Clínicas.....	57
6.1.) Efeito da Doença na Gravidez.....	57
6.1.1.) Terapias Durante a Gravidez e Lactação.....	58
6.2.) Esclerose Múltipla na Infância.....	58
7.) Tratamento Sintomático.....	60
7.1.) Alterações Motoras.....	60
7.1.1.) Espasticidade.....	60
7.1.2.) Debilidade.....	62
7.1.3.) Tremor.....	63
7.1.4.) Fadiga.....	63
7.2.) Alterações Urinárias.....	63
7.3.) Problemas do Controlo Intestinal.....	65
7.4.) Alterações Sexuais.....	65
7.5.) Dor.....	66
7.6.) Sintomas Paroxísticos.....	66
7.7.) Alterações Psicológicas.....	67
7.8.) Transtornos do Sono.....	67
7.9.) Outros Sintomas.....	68
7.9.1.) Sintomas Visuais.....	68
7.9.2.) Vertigens.....	68
7.9.3.) Disfagia.....	68
7.9.4.) Disartria.....	69
IV) Conclusão.....	70
V) Bibliografia.....	71

Índice de Figuras

Figura 1.1: Estrutura do neurónio e diferença da bainha de mielina num nervo normal e num nervo danificado.....	4
Figura 2.2 : Complexo antigénio leucocitário humano.....	7
Figura 2.3: A figura mostra a relação nas concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D) no período de inverno nos pacientes com EM-RR e um grupo controlo.....	9
Figura 3.4: Prevalência da Esclerose Múltipla em todo o Mundo (por 100000 mil Habitantes).....	12
Figura 3.5: Individuos na América do Sul com Esclerose Múltipla no ano de 2006.....	12
Figura 3.6: Incidência da Esclerose Múltipla em todo o Mundo no ano de 2010.....	13
Figura 4.7: Patogénese da Esclerose Múltipla (EM).....	20
Figura 5.8: Mecanismo de acção do Interferão Beta (INF- β).....	32
Figura 5.9: Estrutura aleatória do Acetato de Glatirâmero.....	34
Figura 5.10: Mecanismo de acção do Natalizumab.....	37
Figura 5.11: Aumento do tempo relação ao desenvolvimento de incapacidade sustentada que o doente experimenta ao ser tratado com fingomilod (nas doses de 0,5mg e 1,25mg) <i>versus</i> placebo.....	38

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Figura 5.12: Mecanismo de acção do fingomilod.....	40
Figura 5.13: Mecanismo de acção do Metotrexato.....	46
Figura 5.14: Mecanismo de acção do Alemtuzumab.....	50
Figura 5.15: Mecanismo de acção do Rituximab o anticorpo monoclonal anti-CD20 dos linfócitos B.....	53
Figura 5.16: Daclizumab liga-se ao CD25 que bloqueia a ligação da IL2 ao IL-2R em grande parte mas não totalmente.....	54
Figura 5.17: Ligação do ofatumumab à molécula CD20 junto da membrana celular.....	55
Figura 5.18: Mecanismo de acção da 4-aminopiridina (4-AP).....	62

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

ACTH	Hormona Adrenocorticotrófica da Hipófise
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMPA	Ácido Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazol Propiónico
ATP	Adenosina Trifosfato
BHE	Barreira Hemato Encefálica
BOCs	Bandas Oligoclonais
CCL2	Ligando de Receptores de Quimiocinas CC 2
CCR7	Receptor de Ligandos de Quimiocinas CC 7
CMSP	Células Mononucleares do Sangue Periférico
Cop-1	Copolimero 1
CPA	Célula Apresentadora de Antígenos
CTLA-4	Antígeno Associado ao Linfócito T citotóxico 4
DM	Dermatomiosite
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
EBV	Vírus Epstein Barr
EDSS	Escala Extendida de Estado de Incapacidade
EM	Esclerose Múltipla
EM-RR	Esclerose Múltipla Remitente Recorrente
EM-PP	Esclerose Múltipla Progressiva Primária
EM-PS	Esclerose Múltipla Progressiva Secundária
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FAE	Éster de Ácido Fumárico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH2	Dihidrofolato
FH4	Ácido Tetrahidrofólico
Foxp3	Factor de Transcrição Fork Head box p 3
FTY720	Fingomilod
FTY720-P	Fingomilod fosforilado
GA	Acetato de Glatiramêro
GABA	Ácido Gama Aminobutírico

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclico
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
HSP	Proteínas de Choque Térmico
ICAM1	Molécula de Adesão Intracelular 1
Ig	Imunoglobulina
IgG	Imunoglobulina G
IGIV	Imunoglobulina Human Intravenosa
IgM	Imunoglobulina M
IL-1/2/4/6/10/12/17/18	Interleucina 1/2/4/6/10/12/17/18
IL2RA	Receptor α da Inter leucina 2
IL7RA	Receptor α da Inter leucina 7
IM	Intramuscular
INF- β /1b/1a	Intereferção Beta/1b/1a
INF- γ	Intereferção Gama
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
IV	Via Intra Venosa
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LFA-1	Antigénio da Função Linfocitária 1
LMP	Leucoencefalite Multifocal Progressiva
LSE	Lúpus Sistémico Eritematoso
MAG	Glicoproteína associada á Mielina
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos 1
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MIP α -1	Proteína Inflamatória de Macrófagos α 1
MIP β -1	Proteína Inflamatória de Macrófagos β 1
MG	Miastenia Gravis
MMP	Metaloproteinases de Matriz
MMP-2	Metaloproteinases de Matriz 2
MMP-9	Metaloproteinases de Matriz 9
MOBP	Proteína Básica Oligodendrócita associada á Mielina
MOG	Glicoproteína Oligodendrócita da Mielina
NAB	Anticorpos Neutralizantes
NK	Células <i>Natural Killer</i>

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

NKT	Receptor das células <i>Natural Killer</i>
NL	Nódulo Linfático
NO	Óxido Nítrico
NPCs	Células Progenitoras Neurais
OSP	Proteína Específica dos Oligodendrócitos
PC	Células de Plasma;
PDIC	Polineuropatia Desmielinizante
PGE1	Prostaglandina E1
PLP	Proteína Proteolipídica
RCT	Receptor da Célula T
RIS	Síndrome Isolado Radiológico
RM	Ressonância Magnética
PBM	Proteína Básica de Mielina.
PTI	Púrpura Trombocitopénia Idiopática
S1P	Esfingosina-1-Fosfato
S1P-R	Receptor da Esfingosina-1-Fosfato
SC	Subcutânea
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SNC	Sistema Nervoso Central
Tcm	Células T Centrais de Memória
TCR	Receptor da célula T
Tem	Células T Efectoras de Memória
TENS	Estimulação Nervosa Transcutânea
TGF- β	Factor de Transformação do Crescimento Beta
Th1	Linfócitos T auxiliares tipo 1
Th2	Linfócitos T auxiliares tipo 2
Th3	Linfócitos T auxiliares tipo 3
Th17	Linfócitos T auxiliares tipo 17
TMD	Terapia Modificadora da Doença
TNF	Factor de Necrose Tumoral
TNF- α	Factor de Necrose Tumoral Alfa
TNF- β	Factor de Necrose Tumoral Beta
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

T-Reg	Linfócitos T Regulatórios
VCAM-1	Molécula Vascular de Adesão Celular 1
VLA-4	Antigénio Muito Tardio 4

I) INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM), caracteriza-se pela sua anatomia patológica, no aparecimento de focos de lesão na substância branca, denominadas placas, nas quais se perde a proteína de mielina.

Cada vez parece mais provável a existência de susceptibilidade oriunda de um factor genético, que além de factores ambientais desconhecidos, explicam melhor as mudanças nas incidências da doença nos vários países, sendo que presentemente está a aumentar no Sul da Europa.

A EM tem duas fases do ponto de vista patogénico. Distinguem-se na doença uma fase pré-clínica, que pode ocasionalmente detectar-se lesões em Imagem de Ressonância magnética (IRM) sem que tenha ocorrido nenhuma manifestação clínica que se designa Síndrome Isolado Radiológico (RIS). Mais tarde iniciam-se surtos em curso na forma de esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR). Passados alguns anos passa-se a uma fase transicional com duração variável que dá lugar finalmente á fase Progressiva Secundária (EM-PS).

O quadro clínico da EM é devido ás conseqüências das lesões anatomopatológicas observadas no Sistema Nervoso Central (SNC), que são, a inflamação, desmielinização, degeneração axonal e gliose.

A característica clínica mais chamativa da EM é a sua grande variabilidade. Os sintomas e sinais estão determinados pela sua localização nas lesões desmielinizantes, que pode ocorrer ao longo de todo o neurónio. A expectativa de vida depois do diagnóstico da EM é de 25 a 35 anos. Actualmente encontram-se numa face de investigação muito avançada uma ampla variedade de imunossuppressores e imunomoduladores para o tratamento da EM, denominadamente, a Teriflunomida, anticorpos monoclonais como o Alemtuzumab, Daclizumab, Rituximab, entre outros. Há uma série de fármacos que se utilizam de forma experimental, mas que necessitam de investigação mais aprofundada, nomeadamente fármacos como a Ciclosporina, e o Micofenolato de Mofetil. Enquanto se investiga sobre a possibilidade de um tratamento curativo efectivo para a EM, o médico, em contacto directo com o doente, deve tratar de aliviar os sintomas da doença. É essencial avaliar detalhadamente os sintomas, a sua gravidade e o impacto que tem sobre a actividade diária do doente.

II) OBJECTIVOS e METODOLOGIA

A Esclerose Múltipla (EM) é uma patologia de conhecimento relativamente recente, englobada no âmbito das patologias do foro neurológico e classificada como uma doença crónica.

Considerou-se que um estudo aprofundado desta patologia, bem como das terapêuticas disponíveis ou em fase de desenvolvimento, constituía um aprofundar de conhecimentos sobre uma doença actual e que afecta um elevado número de indivíduos.

Nos últimos 15-20 anos assistiu-se a uma notória evolução do conhecimento da doença e das possibilidades terapêuticas disponibilizadas, alterando completamente a anterior atitude de quase apenas observar a evolução.

A realização deste trabalho baseou-se numa pesquisa bibliográfica exaustiva, com particular enfoque nas manifestações da Esclerose Múltipla, tratamento e qualidade de vida dos doentes.

Entre Setembro de 2012 e Setembro de 2013, foi recolhida informação bibliográfica, recorrendo a livros, artigos e bases de dados online, procurando sempre as fontes com informação mais actual e fidedigna disponível.

III) CORPO DO TEXTO

1.) Esclerose Múltipla – Definição e Evolução Histórica do conceito

O primeiro relato de um caso de Esclerose Múltipla (EM) escrito na primeira pessoa parece ter sido o de uma madre holandesa que viveu no século XIV, do seu nome Lidwina de Schiedam (1380-1433). Com a idade de dezasseis anos, após uma queda sofrida quando patinava e que lhe causou a fractura de uma costela á direita, iniciou umas queixas recorrentes que eram muito sugestivas de EM, algias violentas na face, défice motor nos membros inferiores e alterações visuais. Aos dezanove anos encontrava-se já paraparética e com dificuldade visual permanente. A situação teve reincidência e agravou-se sempre, até ao falecimento com a idade de 53 anos.

A primeira descrição médica da doença veio apenas a acontecer nos anos trinta do século XIX, através dos textos notavelmente ilustrados de dois anatomo-patologistas, o britânico Robert Hooper (1773-1835) e o escocês de Glasgow Robert Carswell (1791-1873). Em 1835 e 1842, o francês Jean Cruveilhier, publicou em Paris dois volumes com descrições e desenhos das alterações histopatológicas causadas pela EM, a que então chamava “degenerescência cinzenta”.

O termo “Esclerose Múltipla” foi introduzido na Alemanha (“*Multiple Sklerose des Nervensystems*”)

O britânico James Dawson resumizou em 1916 os conhecimentos adquiridos até então sobre a EM e deu o maior contributo em língua inglesa para a divulgação da sua histopatologia. Descreveu as lesões desmielinizantes ovóides ou alongadas em disposição perpendicular aos ventrículos laterais, que são hoje conhecidos por “dedos de Dawson”. A prevalência da doença foi aumentando, principalmente graças ao treino dos neurologistas no seu diagnóstico ^[1].

Em 1942, uma equipa da universidade americana da Colômbia, liderada por Elvin Kabat, verificou por métodos electroforéticos que no líquido cefalorraquidiano

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

(LCR) dos doentes com EM havia uma característica elevação das imunoglobulinas do tipo monoclonal. Como também nessa altura se descobriram os linfócitos B e a sua produção de anticorpos, surgiu a ideia de que a doença poderia ter patogenia imunológica e o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) passou a apoiar o diagnóstico clínico.

A constituição da mielina desvendou-se em 1943 e foi então isolada a sua proteína básica, logo considerada o alvo do ataque imunológico na EM ^[1].

Nas décadas de 60 e 70 do século passado surgiram finalmente indícios de que certas agressões virais poderiam dar origem a anticorpos que, nos doentes com EM, se voltavam contra constituintes proteicos da mielina, ao invés de combaterem agentes infecciosos externos. As semelhanças da doença com Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) davam força á teoria da autoagregação imunológica á proteína básica de mielina. A doença poderia ser o resultado de um erro linfocitário. A célula equivocar-se-ia no ataque a um antígeno externo e dirigia-se contra a proteína de mielina e, ou a sua célula produtora, o oligodendrócito. **(Figura 1.1)**

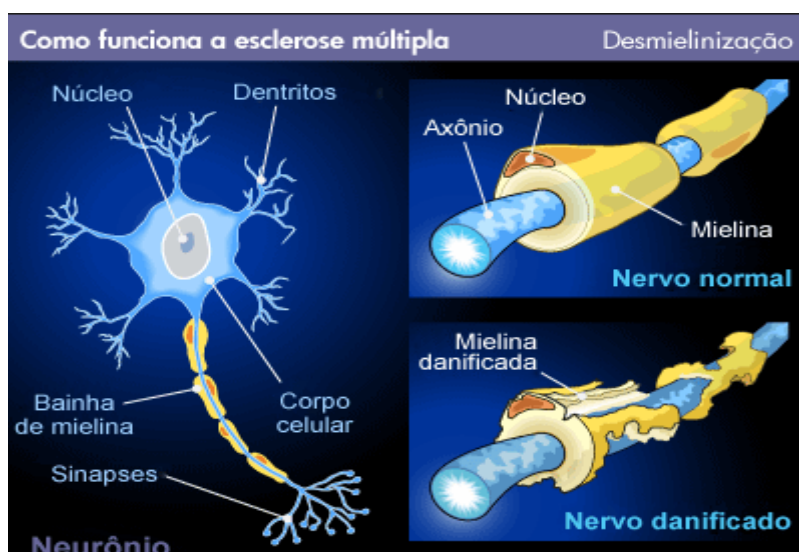


Figura 1.1: Estrutura do neurónio e diferença da bainha de mielina num nervo normal e num nervo danificado. ^[2]

Nas décadas de 80 e 90 começou também a compreender-se a genética da EM, graças a estudos efectuados em irmãos gémeos.

O primeiro ensaio clínico digno de crédito na terapêutica dos surtos agudos da EM realizou-se em 1970, e utilizou já os critérios de Schumacher. Avaliou a eficácia de um preparado sintético da hormona adrenocorticotrófica da hipófise (ACTH) na

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

estimulação da produção de corticosteróides pela glândula suprarrenal para obter um efeito anti-inflamatório e imunossupressor.

A história natural da EM foi significativamente alterada quando se iniciou o tratamento das suas recidivas clínicas com altas doses de corticosteróides em perfusão endovenosa.

Mais ainda se modificou quando se associaram terapêuticas imunoinfluentes. Foi nos últimos anos do século passado que surgiu essa nova esperança para os doentes.

Realizaram-se então grandes ensaios clínicos que confirmaram o valor das terapêuticas imunomoduladoras na redução da actividade inflamatória e na prevenção de surtos clínicos, alterando o perfil evolutivo da doença e atenuando significativamente a deficiência cumulativa que ela causava.

Na década de noventa do século XX começaram a ser utilizadas terapêuticas como os interferões β 1-b e o copolímero 1 (Acetato de Glatirâmero), bem como a plasmaférese. ^{[3] [4] [5] [6]}.

2.) Etiologia

A heterogeneidade de distribuição da Esclerose Múltipla (EM), poderá constituir uma chave relevante para o estudo etiológico da EM ^[7]. Embora pouco se saiba da etiologia da doença, de acordo com os conhecimentos actuais, factores genéticos e ambientais estarão envolvidos na sua etiopatogenia ^{[8][9]}.

2.1.) Factores Genéticos

A evidência para o papel de factores genéticos na Esclerose Múltipla (EM) deriva fundamentalmente de estudos populacionais e de agregação familiar, tendo sido descritas formas familiares de EM sugerindo, uma transmissão autossómica dominante ^[10].

Estudos em diferentes países, ^{[11][12]} mostraram claramente que parentes em primeiro grau de doentes com EM apresentam um risco aumentado de desenvolver a doença. Gémeos homozigóticos apresentam uma taxa de concordância entre 25-30% enquanto a taxa de concordância para gémeos dizigóticos seria apenas de 2-5% ^[13].

Todavia se a EM fosse determinada por factores genéticos a taxa de concordância de gémeos homozigóticos deveria ser de 100%, o que sugere a contribuição adicional de factores ambientais. Similarmente, estudos populacionais com adoptados e meios-irmãos ^[14] sugerem, uma partilha biológica do ácido desoxirribonucleico (DNA) como responsável pela incidência aumentada de EM entre os familiares e doentes. Adicionalmente parece emergir a ideia de um efeito da ascendência materna ^[14], para além da preponderância do sexo feminino nos doentes com EM, entre 1,5 e 2,5 na maioria das populações eventualmente crescente. ^[15].

Apesar da intensa procura nas últimas décadas, de genes relacionáveis com a EM, a única associação consistente levantada até bem recentemente, refere-se a alelos da região da classe II do antigénio leucocitário humano (HLA), particularmente os alelos HLA-DR2 ^[16], HLA-DRB1 e HLA-DQB1 ^[17]. A associação com alelos da classe I, inicialmente proposta ^[18], será menos consistente. Num estudo de associação

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

genómico muito recentemente publicado ^[19], foi demonstrado que o *locus* HLA-DR está inequivocamente associado à EM, tendo sido também encontrada uma associação com os genes do receptor α da interleucina 2 (IL2RA) e da interleucina 7 (IL7RA). (**Figura 2.2)**

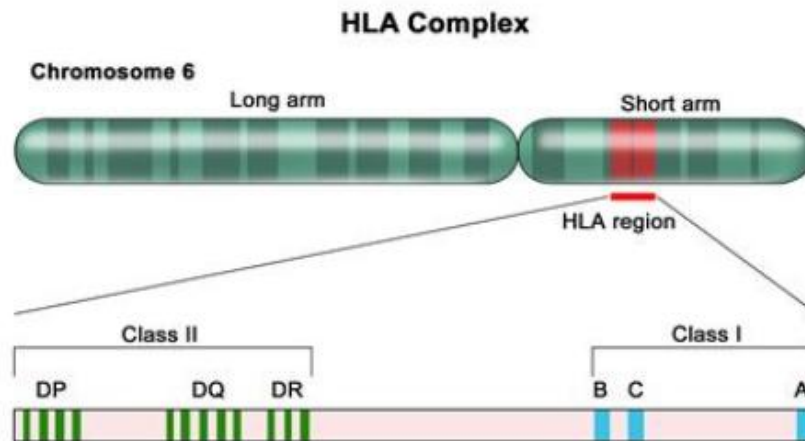


Figura 2.2: Complexo antígeno leucocitário humano. Cromossoma humano 6, com amplificação do HLA. As localizações dos *locus* HLA específicos da classe I (a lelos A, B e C) e específicos da classe II (DP, DQ e DR) ^[20]

2.2.) Factores Ambientais

2.2.1.) Infecções

A associação do vírus Epstein Barr (EBV) e a Esclerose Múltipla (EM), são bastante fortes. Uma metanálise ^[21] evidenciou que praticamente a totalidade dos doentes com EM (mais de 99%) são infectados com EBV, em comparação com cerca de 90% da população controle, sendo estes dados reproduzidos noutros estudos ^[22]. Numa revisão sistematizada e metanálise de 14 estudos de coorte e caso controle ^[23], é confirmado um risco aumentado para EM após afecção por mononucleose infecciosa. Adicionalmente, pessoas com títulos de anticorpos anti-EBV elevados apresentam

maior risco de desenvolver EM do que as pessoas com títulos de anticorpos baixos ^[24] e, parece existir uma associação entre actividade da doença e a reactivação do vírus Epstein-Barr ^[25]. Para além do seu possível papel na etiologia da EM, infecções virais e bacterianas também têm sido implicadas como precipitantes de surtos na EM ^[26]. A associação doutros vírus neurotrópicos com a EM, tais como o Herpes tipo I e tipo VI, igualmente reportadas, poderá sugerir que múltiplos agentes possam desempenhar um papel na patogénese da EM e no curso clínico da doença, provavelmente através de mecanismos de mediação imune. ^[27]

2.2.2.) Outros Factores Ambientais

Vários outros factores ambientais foram considerados em termos de associação com o risco de Esclerose Múltipla (EM), nomeadamente o tabaco, os contraceptivos orais, o consumo de álcool e drogas recreativas e a dieta ^[28]. Destes apenas para o fumar antes do início da doença foi determinado um risco moderado para o desenvolvimento subsequente de EM. A exposição a solventes orgânicos também tem sido apontada como factor causal da EM.

2.3.) Localização e Distribuição Geográfica

A distribuição geográfica da Esclerose Múltipla (EM), especialmente no que se refere à latitude levanta questões, como os aspectos climáticos, como factores causais da EM. Um estudo de caso-controle recente ^[29], confirmou que a exposição ao sol estava consistentemente associada a um menor risco de EM. Estes achados poderão ser explicados por mecanismos biológicos tendo em conta que a luz ultra-violeta promove a produção de vitamina D na pele e terá efeitos imunossuppressores ^[9], estando descrito o seu efeito benéfico na Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) e demonstrado que pessoas com ingestão de níveis elevados de vitamina D têm um risco menor de EM ^[9]. **(Figura 2.3)**

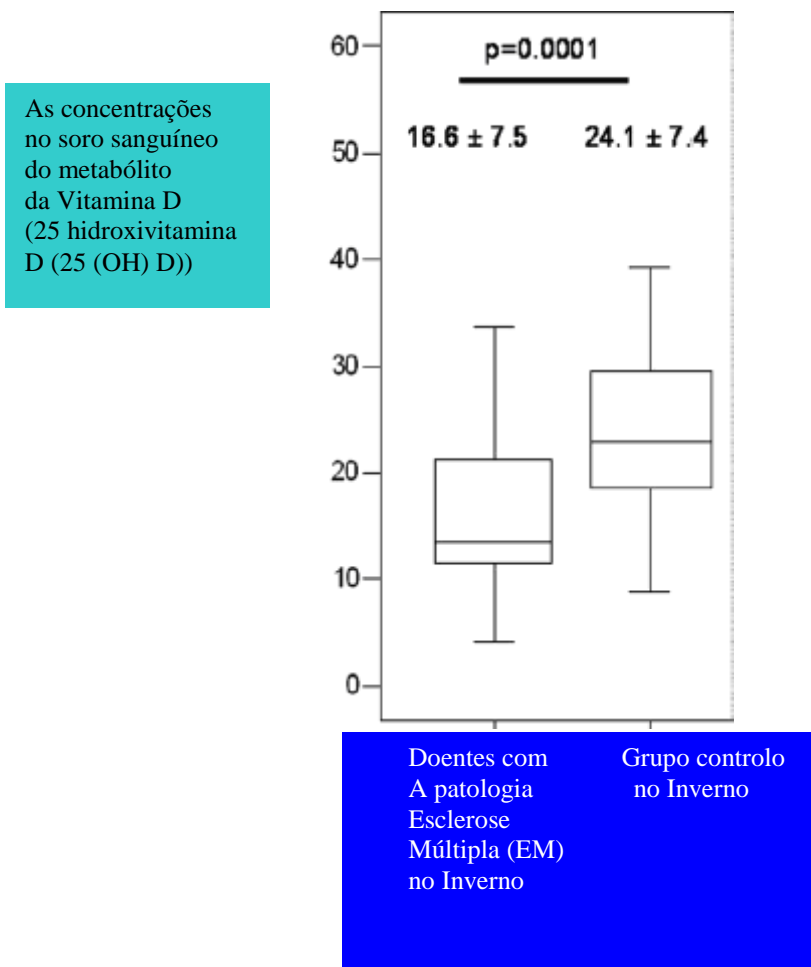


Figura 2.3: A figura mostra a relação nas concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D) no período de inverno nos doentes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) e um grupo controlo. As concentrações de 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D) durante o inverno em doentes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) são encontradas diminuídas durante o inverno comparativamente á concentração de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) no grupo controlo. ^[9]

Um estudo prospectivo recente nos Estados Unidos da América (EUA) ^[30] evidenciou uma relação entre os hispânicos e os negros. Existe ainda a sugestão ^[9] de que suplementos de vitamina D poderão reduzir a ocorrência de surtos na EM.

3.) Epidemiologia

3.1.) Prevalência

A prevalência da patologia EM na população mundial é de aproximadamente 2,5 milhões de habitantes (2,5000000).^[31]

Os estudos de prevalência permitiram apreciar uma distribuição irregular da Esclerose Múltipla (EM) no mundo: a maior frequência acontece entre os 40 e os 60° de latitude a norte, acontecendo um fenómeno muito idêntico no hemisfério Sul. Hoje em dia definem-se zonas de risco alto (mais do que 100 casos por 100000 habitantes), médio (entre os 50 e os 100), e baixo (menos do que 50).^{[32][33]}

Apesar destas variações de prevalência, discute-se a sua realidade e duvida-se que se mantêm o gradiente ao equador detectado na Europa, Estados Unidos, Japão, Austrália e Nova Zelândia quando se padroniza pela idade e sexo com populações de referência,^[34] que estaria suportado por os estudos espanhóis, que não demonstram diferenças entre a Espanha Continental e Ilhas Canárias, embora entre ambas as zonas geográficas há uma distância equivalente de 14° de latitude, o que indicaria que são os factores genéticos os que mais influenciam na prevalência da doença.^{[35][36]}

Na Europa, foram realizados numerosos estudos epidemiológicos, sendo encontrado prevalências elevadas de 100 e 200, no Reino Unido e nos Países Escandinavos^[37]. Nos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá ocorre o mesmo. Em África^[38], Ásia e América do Sul, a doença é infrequente, e os estudos que se dispõem são escassos.

Nos anos entre os 1970 e os 1980, a frequência da EM só era parcialmente conhecida nos países do sul da Europa. A partir dessa época fizeram-se vários estudos de prevalência nestes países, e foram encontradas frequências de risco médio á volta de 50 casos por 100000 habitantes, em alguns casos altos como em Ferrara na Itália Continental (prevalência de 68), mas especialmente na Sardenha onde a prevalência em 1985 era de 69 casos^[39], e onde parece existir um aumento real da prevalência que em 1997 era de 145 casos por cada 100000 habitantes^[40].

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Na ilha Sicília a prevalência é de 72,4 e 113,2 por 100000 nas cidades de Monrreale e Enna respectivamente ^[41] paradoxalmente na ilha de Malta localizada a curta distância da Sicília, é apenas de 17 casos por 100000 habitantes ^[42]. A prevalência da EM, em Portugal, é ainda desconhecida. O único estudo de base populacional ^[43] em Portugal data entre 1994 e 1999 no distrito de Santarém, tendo sido encontrada uma prevalência de 46,3 casos por 100000 habitantes, similar à descrita por exemplo em Espanha.

Na península Espanhola fizeram-se estudos de prevalência distinguindo-se dois períodos, um entre 1968 e 1991, com taxas de prevalência que oscilam entre os 5 e os 23 casos por 100000 habitantes e entre 1994 e 1999 com taxas de prevalência entre os 32 e os 65 casos por cada 100000 habitantes. Estudos posteriores em 2000 mostraram valores mais elevados á volta de 70 a 80 casos por 100000 habitantes. ^[36] ^[44]

Os escassos dados epidemiológicos prévios sobre os países das Caraíbas e América Central, Cuba e México mostram prevalências nestas zonas de 5 e 10 e 1,2 e 12 respectivamente. ^[45]

Há pouco tempo publicaram-se revisões dos dados procedentes dos países da América que falam língua Portuguesa e Espanhola referindo valores cada vez mais elevados que no ano de 2004, chegam a 30 para o estado de Nova León, no Norte do México e entre os 50 e os 100 para algumas localidades de Cuba. ^[46]

Na América Central (Guatemala, El salvador, Honduras, Nicarágua, Costa Rica e Panamá), as prevalências referidas são muito baixas (prevalências entre 1 e os 7,1 casos por cada 100000 habitantes). **(Figura 3.4)**

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

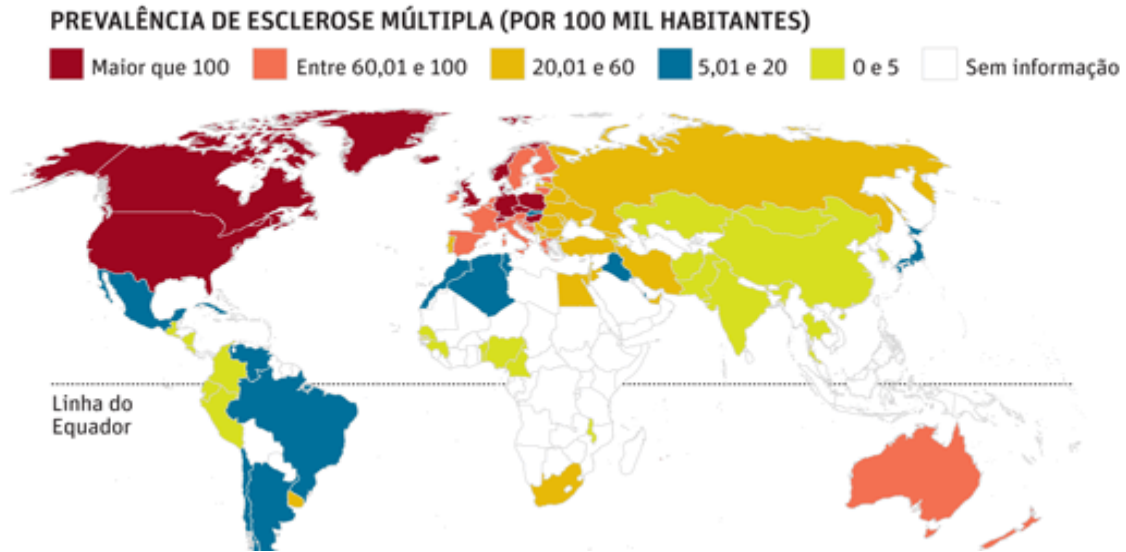


Figura 3.4: Prevalência da Esclerose Múltipla em todo o Mundo (por 100000 mil Habitantes) ^[47]

Estudos realizados no Brasil, Uruguai, e Argentina chegaram a prevalências que variam entre 4 e 22 com um gradiente de diminuição em relação com a distância ao equador. (**Figura 3.5**) ^[48]



Figura 3.5: Número de indivíduos na América do Sul com Esclerose Múltipla (EM) em 2006 ^[49]

3.2.) INCIDÊNCIA

A incidência da Esclerose Múltipla (EM) está aumentando. Não só se conhecem melhor os casos mas também existe um verdadeiro aumento da frequência da doença em zonas como a Noruega, Suécia, Finlândia ^[50], Dinamarca, Sardenha ^[51], Sicília ^[52], Itália, Croácia e Eslovênia, Espanha, França, Austrália, México, os países das Caraíbas e Sul da América, nas outras regiões parece permanecer estável ou diminuir.

O aumento da incidência ocorre nas mulheres, especialmente aquelas com o início tardio (mais de 40 anos), e sucede desde 1975. Estes dados correspondem com o aumento da idade da primeira gestação das mulheres na Europa. ^[53]

As razões do aumento da incidência da EM não se conhecem. Foram propostas duas teorias para explicar este aumento, nomeadamente, o deficit de vitamina D devido á redução da radiação solar ou, as melhorias das condições sanitárias (“Teoria da Higiene”) ^[54].

Ambas são teorias gerais que implicariam mudanças na resposta imune, por si só ou em combinação com o aumento das doenças autoimunes incluindo a EM, nos países desenvolvidos. **(Figura 3.6)**



Figura 3.6: Incidência da Esclerose Múltipla em todo o Mundo em 2010 ^[55]

3.3.) Mortalidade

Em Espanha a taxa de mortalidade é de 0,35 falecimentos por cada 100000 habitantes por ano, o que situa a Espanha como um país de risco médio e apoia os dados previamente registados nos estudos de prevalência. ^[56]

3.4) Impacto Social e Económico

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica que surge em indivíduos jovens que pode evoluir no sentido de uma incapacidade precoce com perda das funções físicas, psicosociais e económicas, de modo que, embora não reduza a esperança de vida de forma dramática, a qualidade de vida dos doentes com EM pode vir a ser significativamente afectada ^[57].

É de notar que mais de dois terços dos doentes diagnosticados com EM abandonaram o seu emprego e não desempenham nenhum trabalho desde aproximadamente os 15 anos de evolução da doença ^[58].

Os custos da EM que a sociedade acarreta são importantes. Os custos totais da EM oscilam em volta dos 50000 euros por doente ^[59].

Os custos directos (hospitalizações, consultas neurológicas, testes de diagnóstico, reabilitação, assistência e dispositivos) constituem cerca de 67% do custo total e devem-se, principalmente, aos fármacos e ao pessoal contratado para assistência. Os custos indirectos (perda de produção por baixas no trabalho) são á volta de 33% dos custos totais ^[59].

4.) Patogénese da Esclerose Múltipla

Até há pouco tempo pensava-se que a disfunção nervosa na Esclerose Múltipla (EM) era somente devida a acumulação de lesões (placas), na substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), no entanto as evidências provenientes de estudos de anatomopatologia e de ressonância magnética (RM), indicam que as lesões podem-se situar também na substância cinzenta, e que a substância branca e cinzenta fora das lesões (de aspecto normal no RM) estão também afectadas pela doença.

Cada vez há mais dados que sugerem que os mecanismos patogénicos na EM são diferentes nas fases iniciais e tardias da doença. A EM associa-se com o recrutamento de populações celulares da imunidade sistémica, e com, lesões inflamatórias. Existem fenómenos de degeneração axonal desde o princípio da doença. A esclerose múltipla (EM) de fase tardia é caracterizada por uma resposta imunológica predominantemente compartimentada, consistindo em agregados celulares semelhantes a folículos de células B nas meninges, com desmielinização cortical e nódulos de micróglia activadas distribuídos de forma difusa pela substância branca, sendo também predominantes os processos degenerativos mediados pelo *stress* oxidativo, e a, excitotoxicidade^[60].

Recentemente foi proposto que os processos neurodegenerativos poderiam ser a causa primária num subgrupo de doentes com EM. Nesta hipótese, a apoptose massiva de oligodendrócitos locais, está rodeada por micróglia activada, numa fase mais tardia a desmielinização liberta antigénios neuronais, que induzem respostas autoimunitárias e o recrutamento de células inflamatórias^[61].

4.1.) A Reacção Inflamatória Imunomediada

A hipótese patogénica geral mais aceite é que a Esclerose Múltipla (EM) é original da conjugação de uma determinada predisposição genética e um factor ambiental desconhecido que, ao aparecer no mesmo sujeito origina um espectro largo de alterações na resposta imunitária, que por sua vez seriam as causas de inflamação

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

presentes nas lesões da EM. A inflamação é o mecanismo mais imediato mas não o único da desmielinização característica da doença e da perda axonal ^[62].

O papel central dos fenómenos de mediação autoimunitária na EM está suportado por dados imunológicos procedente do estudo das lesões agudas da EM, nas quais se detectam células T auxiliares (CD4+) e uma expressão anormal dos antígenos complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II (macrófagos e astrócitos). Além disso, existe uma activação das células B, demonstrada pela presença de imunoglobulinas sintetizadas no sistema nervoso central (SNC), que dão lugar às devidas características das bandas oligoclonais (BOCs) e no líquido cefalorraquidiano (LCR) ^{[63] [64]}.

Este modelo patogénico autoimunitário, é reproduzível em modelo animal, denominado Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), induzida pela imunização dos antígenos proteicos da proteína básica de mielina (PBM), glicoproteína oligodendrócita da mielina (MOG), ou pela proteína proteolipídica (PLP). Esta imunização, desencadeia uma resposta autoimunitária de linfócitos T contra a mielina, podendo comprovar-se um infiltrado perivascular de células T e macrófagos, seguido de uma desmielinização focal e de um infiltrado de células T, muito semelhantes aos que se observam na EM.

4.2.) Sistema Imunitário Adaptativo

4.2.1.) Imunidade Celular

A predisposição hereditária, combinada com o factor ambiental desconhecido, activaria células imunitárias na infância, células T autoreactivas que se mantêm em estado latente entre os 10 e os 20 anos, ao fim dos quais são reactivados por um factor também desconhecido, podendo ser sistemático ou local (infecção viral, puerpério, etc), que exerce uma acção mediante um mecanismo de mimetismo molecular (epitopos compartidos com mielina e os possíveis agentes infecciosos), ou por uma estimulação através de superantígenos virais ou bacterianos.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

As células T uma vez activas, passam selectivamente pela barreira hematoencefálica (BHE), e ao serem expostas ao seu autoantigénio, por células apresentadoras de antigénio, reconhecem-no e iniciam uma reacção inflamatória mediada por células Th1. Inicialmente as células T reconhecem um epitopo de um antigénio, mas com o passar do tempo estas células identificam outros epitopos do mesmo antigénio e, por tanto, activam-se com eles inclusivamente com outros antígenos, fenómeno conhecido por “amplificação epitópica”.

O mecanismo pelo qual os linfócitos T sistémicos penetram no Sistema Nervoso Central (SNC) não se conhece por completo. No entanto sabe-se que se trata de um processo que ocorre em várias fases. Numa primeira fase as citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1 (IL-1), factor de necrose tumoral α/β (TNF- α/β) e interferão gama (INF- γ), induzem um aumento na expressão das moléculas de adesão endotelial, E-selectina, molécula de adesão intracelular (ICAM-1) e molécula de adesão vascular (VCAM-1).

As selectinas endoteliais, que estabelece laços fracos com leucócitos ligandos, diminuem a velocidade com que circulam os leucócitos, fazendo-os deslizar sobre a parede vascular na direcção da corrente sanguínea. Este deslizamento permite a activação e mudança conformacional das integrinas leucocitárias, antigénio associado a função linfocitária (LFA-1) e antigénio muito tardio (VLA-4), facilitando a sua união aos respectivos ligandos (ICAM-1 e VCAM-1) mediante ligações estáveis. Então as células deformam-se e atravessam o endotélio. O extravazamento ocorre através do endotélio, por meio das uniões celulares e requer a interacção de ICAM-1/LFA-1, assim como de outras moléculas de adesão e da produção de proteases que degradam a matriz extracelular (metaloproteinases da matriz MMP: MMP-2 e MMP-9), por parte dos linfócitos, monócitos, macrófagos, células endoteliais, micróglia, astrócitos e oligodendrócitos ^[65].

Uma vez no SNC, os linfócitos T activados encontram uma célula apresentadora de antigénio (CPA), macrófago ou micróglia, que expressa na sua superfície o antigénio causal da EM no contexto de uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe II e das moléculas coestimuladoras. Desconhecem-se o antigénio ou os antígenos capazes de desencadear a resposta autoimunitária. De referir que, o antigénio ou os antígenos que iniciam a doença podem não ser os mesmos que a perpetuam (amplificação epitópica). As proteínas mielínicas do SNC implicadas na autoreactividade das células T, são a proteína básica de mielina

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

(PBM), a glicoproteína oligodendrócita da mielina (MOG 92-106), a glicoproteína associada á mielina (MAG), a proteína específica de oligodendrócitos (OSP), a proteína básica oligodendrócitaria associada á mielina (MOBP), a α B-cristalina, a transaldolase, a fosfodiesterase, e outras proteínas não mielínicas como as proteínas de choque térmico (HSP) [66] [67].

As moléculas coestimuladoras são moléculas de membrana cuja expressão está aumentada pela libertação de interleucina-4 (IL-4) e interferão gama (INF- γ) e diminuída pela libertação de interleucina 10 (IL-10). A interferência sobre estes sistemas coestimuladores induz anergia, dando ideia do seu relevante papel na regulação da resposta imunitária celular. Os sistemas coestimuladores melhor caracterizados na activação celular T na EM implicam moléculas CD28 e antígeno associado ao linfócito T citotóxico (CTLA4) na superfície dos linfócitos T e aos seus ligandos CD80 (b7-1) e CD86 (b7-2) na superfície das células apresentadoras de antígeno (CPA), assim como o sistema CD40-CD40L. Nas lesões agudas encontram-se aumentadas as expressões de CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) e CD40L [68].

Uma vez constituído o complexo trimolecular (receptor da célula T ou RCT, o antígeno e a molécula antígeno leucocitário humano (HLA) da classe II das CPA), as células T CD4 auxiliares tipo 1 (Th1) produzem citocinas pró-inflamatórias (interferão- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12) e quimiocinas que favorecem a proliferação clonal de células T, induzem o recrutamento de outras células imunitárias, como monócitos, células T citotóxicas (CD8+), células B e mastócitos e activam os macrófagos, astrócitos e micróglia, o que começa a inflamação. Os linfócitos Th17 secretam a citocina interleucina 17 (IL-17) e juntamente com os Th1, são capazes de mobilizar macrófagos e micróglia que contribuem ao ataque imunitário.

Os linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) libertam citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10, e factor de transformação do crescimento beta (TGF- β) que tendem a regular para baixo o estado pro-inflamatório do sistema imunitário e além disso induzem a proliferação de células B e a consequente síntese de anticorpos por parte destas.

Outro tipo de células, as T reguladoras e que também são activadas por CPA, libertam citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10 e TGF- β , capazes de inibir a cascata inflamatória iniciada pelas células Th1 e Th17. Há vários tipos de células reguladoras entre as quais se incluem as células TregCD4+CD25+Foxp3+ (que

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

sintetizam IL-10 e TGF- β), as Th3 (que sintetizam TGF- β e não expressam o factor de transcrição Foxp3), as Tr1 (que sintetizam IL-10 e não expressam Foxp3), e as CD8 Treg.

Durante a fase estável atinge-se um equilíbrio entre a actividade das células T pro-inflamatórias e anti-inflamatórias, de forma que se mantenha a vigilância imunológica sem uma actividade inflamatória continua. Mas durante a resposta imunitária, este equilíbrio movimenta-se a favor das células T pro-inflamatórias [69]. O TGF- β é fundamental para o desenvolvimento das células Treg. Na presença de interleucina-6 (IL-6), inibe-se a diferenciação das células Treg em resposta a TGF- β e substitui-se a diferenciação a células Th17 [70].

O equilíbrio entre as citocinas e a sua concentração determina, em grande medida o sentido da reacção imunitária de todo o processo, igualmente, os linfócitos T citotóxicos (CD8+) e as células T que expressam o receptor “*Natural Killer*” (células NKT) produzem a diminuição da proliferação dos linfócitos T auxiliares (CD4+) (resposta antiertotipica), assim como a inibição da sua activação (resposta antiidiotipica), contribuindo desta forma para a contra regulação da inflamação [71][72].

A acção combinada de quatro citocinas pro-inflamatórias (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-6) determina a activação da maioria dos linfócitos T periféricos, ao promover uma elevação sustentada do cálcio intracelular, por meio de vias de sinalização independentes.

Este mecanismo de activação independente do reconhecimento dos antigénios mielínicos pelo receptor da célula T (TCR), acredita-se que pode contribuir para o recrutamento de linfócitos T periféricos até ao sistema nervoso central (SNC) inflamado [73].

A desmielinização e o dano do tecido mediado por células T e macrófagos estão presentes, em maior ou menor medida, ao longo de todas as fases da doença em todos os doentes, independentemente se a doença é remitente, ou tenha avançado até á fase progressiva. **(Figura 4.7)**

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

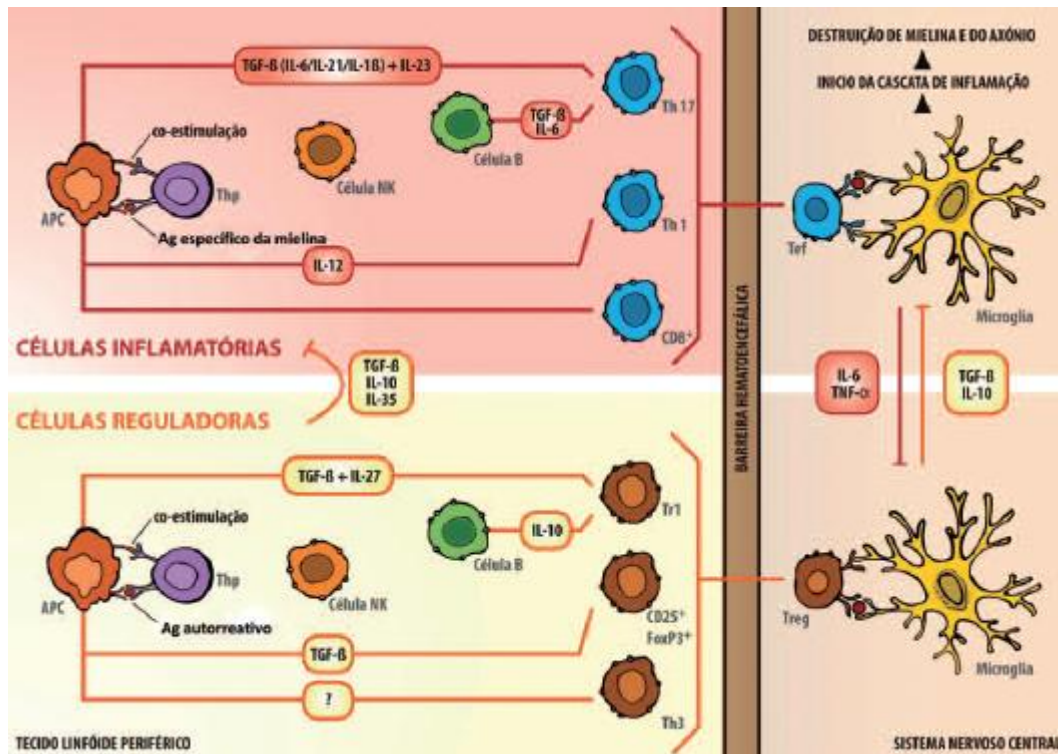


Figura 4.7: Patogênese da Esclerose Múltipla (EM). Sistema imune adaptativo (rosa) – representado maioritariamente pelas ações dos linfócitos T; Sistema imune inato (amarelo) – representado pelos monócitos, células periféricas dendríticas, astrócitos e células da microglia;

Na Esclerose Múltipla (EM) os linfócitos T autorreativos, ativados pela apresentação de autoantígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APC), atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e iniciam a cascata de inflamação conduzindo à destruição da mielina e dos axónios. A actividade dos linfócitos T autorreativos na periferia e no sistema nervoso central (SNC) é regulado pelas células T reguladoras (Treg). As actividades destes dois tipos de células T são reguladas por sua vez, pelas células B e *Natural Killer* (NK).^[74]

4.2.2.) Imunidade Humoral

Existem muitas evidências na Esclerose Múltipla (EM) que sugerem que a imunidade humoral pode contribuir para o desenvolvimento de lesões na EM^{[75][76]}. As células B e os anticorpos podem contribuir para a patogenia da EM de várias formas.

Inicialmente a EM caracteriza-se e diagnostica-se, pela existência de síntese intratectal de imunoglobulinas, detectando-se bandas oligoclonais (BOCs) de imunoglobulina G (IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR), não detectável no soro, em mais de 95% dos doentes^[77] e de imunoglobulina M (IgM) até aos 42,6%^[78]. Além disso evidenciam-se grandes quantidades de transcritos de IgG nas placas cerebrais dos doentes com EM, e que estão ausentes no tecido cerebral normal.

Em segundo as células B são mais abundantes nas lesões activas em que ocorre desmielinização, detectando-se expansão clonal de células B no LCR e nas placas de doentes com EM ^[79].

Em terceiro há evidências directas da indução de mecanismos efectores mediadas por anticorpos nas lesões de EM ^[80], com depósitos de imunoglobulina G (IgG) nos bordos das lesões de desmielinização activa que se co-localizam com os fragmentos e complexos do complemento activado.

4.3.) Sistema Imunitário Inato

Aos mecanismos da resposta celular e humoral que intervêm no processo patogénico une-se a resposta do sistema imunitário inato, com uma importante resposta efectora de carácter molecular, dependente ou independente do receptor, que acabará por danificar os oligodendrócitos.

As células dendríticas, um componente do sistema imunitário inato, secretam interleucina 12 (IL-12), que é um potente activador das células Th1. A secreção desta citocina encontra-se aumentada no sangue periférico dos doentes com formas progressivas ^[81]. As células dendríticas nos doentes com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR), e Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EM-PS), também apresentam uma secreção aumentada de interleucina 18 (IL-18), estando os seus níveis associados com a duração da doença e com as formas progressivas ^[82]. Existem evidências de que as células dendríticas são recrutadas durante a transição á fase progressiva da doença. Quando as células dendríticas se activam pelo processo autoimunitário crónico, maduram, migram para tecidos linfóides secundários e começam a secretar citocinas como IL-12 e IL-18 que, por sua vez, mobilizam células pro-inflamatórias, e induzem a activação da micróglia no SNC ^[69].

A micróglia tem a capacidade de exercer um papel central na iniciação da resposta inflamatória aguda no SNC, na eliminação do tecido danificado, uma propriedade potencialmente associada tanto na recuperação da função, como na recorrência de surtos, e também intervêm no dano do tecido aparentemente irreversível associado com a fase progressiva da doença ^[83].

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Os macrófagos e a micróglia activados, são os efectores chave do dano tecidular em condições inflamatórias do sistema nervoso central (SNC). Nas lesões activas de EM, existe um aumento na expressão de osteopontina, uma molécula produzida por macrófagos, micróglia activada, astrócitos que promovem a inflamação pela indução da secreção de citocinas inflamatórias, recrutamento de monócitos e inibição da apoptose de células T nas lesões ^[84].

Os macrófagos e micróglia podem ser activados pelos linfócitos T, mas esta activação não é imprescindível para mediar a desmielinização e dano do tecido no SNC, já que os seus receptores *Toll Like Receptor* (TLR), podem activar-se, por lipopolissacáridos bacterianos, por vários ligandos endógenos, como a fibrina, que chega ao SNC se existe um dano leve na barreira hemato encefálica (BHE), e os lipídios oxidados provenientes da fragmentação da mielina ^[85].

Os macrófagos produzem um grande número de moléculas que induzem dano do tecido, entre as que se incluem proteases, lipases, citocinas citotóxicas, espécies reactivas de oxigénio e hidrogénio e de radicais de óxido nítrico (NO), que parecem exercer um papel preponderante no dano místico, pois não só alteram directamente proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, como alteram a função mitocondrial, provocando deficits energéticos nas células. Este dano mitocondrial é prejudicial sobretudo para os axónios, onde tem lugar uma acumulação tóxica de iões de sódio no axoplasma, porque não se produz uma correcta desobstrução do sódio por ser dependente de energia ^[86].

O dano mitocondrial e a hipoxia posterior são, um estímulo para o *stress* celular, que conduz á síntese de proteínas que aumentam a resistência aos danos celulares posteriores. Estas proteínas de *stress* encontram-se aumentadas nas lesões desmielinizantes de EM e de Encefalomielite Auto-imune Experimental (EAE), e o seu papel de protectores, limitando a extensão da lesão ^[87].

O dano dos oligodendrócitos pelas células T durante o ataque imunitário agudo, perturba a homeostase do glutamato, com uma redução da captação deste pela glia e, do seu metabolismo pela glutamato sintetase glial junto com uma libertação de glutamato para o espaço extracelular pelas células danificadas. Este aumento do glutamato extracelular conduz ao dano por excitotoxicidade dos neurónios. Em resposta a isso activam-se os astrócitos que secretam ligando de receptor de quimiocina (CCL2), que atrai os monócitos ao SNC e, contribui para o dano posterior ^[69].

4.3.1.) Mediadores Moleculares no Dano dos Oligodendrócitos

Os oligodendrócitos podem ser danificados por mecanismos efectores moleculares independentes do receptor e, dependentes do receptor do sistema imunitário inato. Entre os mecanismos moleculares independentes está, o stress oxidativo, a excitotoxicidade, as proteases e o sistema perforina/granzina ^[88].

a) Mecanismos Moleculares Independentes do Receptor

a.1) O Stress Oxidativo

Os macrófagos e a micróglia estimulados, produzem substâncias potencialmente tóxicas, como as proteínas cinases, os radicais livres, o óxido nítrico e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), que podem desempenhar algum papel na desmielinização, actuando directamente contra a mielina ou contra os oligodendrócitos (peroxidação lipídica, inibição da cadeia respiratória mitocondrial, dano axonal e inibição de diversas enzimas intracelulares), que tem uma capacidade de defesa antioxidante debilitada, em comparação com outras células do SNC, como os astrócitos ou a micróglia. O óxido nítrico (NO) e os seus derivados, podem causar também bloqueio da condução axonal. A peroxidação lipídica produz a libertação de componentes da membrana celular, como o ácido araquidónico, que se converte em leucotrienos e prostaglandinas e que perpetuam o processo inflamatório e desmielinizante ^{[89][90]}.

a.2) Excitotoxicidade

As células imunitárias activadas produzem grandes quantidades de glutamato que, activam mecanismos de excitotoxicidade, mediados pelos receptores ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico/kainato (AMPA/kainato) do glutamato, que está implicado na morte neuronal, e dos oligodendrócitos ^[91]. O *stress* oxidativo e a excitotoxicidade originam um aumento de Ca^{2+} (ião cálcio) livre, intracelular e mitocondrial, dando lugar ao fracasso da fosforilização oxidativa, à abertura de canais proteicos não selectivos na membrana mitocondrial interna em caso de colapso bioenergético, com diminuição da síntese de adenosina trifosfato (ATP), à rotura do equilíbrio redox, também as mitocôndrias libertam moléculas pro-apoptóticas, contribuindo para o dano final.

a.3) Proteases e o Sistema Perferina/Grazina

Outros mecanismos moleculares independentes do receptor são as células T activadas, que produzem:

- a) Factor de necrose tumoral beta (TNF- β) ou linfotoxina, que induz a apoptose dos oligodendrócitos;
- b) Perforinas, que dão lugar a um aumento do cálcio que está implicado na degradação da mielina.
- c) Calpaína, uma protease activada com cálcio que está implicada na degradação da mielina.

A maior parte das células linfóides citotóxicas (pelo menos *in vitro*), utilizam mecanismos não dependentes do receptor, presumivelmente o sistema perforina/granzina. O sistema perforina/granzina é o mediador predominante da citotoxicidade induzida por algumas células T e pelas células *Natural Killer* (NK) ^[92].

b) Mecanismos Moleculares Dependentes do Receptor

Os mecanismos efectores moleculares de desmielinização, também podem ser dependentes do receptor, mediados por receptores de morte celular (membros da superfamília de receptores do factor de necrose tumoral), o CD95/Faz e, o receptor do factor de necrose tumoral (TNF-R1). Existem duas vias principais pelas quais os fenómenos de apoptose podem ter um papel na EM ^[93], em primeiro lugar a apoptose dos oligodendrócitos pode contribuir para os fenómenos de desmielinização e em segundo lugar, a activação das células T vem seguida normalmente de morte celular induzida pela activação, que é um mecanismo fisiológico para limitar a resposta imunitária, de modo que falhas neste mecanismo apoptótico contribuem para a autoimunidade.

A apoptose é um efeito directo de uma cadeia de acontecimentos intracelulares activados por diversos receptores de superfície celular, dos quais os mais importantes pertencem á família de receptores do factor de necrose tumoral (TNF). Dentro destes, o receptor celular Faz L (CD154), constitui o complexo essencial para a apoptose nas células T activadas.

4.4.) Gliose

Desde as primeiras descrições anatomopatológicas da esclerose múltipla (EM), reconhece-se que existe gliose nas placas crónicas da EM. No entanto, não há muito, começa-se a reconhecer que parece existir gliose desde as fases iniciais da doença, reflectida numa actividade metabólica anormal em todas as placas de EM desde o princípio da doença até fases mais avançadas. Os níveis aumentados de creatinina e colina, detectados mediante espectroscopia sugerem que existe, gliose activa, tentativas de remielinização nas lesões detectadas de ressonância magnética T1, e, mudanças nas membranas com incremento de celularidade (gliose e inflamação) na substância branca aparentemente normal ^[94].

4.5.) Dano Axonal

Os mecanismos patogénicos da destruição axonal não se conhecem bem. Sabe-se que a lesão pode aparecer em fases iniciais e que estará relacionada com a intensidade do processo inflamatório nas lesões activas de desmielinização ^[95]. No entanto, a lesão axonal poderá ser em parte independente da actividade desmielinizante, e poderão estar envolvidos em mecanismos patogénicos diferentes.

O dano axonal estrutural pode ser secundário aos defeitos funcionais (como o bloqueio da condução axonal), induzidos por substâncias endógenas, como as excitotoxinas macrofágicas através dos receptores do glutamato e do óxido nítrico (NO) presentes nas placas da Esclerose Múltipla (EM), como efeito colateral ou como parte de um processo activo destrutivo dirigido contra o axónio. A degeneração axonal poderá fazer parte de uma resposta fisiológica da desmielinização permanente, visto que a mielinização facilita sinais tróficos extrínsecos aos axónios ^[96]. Por sua vez a actividade neuronal, foi demonstrada ser crucial na regulação da reactividade imunitária no sistema nervoso central (SNC), suprimindo de forma activa a expressão de moléculas antigénio leucocitário humano (HLA) gliais e, a produção de citocinas nos tecidos cerebrais, assim, a alteração da função axonal pode produzir uma hiperactividade do sistema imunitário nas lesões de EM onde existe degeneração axonal, que aumenta os danos produzidos pela doença ^[96].

5.) Terapêutica Farmacológica da Esclerose Múltipla

5.1.) Introdução

A segurança das terapêuticas imunomoduladoras é menos conhecida nas crianças que nos adultos. Apesar disso, as terapêuticas com interferão beta (INF- β) e acetato de glatirâmero (GA), têm sido usadas e bem toleradas.

A escolha do imunomodulador é uma decisão conjunta com família e equipa médica, dependendo da autonomia e percepção individual, nomeadamente acerca da via de administração: injeções intramusculares (IM) semanais ou subcutâneas (SC) mais frequentes. Apesar de terem uma evolução mais lenta que os adultos atingem a fase secundária progressiva e os marcos de incapacidade 10 anos mais cedo que aqueles com início da doença em fase adulta. Assim devem ser reunidos esforços para melhorar as estratégias de intervenção terapêutica, no sentido de se tratar mais cedo e melhor.

Tratamentos imunomoduladores, imunossuppressores e intervenções de tratamento anti-inflamatório para a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR) têm indicação para a redução das taxas de recidivas, na actividade da patologia, severidade clínica e desenvolvimento de incapacidade ^{[5] [36] [39]}.

Os INF- β e o GA são fármacos de primeira linha no tratamento da EM-RR, alteram o curso da doença de forma benéfica para o doente, deslocando a resposta imunitária de pro-inflamatória para anti-inflamatória, pela redução da actividade imune assim, a alteração do curso natural da doença tem um impacto significativo na morbilidade do doente durante os anos de pico de produtividade. Além disso é eficaz na redução da perda axonal cujo processo patológico conduz á atrofia cerebral e medula espinhal em fases mais avançadas da doença, ^[39] no entanto o período de semi-vida é pequeno, e a eficácia é parcial na redução da taxa de recaídas e, tem efeitos adversos locais que podem ser mal tolerados, o que leva ao fracasso do tratamento. ^{[97] [98]}

Os benefícios a longo prazo da terapia modificadora da doença (TMD) são incertos. Recorre-se a esta terapia farmacológica com o objectivo de reduzir ou minimizar os efeitos imediatos da inflamação no cérebro e, reduzir a gravidade de uma

eventual progressão de futuras acumulações de deficiências e lesões no sistema nervoso central (SNC) ^[99] ^[100].

A preocupação do início da terapêutica com imunomoduladores é crescente de modo a que não ocorra insuficiência renal grave ^[100] ^[101] e, após o início é aconselhável a monitorização dos potenciais efeitos adversos que podem ocorrer ^[100].

A eficácia da TMD na Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR) é concreta e parcialmente eficaz, no entanto para a fase progressiva em particular a secundária é ineficaz ou tem benefícios bastante modestos, perde-se eficácia na progressão e neurodegeneração da doença. ^[101] ^[102]

5.2.) Terapêutica de Primeira Linha

5.2.1.) Interferão Beta

As primeiras tentativas de usar os interferões no tratamento da Esclerose Múltipla (EM) basearam-se nas suas propriedades antivirais e, na concepção de que uma infecção viral latente persistente seria a causa da doença. Jacobs e colaboradores em 1981, descreveram pela primeira vez resultados promissores com o uso de interferão beta natural, administrado pela via intratectal em doentes com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR), com redução significativa no número de surtos ^[103] ^[104] ^[105]. Seguiram-se inúmeros ensaios clínicos que conduziram finalmente em 1993 à aprovação formal do interferão beta 1b (INF β -1b) (Betaferon®) como a primeira terapêutica para a EM-RR.

Actualmente existem duas formas de interferão beta (INF- β) usadas no tratamento da EM que são, o INF β -1b e, o INF β -1a. O INF β -1a é uma preparação recombinante glicosilada produzida por culturas celulares de mamíferos com a cadeia de aminoácidos idêntica ao interferão beta natural humano. O INF β -1b é uma preparação recombinante produzida por culturas bacterianas não glicosilada e, com um resíduo de serina substituído por cisteína na posição 17 da cadeia de aminoácidos ^[106] ^[107].

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

O INF- β -1b está aprovado como terapêutica na fase clínica Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EM-PS) com surtos, infelizmente para a Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EM-PP) não há tratamento aprovado ^[107].

O INF- β está associado com uma redução na taxa de recaídas entre os 18% e, os 38%. A terapêutica com o INF- β é indicada especialmente quando se dá início ao tratamento quanto mais cedo possível, para atrasar a progressão da doença ^{[106] [108]}.

Existem três formulações farmacêuticas do INF- β e, ambas estão actualmente aprovadas para o tratamento da fase clínica da EM-RR. As três terapias usadas de INF- β são, o interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC) (Betaferon® e Extavia®), interferão beta-1a (INF β -1a) pela via SC (Rebif®) e intramuscular (IM) (Avonex®) ^{[100] [109]}.

A dose recomendada de interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC) (Betaferon® e Extavia®) é de 250 microgramas (μ g), em dias alternados, de interferão beta-1a (INF β -1a) pela via SC (Rebif®) é de 44 μ g e de 22 μ g três vezes por semana, e a de interferão beta-1a (INF β -1a) pela via intramuscular (IM) (Avonex®) é de 30 microgramas (μ g) uma vez por semana ^{[110] [111]}.

A proporção de doentes que não apresentam recaídas é proporcionalmente maior nos doentes que experimentaram o interferão beta-1b (INF β -1a) pela via subcutânea (SC) (Rebif®) comparativamente com o interferão beta-1a (INF β -1a) (Avonex®) pela via intramuscular (IM), além de evidências de melhorias nas lesões T2 e T1 ^[109], a presença de anticorpos neutralizantes (NAB) é mais constante e frequente na terapia com o interferão beta-1b (INF β -1a) pela via subcutânea (SC) (Rebif®) comparativamente com a terapia, interferão beta-1a (INF β -1a) pela via intramuscular (IM) (Avonex®) ^[109].

A terapêutica com o interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC) (Betaferon® e Extavia®) e interferão beta-1a (INF β -1a) pela via intramuscular (IM) (Avonex®) comparativamente á eficácia reporta que com interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC) (Betaferon® e Extavia®), reporta que a eficácia é maior na redução de recaídas e, de formação de novas lesões ^[109].

São aconselháveis para evitar futuras complicações com a terapêutica INF- β exames hepáticos no contexto de alterações nos níveis de enzimas e, de alterações nas contagens de leucócitos ^[109].

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Em crianças com mais de 50 kg a dose de INF- β recomendada é $\frac{1}{4}$ da dose do adulto durante algumas semanas, subindo depois para metade da dose total. A vigilância da função hepática e do hemograma é obrigatória tal como no adulto.

Para crianças com peso inferior a 50 kg, determina-se a percentagem do peso do adulto e em função disso a percentagem da dose total a utilizar ^[112].

a) Efeitos Adversos

A terapêutica com o interferão beta (INF- β) está associada com poucos efeitos adversos graves ^[113].

As reacções adversas mais características geralmente são, a tosse, um mal-estar generalizado, febre, sintomas gripais e artralgia (sintomatologia dolorosa associada a uma ou mais articulações do corpo humano), que se desenvolvem em um terço dos doentes no primeiro mês de tratamento. ^[114]

De todos os sintomas gripais são os mais comuns sendo que surgem entre as 6 e as 12 horas após a administração da solução injectável no entanto, surge frequentemente um agravamento concomitante das manifestações neurológicas que já existiam que provavelmente são, causados pela elevação das citocinas pro-inflamatórias ^[115]. Após o início da terapêutica com INF- β os sintomas gripais desaparecem entre os 3 e os 6 meses e, raramente conduz ao abandono da terapêutica, ^[116] independentemente da gravidade das lesões neurológicas no início. ^[100]

Existem certo tipo de doentes que são intoleráveis aos sintomas gripais do INF β -1b, no entanto devido á menor frequência de administração da solução injectável são toleráveis ao INF- β -1a. ^[100]

As reacções adversas do INF- β mais comuns são as reacções no local da injeção de 78% de doentes com terapia interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC) (Betaferon® e Extavia®), e 89% com interferão beta-1b (INF β -1a) pela via subcutânea (SC) (Rebif®) no entanto com interferão beta-1a (INF β -1a) pela via intramuscular (IM) (Avonex®) é de 3%. ^[100] ^[109] A equimose, ulceração e necrose sucedem de forma rara com interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC)

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

(Betaferon® e Extavia®) não sucedendo com interferão beta-1a (INF β -1a) pela via intramuscular (IM) (Avonex®).^{[100] [109]}

As reacções recorrentes do INF β -1b no local da injeção nomeadamente a necrose e ulceração da pele são, um motivo razoável para alterar a terapêutica de interferão beta-1b (INF β -1b) pela via subcutânea (SC) (Betaferon® e Extavia®), para interferão beta-1a (INF β -1a) pela via intramuscular (IM) (Avonex®) ou acetato de glatirâmero (GA), porque as reacções adversas no local de injeção são mais leves^{[100] [117]}.

Os efeitos adversos menos comuns e frequentes são, a dor de cabeça ou o agravamento desta, astenia, hipertonia, distúrbios, desconforto gastrointestinal, sintomas gastrointestinais, depressão, irregularidades menstruais, distúrbios visuais e dores musculares,^{[100] [109]}. Os efeitos adversos raros são o hipertiroidismo, hipotiroidismo e a autoimunidade dirigida contra o órgão da tiróide.

Os efeitos adversos menos comuns e, frequentes que podem levar á suspensão da terapêutica devido á sua gravidade e duração são, as alterações nos valores de laboratório como, leucopénia, linfopénia, neutropénia, níveis de enzimas hepáticas elevados e hepatotoxicidade.

Se o doente estiver a ser tratado com outra terapêutica mielossupressora ou outros compostos juntamente INF- β com toxicidade significativa a nível hepático, é necessário a realização de exames suplementares como é o caso do hemograma e do perfil a nível hepático um mês após o início da terapêutica.^{[100] [117]}

b) Mecanismo de Accção

O interferão beta (INF- β) além das suas propriedades anti-virais apresenta um conjunto complexo de actividades imunomoduladoras nomeadamente a inibição da actividade e proliferação dos linfócitos T^{[118] [119]}, redução do numero e actividade de células *Natural Killer* (NK)^[120], interferência no mecanismo de apresentação antigénica pela auto-regulação da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II e moléculas co-estimuladoras^{[121] [122]}, alteração da produção de determinadas citocinas com aumento de interleucina-10 (IL-

10) e diminuição de interleucina-12 (IL-12) e interferão gama (INF- γ) correspondendo a um desvio do perfil de Th1 para Th2. ^[123]

A terapêutica com o INF- β aumenta os níveis no soro da molécula de adesão vascular solúvel (sVCAM), que está associada com a redução no nível de incapacidade e actividade a longo prazo da doença devido ao facto das sVCAM reduzirem a adesão dos linfócitos T ao endotélio vascular impedindo a passagem dos linfócitos T do sangue periférico para o cérebro. ^{[100] [109] [124]}

Após a terapêutica com o INF- β ocorre uma progressão de incapacidade mais lenta devido à diminuição dos níveis no soro do antígeno muito tardio 4 (VLA-4) nos linfócitos T ^[98].

A terapêutica com o INF- β diminui os níveis no soro de metaloproteinasas de matriz 9 (MMP-9) e está associado com melhorias na actividade da doença ^{[98] [125]}.

As metaloproteinasas de matriz (MMPs) são um grupo de enzimas proteolíticas que dissolvem a matriz extracelular, e auxiliam os leucócitos a executarem a migração através do tecido para a zona da inflamação activa. A MMP-9 tem os níveis aumentados no soro durante a recaída da doença, e os níveis do soro do seu inibidor da metalopeptidase (TIMP-1) ^[126] estão diminuídos durante a actividade da doença (**Figura 5.8**) ^{[98] [125]}.

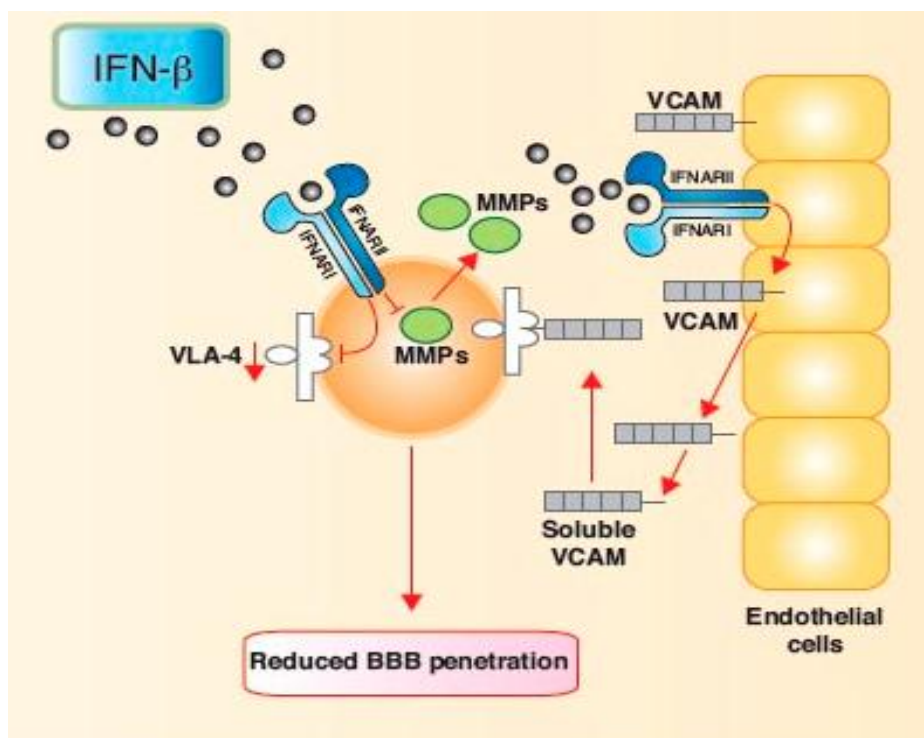


Figura 5.8: Mecanismo de acção do Interferão Beta (INF- β) e a consequente diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). ^[127]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

A terapêutica com o INF- β produz uma diminuição da produção de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) e de interferão gama (INF- γ).

O INF- β diminui a expressão de interleucina 17 (IL-17) que durante a actividade da Esclerose Múltipla (EM) está aumentada, no entanto os doentes que não respondem à terapêutica têm os níveis de IL-17 no soro aumentados ^[98] tal como a actividade e expressão sistémica de interleucina 10 (IL-10). ^[125]

Os níveis séricos de base da IL-10, prevêm a resposta clínica do doente ao INF- β , pois aqueles que após o tratamento continuam a ter recaídas clínicas e actividade da doença têm uma diminuição nos níveis séricos de IL-10 paradoxal.

O tratamento terapêutico com INF- β melhora o rácio entre a IL10 e a IL-12 que está associado com a actividade da doença.

5.2.2.) Acetato de Glatirâmero

O Acetato de Glatirâmero (GA) (Copaxone [®]), que primeiramente era denominado de copolímero 1 (Cop1), trata-se de uma mistura polipeptídica constituída por quatro aminoácidos que são: o L-ácido glutâmico, a L-lisina, a L-alanina e a L-tirosina que se encontram organizados de uma forma aleatória e, que também constituem a proteína de mielina. Este fármaco é administrado pela via subcutânea (SC), na forma farmacêutica de solução injectável na posologia de 20mg/dia (**Figura 5.9**). ^[100]
^[109]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

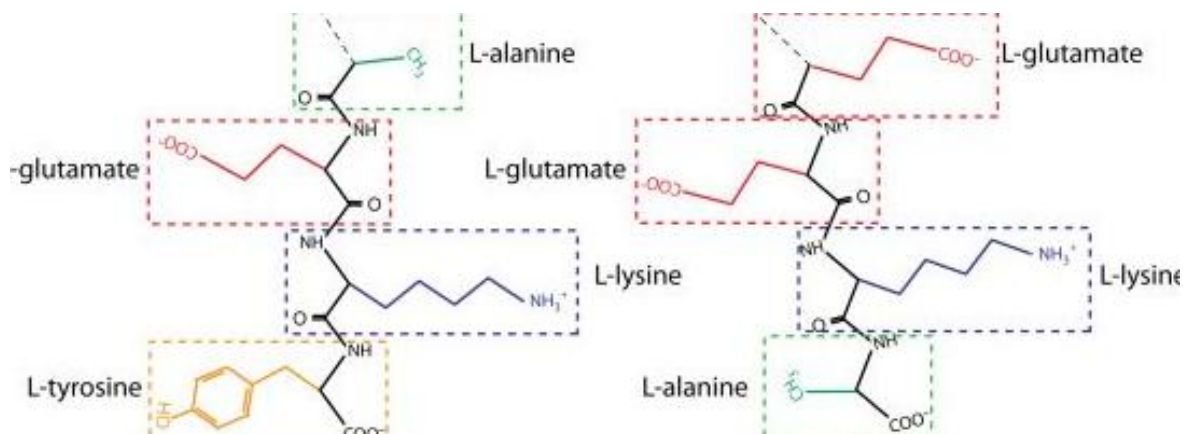


Figura 5.9: Estrutura aleatória do Acetato de Glatirâmero constituído pelos aminoácidos L-alanina, L-lisina, L-glutamato, L- tirosina. ^[128]

Inicialmente o GA foi desenhado por Sela, Arnon, Teitelbaum e colegas (1967) ^[129] para encontrar polímeros capazes de produzir o efeito da proteína básica de mielina enquanto gerador de Encefalite Auto-imune Experimental (EAE), facilitando desse modo o desenvolvimento de modelos animais para o estudo da Esclerose Múltipla (EM) de entre múltiplos polímeros produzidos um em particular para além de não desencadear a EAE prevenia e suprimia o seu desenvolvimento. Estudos subsequentes em vários modelos animais confirmaram este efeito protector. ^{[129] [130]}

Foi então que em 1982 Bornsein e colegas desenharam o primeiro estudo na forma de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR). Após a intervenção do laboratório Teva com a produção purificada á escala industrial do produto, vários estudos se seguiram com a aprovação formal deste polímero no tratamento da Esclerose Múltipla (EM).

a) Efeitos Adversos

A terapêutica com o Acetato de Glatirâmero (GA) está associada com poucos efeitos adversos graves, ^[113] só raramente é necessária a interrupção do tratamento. ^[100]

Os efeitos adversos mais comuns na terapêutica com o GA são as reacções no local da injeção denominadamente a irritação que incide de uma forma leve. É normal também ocorrer uma reacção vasomotora estereotipada sistémica imediata como dispneia (falta de ar), ou taquicardia depois da injeção, ^{[100] [131]} ela sucede com o início

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

da terapêutica GA, num período curto mas que pode levar á suspensão e mudança da terapêutica devido às manifestações recorrentes. ^[100]

É prudente realizar a vigilância dos doentes devido a reacções sistémicas estereotipadas quando existe patologias e sintomas associados denominadamente a asma grave, atopia que é uma predisposição e risco para o desenvolvimento de uma eventual hipersensibilidade alérgica e, quando á referência de patologia cardíaca, ^[100] para os restantes, não há alterações laboratoriais nem a necessidade de realização de exames ao sangue. ^[100]

Ocasionalmente pode surgir após a injeção, urticária que é tratada com terapêutica anti-histamínica. A terapêutica GA deve ser interrompida no caso desta abordagem ser ineficaz no tratamento da urticária. ^[100]

b) Mecanismo de Accção

Quatro têm sido os mecanismos propostos ^[132]. A hipótese de competição entre a proteína básica da mielina (PBM) e o Acetato de Glatirâmero (GA) para ligação ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) tem sido afastada, atendendo ao facto de esteróisomeros do copolimero com ligação equivalente ao MHC não suprimem a Encefalomielite Auto-imune Experimental (EAE) em modelos animais. A competição entre os complexos GA-MHC e entre a proteína básica da mielina-MHC (PBM-MHC) pela ligação ao receptor das células T, no entanto é controverso e difícil de aceitar que se verifique nos locais do sistema nervoso central (SNC) necessários para o seu efeito. Outro mecanismo possível sugere um efeito modulador do complexo GA-MHC no receptor específico para a PBM.

O último mecanismo, é simultaneamente o mais aceite e, postula a indução de uma alteração da resposta imune com o tratamento com GA. Assim o seu uso, promoveria uma resposta por células Th2 que ao serem expostas ao antigénio exógenos mimetizadores de mielina na periferia desencadeariam uma resposta imune caracterizada pela produção de citocinas anti-inflamatórias e possivelmente factores neurotróficos que regularizam a resposta imune ^{[100] [109]}.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

A terapêutica com o acetato de glatirâmico (GA) resulta na diminuição da produção de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) e, de interferão gama (INF- γ) e, ainda reduz a expressão de interleucina 12 (IL-12) em doentes que respondem ao tratamento ^{[98] [125]}.

A expressão da interleucina 10 (IL-10) (inibidor endógeno das citocinas pro-inflamatórias) é realizada pelas células Th2. A expressão de IL-10 diminui antes das recaídas e aumenta quando a doença está activa, no entanto a terapêutica GA, aumenta a actividade e expressão sistémica da IL-10 ^{[98] [125]}.

5.3.) Terapêutica de Segunda Linha

5.3.1) Natalizumab

Dos fármacos já aprovados e disponíveis para utilização em 2010 o fármaco que mais se aproximou em termos de eficácia e conveniência foi o anticorpo monoclonal natalizumab, em formulação injectável mensal de administração intravenosa (IV) ^[109], reprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), com restrições para formas graves da doença refractária às terapêuticas de primeira linha (interferões e acetato de glatirâmico) em doentes sem evidência de imunodeficiência ou como primeira linha em formas muito severas ^[97]. No geral é bem tolerado pelos doentes.

O Natlizumab é um antagonista da glicoproteína $\alpha 4$ integrina ou antigénio muito tardio (VLA-4), expressa na superfície de linfócitos e monócitos activados, essencial no processo de migração através da barreira entre o cérebro e o sangue ao permitir a adesão destas células ao endotélio vascular (VCAM-1) (**Figura 5.10**) ^[133].

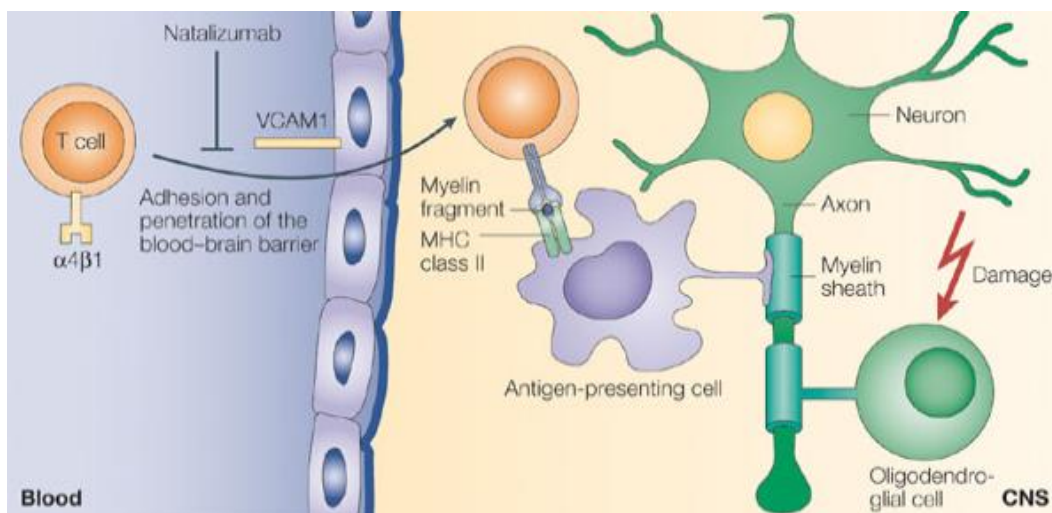


Figura 5.10: Mecanismo de acção do Natalizumab antagonista do antígeno muito tardio 4 (VLA-4) ou integrina $\alpha 4 \beta 1$, ligando da molécula celular de adesão vascular 1 (VCAM-1) ^[134]

Desta forma, o mecanismo primário de acção do natalizumab na EM será a disrupção deste processo de migração dos linfócitos activados impedindo que atinjam o parênquima cerebral ^[135]. Existem ainda outros mecanismos propostos que contribuem para o efeito terapêutico do Natalizumab: o bloqueio da ligação da $\alpha 4$ integrina à fibronectina importante na translocação dos linfócitos para o local de inflamação após a passagem pela barreira hemato encefálica (BHE) e ainda como sinal de proliferação e activação ^[136] ^[137], ligação à osteopontina que é uma citocina com papel relevante na Esclerose Múltipla (EM) ^[136] e finalmente, indução de apoptose de linfócitos T. ^[136]

O natalizumab é indicado nos doentes na fase clínica da Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR) para reduzir a acumulação de deficiência física, a frequência das exacerbações clínicas, para retardar a progressão de incapacidade, prevenir recaídas e no surgimento de novas lesões, reduz a perda da visão, e os distúrbios cognitivos aumentando a qualidade de vida. ^[109]

A hipersensibilidade à infusão é rara no entanto é recomendada a suspensão da infusão e, administrar anti-histaminicos, corticosteróides ou adrenalina dependendo da gravidade da situação. Há uma relação directa entre o aparecimento de reacção á infusão e a presença de anticorpos anti-natalizumab, ^[138] significando neste caso perda da eficácia do fármaco. ^[109]

Os efeitos adversos mais frequentes são, a fadiga, reacções alérgicas com baixo risco de anafilaxia, dor de cabeça, náuseas e constipações ^[97]. A desvantagem do natalizumab é o risco de desenvolvimento da Leucoencefalite Multifocal Progressiva (LMP). Pode ocorrer alguma hepatotoxicidade. ^[97]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

O natalizumab está contra-indicado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida ao fármaco e também em doentes com história clínica pré-existente de LMP que se trata de uma infecção causada por um vírus oportunista. [97]

Os sintomas típicos de EM devem ser abordados como se de um surto se tratasse, devendo considerar-se a medicação com corticosteróides e continuada a administração da medicação. Aqueles atípicos como por exemplo alterações do comportamento, linguagem ou de campo visual, obrigam a considerar a hipótese de LMP. Neste caso deve ser suspensa a administração do fármaco.

5.3.2.) Fingolimod

Toda a terapêutica com agentes imunomoduladores disponíveis hoje em dia necessita de uma injeção ou uma transfusão. A 22 Setembro de 2010 o fármaco fingolimod (FTY720) foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) na dose de 0,5 mg como medicação de primeira linha para as formas surtos-remissão. [97]

O fingolimod (FTY720) que é um derivado fúngico da miriocina, ele reduz a taxa de recaídas da doença e a progressão de incapacidade (**Figura 5.11**). [139]

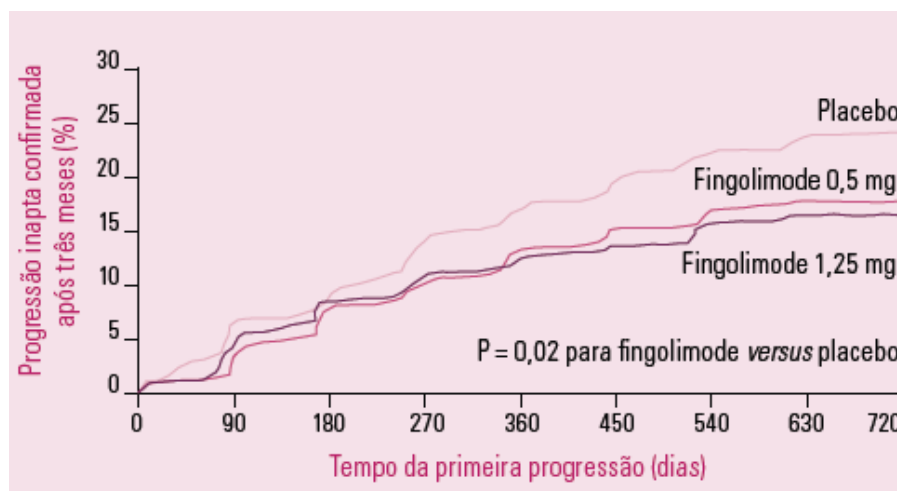


Figura 5.11: Aumento do tempo relação ao desenvolvimento de incapacidade sustentada que o doente experimenta ao ser tratado com fingolimod (nas doses de 0,5mg e 1,25mg) versus placebo. [140]

Ele é estruturalmente parecido ao lipido natural esfingosina-1-fosfato (S1P), cujo seu mecanismo passa pela promoção de saída dos os linfócitos B e T do timo, e

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

nódulos linfáticos para o sangue periférico e posteriormente para os locais de inflamação. ^[139]

O fingomilod fosforilado (FTY720-P) é a forma activa do FTY720, que é um agonista não selectivo do receptor esfingosina 1 fosfato (S1P). ^[139]

Após rápida fosforilação o fármaco atinge a sua forma activa mimetizando a Esfingosina-1-Fosfato ^[139]. A S1P é um lipofosfolípido é um mediador de diversas funções celulares nomeadamente proliferação, sobrevivência, tráfego e interacções celulares além de, morfogénese neuronal e cardiovascular. Estão actualmente reconhecidos 5 receptores de S1P com diferentes funções. A forma fosforilada do fingomilod, liga-se com alta afinidade aos receptores S1P-R1, S1P-R4 e S1P-R5 com pouca afinidade pelo S1P-R3, não se ligando ao S1P-R2. A sua ligação promove a infrarregulação da expressão na membrana destes receptores. Os receptores S1P-R1, 2 e 3 são ubiqüitários, S1P-R4 expressa-se maioritariamente no sistema linfóide e, S1P-R5 na substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC). O receptor S1P-R1 é o principal receptor presente nos linfócitos e timócitos, com papel regulador essencial no processo de egressão dos linfócitos maduros do timo, e no tráfego linfócitos (células B e T) através de órgãos linfóides secundários ^[97]. Como resultado da acção do fármaco a maioria dos linfócitos circulantes vai ser sequestrada nos gânglios linfáticos com conseqüente redução da contagem a nível periférico e da sua recirculação no SNC. Com a excepção dos receptores S1P-R4 todos os receptores de S1P estão presentes no SNC **(Figura 5.12)**.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

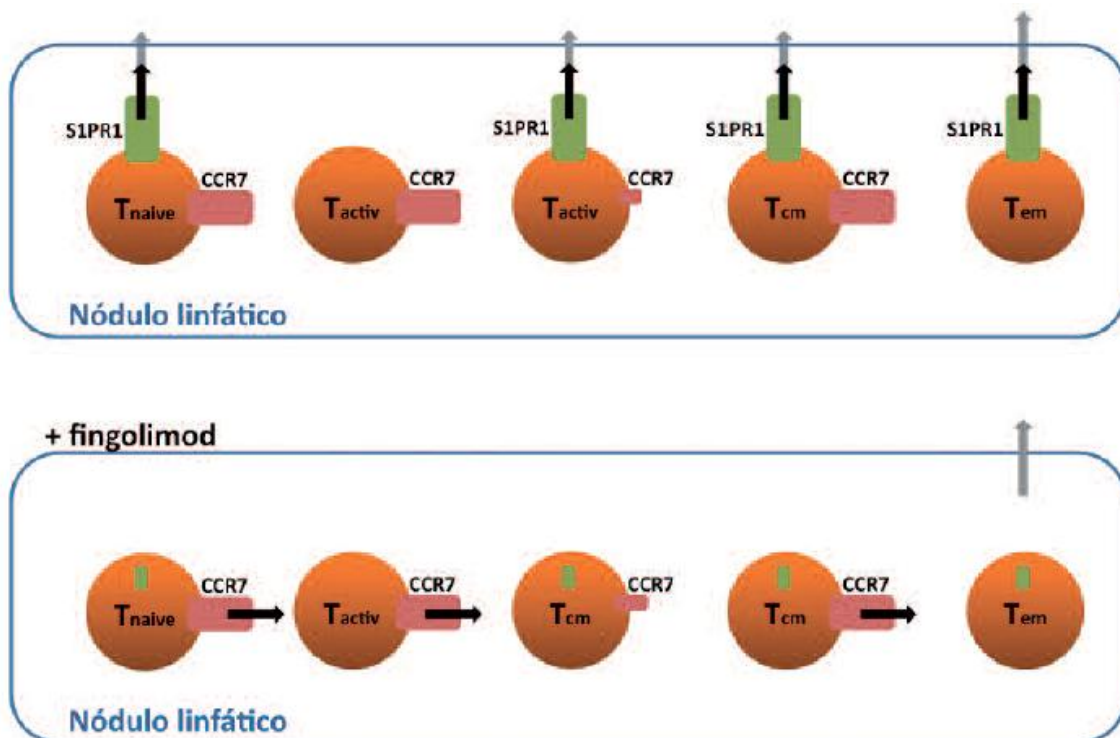


Figura 5.12: Mecanismo de ação do fingolimod. Diferentes tipos de células são afectadas de diferentes maneiras por fingolimod. Uma célula T (não activada) tem na sua superfície S1PR1 (receptor de esfingosina 1) e CCR7 (receptor de ligandos de quimiocinas CC) o que lhe permite ir circulando entre vários nódulos linfáticos (NL) a abundância de esfingosina 1 fosfato (S1P) no sangue causa uma diminuição de S1PR1, o que lhe confere uma tendência para entrar no NL seguinte. Quando activada, existe uma diminuição transitória de S1PR1 que serve para garantir que a célula permanece no nódulo linfático enquanto sofre um período inicial de proliferação (o CD69 contribui para esta diminuição de S1PR1). No entanto ao fim de 2 a 3 dias passa a expressar S1PR1 enquanto o CCR7 diminui na sua superfície, passando assim a célula a ter condições para sair do NL. Por outro lado, no decurso da resposta imunitária podem formar-se dois tipos de células de memória. Células T de centrais de memória (Tcm) e células T efectoras (Tem) de memória que diferem na expressão de CCR7 (restrito às Tcm). O tratamento com fingolimod, ao diminuir o S1PR1 na superfície das células vai conduzir á retenção destes diferentes tipos celulares no NL. Apenas as células Tem, devido á ausência de CCR7 continuam a sair dos NL apesar do tratamento com fingolimod, uma vez que também não sofrem a acção de sinais retentores provenientes de CCR7. ^[139]

Os efeitos secundários são, sinusite, cefaleias e perturbações gastrointestinais. Os efeitos mais preocupantes relacionam-se com a tensão arterial e frequência cardíaca, que devem ser monitorizadas pelo menos no início do tratamento com vigilância nas primeiras horas ^[139].

5.4.) Terapêutica de terceira linha

5.4.1.) Mitoxantrona

O fármaco mitoxantrona foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA) no ano 2000 para o tratamento de deficiência neurológica e redução da frequência de recidivas clínicas na fase clínica da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR), e na fase precoce da Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EM-PS)^{[97][141]}.

O perfil de efeitos adversos é considerado mais favorável que o da ciclofosfamida e, fármacos semelhantes^[141].

Os efeitos secundários principais são, a toxicidade cardíaca e o risco de leucemias além de náuseas, alopecia, amenorreia, infertilidade, e infecções. O risco de leucemia aguda pró-mielocítica é baixo (1%)^[141].

Todos os doentes devem realizar ecocardiograma com medição da fracção de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo. Se for inferior a 50% a mitoxantrona não deverá ser utilizada.^[141]

O seu mecanismo de acção principal prende-se com o bloqueio da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA). Possui um efeito marcado no sistema imune humoral com supressão de linfócitos B e da produção de imunoglobulinas (Ig) anti-mielina. A nível das células T a mitoxantrona produz uma inibição das células T auxiliares e aumento das células T supressoras, função mediada por macrófagos. Foi também demonstrado uma supressão espontânea das células T secretoras de interferão gama (INF- γ).^[109]

A eficácia avaliada por Ressonância Magnética (RM) foi de determinante sonância para a aprovação do seu uso na Esclerose Múltipla (EM). Isto pode também significar que o fármaco será tanto mais eficaz quanto maior for a actividade da doença detectada por RM isto é na forma com surtos.^[142]

A indicação terapêutica é de 8-12 mg/m² mensalmente nos primeiros 3 meses, seguido de administração a cada três meses. O tratamento prolongado consiste em 8 mg/m² nos primeiros três meses com prolongamento do tempo de tratamento.^[97]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

O uso clínico da mitoxantrona é semelhante ao da ciclofosfamida, com diminuição da frequência dos surtos e a supressão da actividade inflamatória detectada na RM. Assim doentes jovens com doença activa traduzida por frequência acrescida dos surtos e intensa actividade inflamatória na RM e, que não é controlada pela medicação aprovada em uso, poderão ser sérios candidatos ao tratamento com mitoxantrona. ^[142]

As formas progressivas secundárias sobretudo se continuarem a apresentar surtos, constituirão a indicação maior para o tratamento com mitoxantrona. ^[142]

Os diversos regimes terapêuticos devem ser adequados a cada doente.

5.5.) Outras Terapêuticas Farmacológicas Imunomoduladoras

5.5.1.) Imunoglobulina Humana Intravenosa

O tratamento com imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) tem assumido nos últimos anos um papel de primeira linha em várias patologias imunes, incluindo algumas doenças neurológicas ^[143] ^[144]. Atendendo à imunopatogenicidade da Esclerose Múltipla (EM), os efeitos imunomoduladores da IGIV desde cedo se revelaram como promissores no tratamento desta patologia.

A imunoglobulina (Ig) circulante no sistema sanguíneo em indivíduos saudáveis tem importantes funções nomeadamente a manutenção da tolerância da imuno homeostase e na defesa do próprio organismo.

A IGIV é utilizada no tratamento de doenças auto-imunes denominadamente na Síndrome de Guillain-Barré (SGB), Polineuropatia Desmielinizante (PDIC), Miastenia Gravis (MG), Dermatomiosite (DM), Síndrome de Kawasaki.

A terapêutica com IGIV é utilizada no tratamento de doenças inflamatórias sistémicas, em terapia de suporte nos doentes imunodeficientes nomeadamente em recaídas clínicas de fase aguda e crónica, doenças auto-imunes mediadas por anticorpos patogénicos e por células T auto-agressivas, desordens inflamatórias e no desequilíbrio de citocinas ^[145].

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Múltiplos são os mecanismos propostos para a sua actividade na EM. As preparações comerciais de IGIV consistem numa mistura policlonal de imunoglobulina purificada obtida de vários dadores humanos saudáveis. As IGIV contêm anticorpos antiidiotipos que neutralizam anticorpos auto-imunes. Pode ainda ligar-se a receptores de superfície de linfócitos B diminuindo a produção de anticorpos.

O mecanismo de acção do complexo IGIV passa pela modulação da expressão e função através da inibição temporária dos receptores Fc diminuindo a afinidade dos receptores Fc aos macrófagos ^[146], interfere com a activação do complemento e das citocinas, regulação da expressão de citocinas inflamatórias, atenuação da lesão causada pelo complemento activado ^[147], modula a activação diferenciação e funções das células B e T, regula os clones de células B auto-reactivas, reage com moléculas da membrana celular de células B, T e dos monócitos importantes para o controlo da auto-actividade e indução de tolerância ^[145].

A terapêutica com IGIV em monoterapia ou através de uma terapia combinada está associada com benefícios para o doente com Esclerose Múltipla (EM-RR) no que se refere às melhorias na deficiência associada com a doença, na diminuição da frequência e da gravidade das exacerbações, na melhoria e redução dos valores das taxas de recidivas e no tempo de ausência de recaídas.

Os efeitos adversos mais comuns e frequentes são os calafrios, febre, o mal-estar, fadiga, mialgia, artralgia, dor abdominal e cefaleias ^[100].

Os efeitos adversos graves mas que só raramente sucedem são a meningite asséptica, as convulsões, a encefalopatia aguda, as reacções de hipersensibilidade, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal aguda.

5.6.) Outras Terapêuticas Farmacológicas Imunossupressoras

5.6.1.) Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante usado pela primeira vez na Esclerose Múltipla (EM) na década de 60 do século passado. Tem sido usado no tratamento de

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

outras doenças inflamatórias auto-imunes como por exemplo a anemia aplástica grave, anemia hemolítica auto-imune, Lúpus Sistêmico Eritematoso (LSE), Miastenia Gravis (MG) e outras patologias autoimunes neurológicas. [148]

Trata-se de uma substância sintética quimicamente relacionada com as mostardas nitrogenadas que é transformada no fígado num metabólito alquilante activo. Para além de um efeito de imunossupressão generalizado provoca a destruição quase completa dos linfócitos, com preservação parcial das células tronco hematopoiéticas. [100] [148]

Os efeitos secundários são náuseas, alopecia, mielossupressão, hematuria macroscópica, potencial carcinogénio da bexiga, infertilidade e alterações menstruais.

Pode ser administrado por via oral ou intravenosa (IV), não havendo uma evidencia definitiva quanto á sua eficácia. [148]

Deve ser utilizada o mais precocemente possível em doses elevadas em doentes que não responderam ao tratamento com imunomoduladores (interferões e acetato de glatirâmero). [148]

Embora tenha um espectro de utilização reduzido na Esclerose Múltipla (EM) a ciclofosfamina é um fármaco que poderá ser útil quando a doença apresenta um forte componente inflamatório demonstrado clinicamente e por imagem de ressonância magnética (IRM) na doença agressiva, com ou sem surtos; na doença progressiva precoce; como indução terapêutica, em formas de evolução precoce com déficite neurológico e elevada carga de lesões, poderá associar-se a um imunomodulador em doentes em início de tratamento. [148]

Da conjugação destes aspectos, da experiência clínica e dos estudos existentes depende do grau de utilização deste fármaco que com certeza continuará a fazer parte do arsenal terapêutico nesta doença. [148]

5.6.2.) Azatioprina

A azatioprina (Imuran®) terá sido o fármaco mais utilizado na Esclerose Múltipla (EM) na era pré-imunomoduladores, sobretudo na Europa. [149]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

A azatriopina é um pro-fármaco que é muito utilizado em transplantes de órgãos, Leucemia Linfoblástica Aguda, Doença Intestinal Inflamatória, Lúpus Sistémico Eritematosos (LSE).

É habitualmente bem tolerada e os efeitos secundários normalmente são pouco relevantes. ^[100]

Actualmente o seu uso diminuiu muito, mas é possível que venha a ter algum papel na terapêutica combinada com os imunomoduladores actuais. O seu efeito no controlo da produção de anticorpos neutralizantes (NAB), poderá abrir novo caminho para a sua utilização. ^[150]

A azatriopina é um análogo da 6-mercaptopurina, a sua eficácia é dirigida a um estado de manutenção sem recaídas. Ele deprime e é citotóxico para as células mediadas por mecanismos imunes humorais particularmente a proliferação de células B e T. ^[100]

A dose habitual é de 2-2,5 mg/kg (100-150 mg/dia em média). ^[100]

5.6.3.) Metotrexato

É menos utilizado que a azatriopina. Habitualmente este fármaco é dirigido para doentes em estágio avançado mas, relativamente estáveis e nos quais as terapêuticas imunomoduladoras já não estão indicadas ou mostram-se sem eficácia. ^[151]

O metotrexato demonstra um retardamento com alguma projecção da progressão da Esclerose Múltipla (EM). ^[100]

O metotrexato é usado noutras condições patológicas auto-imunes denominadamente Artrite Reumatóide, Psoríase, Sarcoidose, Doença de Crohn, no tratamento do cancro, e na indução do aborto e gravidez ectópica. ^[100]

O fármaco metotrexato é um análogo anti-metabólito do ácido fólico (ácido 4-amino-10-metilfólico) que inibe reversivelmente e competitivamente a di-hidrofolato-reductase uma enzima que catalisa a redução da dihidrofolato (FH2) em ácido tetrahidrofólico (FH4) e consequentemente a activação do ácido fólico, este processo bloqueia a síntese do ácido deoxitimidílico que é necessário para a síntese de DNA (Figura 5.13). ^[152]

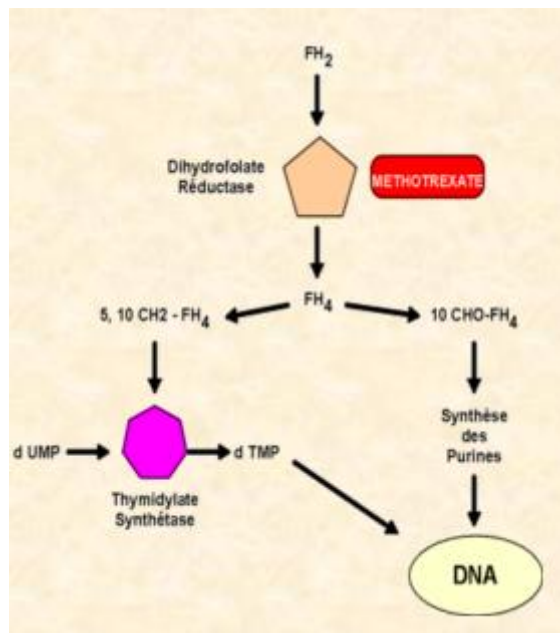


Figura 5.13: Mecanismo de acção do Metotrexato, através da inibição reversível e competitiva da di-hidrofolato-redutase uma enzima que catalisa a redução da dihidrofolato (FH₂) em ácido tetrahidrofolóico (FH₄) e conseqüentemente a activação do ácido fólico^[153].

O metotrexato é administrado por via oral, intravenosa e intramuscular. Ele tem uso clínico devido às suas propriedades imunossupressoras, anti-inflamatórias e efeitos inibitórios nas células do sistema imune humorais.^[151]

O metotrexato em doses relativamente baixas, é relativamente pouco tóxico e bem tolerado para a maioria dos doentes.^[100]

Os efeitos adversos mais frequentes associados com doses relativamente baixas de metotrexato são fracos, como é o caso de perturbações gastrointestinais, dermatites, úlceras, diarreia, alopecia e disfunção hepática.^[152]

5.6.4.) Micofenolato de Mofetil

Este fármaco tem um mecanismo de acção semelhante ao da azatioprina, é inibidor da iosina monofosfato desidrogenase na via de síntese das purinas. Os efeitos imunológicos mais conhecidos são: deflector dos linfócitos; inibidor da activação das células T; inibidor das células B e da produção de imunoglobulinas (Ig); inibidor da migração transendotelial de células B e T.^[154]

O seu principal valor reside nos casos em que os tratamentos imunomoduladores estão a ser ineficazes e a alternativa pode passar pela utilização de um imunossupressor com menores efeitos secundários.^[154]

5.6.5.) Teriflunomida

A teriflunomida é um metabólito activo da leflunomida, actuando como inibidor reversível da dihidro-orotate desidrogenase, enzima envolvida na síntese de novas piridinas, propondo-se assim a inibição pleotópica da activação das células T. É um fármaco já utilizado na terapêutica de Artrite Reumatóide^[155] sendo reconhecidos efeitos teratogénicos, hepatotóxicos e da supressão da medula óssea. Tem efeitos imunomoduladores incluindo a capacidade de suprimir a Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) e, administra-se diariamente por via oral.

5.7.) Terapêuticas Farmacológicas Imunomoduladoras Emergentes

5.7.1.) Laquinimod

Trata-se de um fármaco imunoregulador com excelente biodisponibilidade oral, sem que lhe sejam atribuídas propriedades imunossupressoras. Foi objectivo de dois estudos de fase I que mostraram uma boa tolerância do fármaco nas doses de 0,1 mg e 0,3 mg, o resultado a nível de Ressonância Magnética (RM) foi positivo menos de 44% de lesões para a dose mais elevada, mas os parâmetros clínicos não indicaram qualquer resposta.^[156]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

Outro estudo em fase II, testou 0,3 mg e 0,6 mg, com a dose maior a revelar eficácia a nível de RM, assim como na redução no número de surtos, pacientes sem surto, e tempo até ao próximo surto.^[157]

A tolerância foi reportada como excelente para além da subida do valor das transaminases hepáticas dependendo da dose.^[157]

5.7.2.) Ácido Fumárico

Trata-se de um imunomodulador para tratamento da psoríase. O éster de ácido fumárico (FAE) foi utilizado em doses de 120, 360, e 720 mg/dia durante 24 semanas.

A dose mais elevada mostrou eficácia na Ressonância Magnética (RM) com menos lesões. Os efeitos adversos são, a cefaleia, nasofaringite, e náuseas que foram semelhantes com o fármaco e placebo.^[158]

É bem provável que venha a constituir uma alternativa por via oral para o tratamento da Esclerose Múltipla (EM).^[158]

5.8.) Terapêutica Farmacológica com Metil Prednisolona Intra Venosa

A metilprednisolona pela via intravenosa (IV) trata-se de um glucocorticóide sintético normalmente usado devido às propriedades anti-inflamatórias e inibitórias sobre a proliferação de células progenitoras neuronais (NPCs) endógenas,^[100] é indicado no retardamento do desenvolvimento sustentado, estado agravado da deficiência, e redução do número de lesões do sistema nervoso central (SNC).^[100]

Os efeitos adversos mais frequentes são vômitos, febre, paraplegia e meningoencefalopatia.^[100]

A terapêutica combinada dos anti-inflamatórios esteróides e o interferão beta (INF- β), está associada com a redução da actividade de metaloproteínas de matriz,

mediando a redução da passagem dos linfócitos T do endotélio vascular para o cérebro. [100]

A metilprednisolona inibe a di-hidrofolato-reductase e o agente anti-tumoral citarabina uma pirimidina. [100]

5.9.) Terapêuticas Farmacológicas Imunossupressoras Emergentes

5.9.1.) Treosulfan

É um agente alquilante aprovado para o tratamento do carcinoma do ovário. Tem um perfil de efeitos adversos mais favorável que o da ciclofosfamida. Foi recentemente estudado em ensaio aberto em 11 doentes na dose de $7\text{mg}/\text{m}^2$ de área corporal, cada 4 semanas durante 3 meses (4 ciclos) seguido de um ciclo cada 3 meses e nos 8 meses seguintes. [159]

O tratamento revelou-se seguro e bem tolerado, com 9 doentes a permanecerem no estudo com estabilização ou melhoria na escala estendida de estado de incapacidade (EDSS). [159]

Não ocorreram surtos durante o tratamento e o número médio anual de surtos reduziu-se de forma significativa comparando com o período pré-estudo. [159]

A actividade na Ressonância Magnética (RM) sofreu uma redução das lesões gadolinio (Gd+) em T1. [159]

5.9.2.) Cladribina

É um imunossupressor [160] análogo das purinas resistente à actividade da enzima adenosina desaminase, estando já aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA)

para o tratamento de leucemias de células pilosas. Provoca uma acumulação de desoxinucleótidos selectivamente em linfócitos (devido á reduzida proporção de desoxicitidina cinase-5´ nucleotidase nestas moléculas), causando a sua apoptose.

Atingindo relativamente mais células T auxiliares (CD4+) e citotóxicas (CD8+), poupando células B e células *Natural Killer* (NK) ^[161] tornando-o particularmente atraente no tratamento de doenças auto-imunes designadamente Esclerose Múltipla (EM) e Psoriase.

5.10.) Terapêutica Farmacológica Emergente de Anticorpos Monoclonais

5.10.1.) Alemtuzumab

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente ao antigénio de superfície CD52 presente em células do sistema imune designadamente linfócitos, monócitos, macrófagos, células *Natural Killer* (NK), células dendríticas e alguns granulócitos levando á sua destruição ^[135]. Está aprovado no tratamento de Leucemia Linfocítica Crónica de células B (**Figura 5.14**). ^[136]

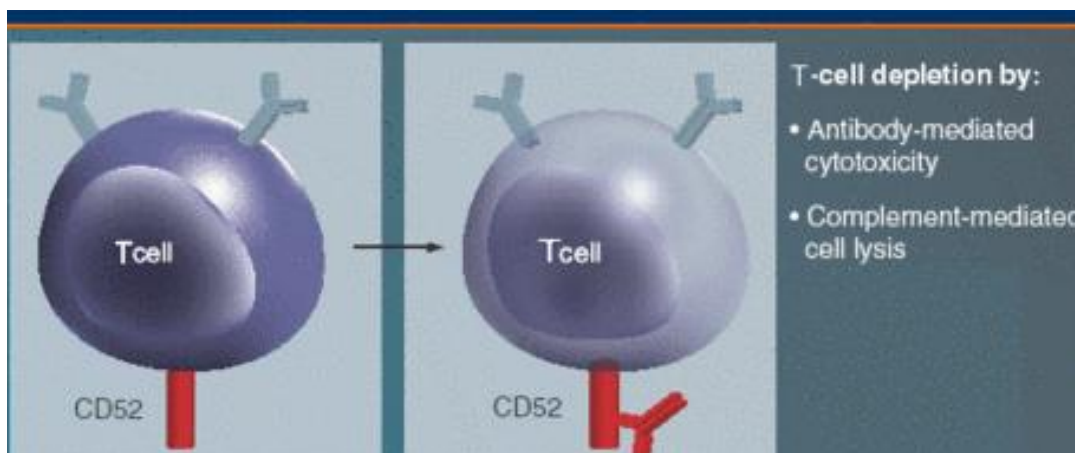


Figura 5.14: Mecanismo de acção do Alemtuzumab actuando através da ligação à proteína de superfície CD52 de uma célula T ^[162]

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Em Dezembro de 2002 teve início um ensaio clínico de fase II comparativo do alemtuzumab com o interferão β -1a na dose de 44 μ g, ^[137] em formas precoces de Esclerose Múltipla (EM) como terapêutica de primeira linha. Foram incluídos 334 doentes, durante 36 meses, tratados com alemtuzumab (12 ou 24 mg pela via intravenosa por dia durante 5 dias como tratamento inicial seguido de um tratamento anual, 3 dias/ano nos anos seguintes). Neste ensaio ficou patente a superioridade do alemtuzumab relativamente ao interferão β -1a na dose de 44 μ g na redução da taxa de surtos 69%, e 79% nos doentes tratados com a dose de 24mg e 12 mg respectivamente, e na redução do risco progressão de incapacidade 75% com a dose mais baixa e 67% para a dose mais alta, paradoxalmente. Os doentes tratados com qualquer das doses, também obtiveram uma redução estatisticamente significativa de incapacidade, medida pela escala estendida de estado de incapacidade (EDSS), comparativamente á fase de pré-tratamento.

O estudo foi, uma vez mais voluntariamente suspenso em Setembro de 2005 sob controlo da *Food and Drugs Administration* (FDA), após o aparecimento de 3 casos de Púrpura Trombocitopénia Idiopática (PTI) em que um dos casos foi fatal. As reacções adversas á infusão foram duas vezes mais frequentes com alemtuzumab e incluíram, febre, náusea, vómito e hipotensão que ocorreram até às 48 horas após administração. Outros efeitos secundários significativamente mais frequentes no grupo de tratamento com o alemtuzumab incluíram alterações tiróides do tipo auto-imune e infecções.

A utilização do alemtuzumab na clínica ^[163] requer uma pré-preparação para evitar efeitos adversos da infusão (paracetamol e anti-histamínicos), vigilância hematológica apertada, e também ter atenção à função tiróide e a possíveis infecções oportunistas.

Dois ensaios clínicos de fase III encontram-se actualmente a decorrer, ambos comparativos com interferão β -1a na dose de 44 μ g, um em doentes com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR) em que qualquer terapêutica imunomoduladora não foi eficaz.

5.10.2.) Rituximab

Rituximab foi o primeiro anticorpo monoclonal ^[164] aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para o Linfoma de Hodgkin, e mais recentemente para formas graves de Artrite Reumatóide. É obtido a partir de engenharia genética, mistura quimérica murino parcialmente humanizado, é um anticorpo monoclonal específico para o antígeno de superfície CD20 expresso nos linfócitos B. Foi feito um ensaio clínico de fase II com este fármaco na Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR) randomizado contra placebo em que 69 doentes receberam rituximab em duas infusões de 1000 mg com um intervalo de duas semanas e 35 pacientes um esquema idêntico ao de placebo. Durante 6 meses de estudo houve um benefício significativo no grupo tratado com rituximab traduzido por uma redução de 91% do número de novas lesões na Ressonância Magnética, redução do número de lesões captantes e 58% de redução de taxa de recaídas. Os efeitos adversos excepto os da infusão que se resolveram com a terapia adequada (paracetamol e anti-histamínico), foram semelhantes ao do grupo placebo.

Contrariamente às melhores expectativas, não houve benefício significativo no ensaio clínico de fase II do rituximab em fases primárias progressivas.

Foi no entanto demonstrado que num subgrupo de doentes com inflamação activa, o rituximab diminuiu de forma significativa o número de lesões captantes de contraste (**Figura 5.15**). ^[165]

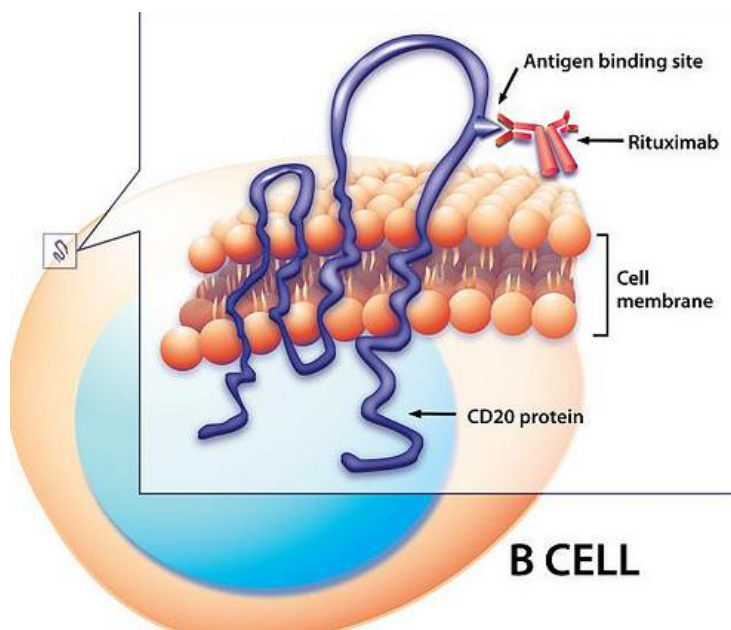


Figura 5.15: Mecanismo de acção do Rituximab o anticorpo monoclonal anti-CD20 dos linfócitos B ^[166]

Tem existido alguma apreensão pela comunidade científica relativamente ao uso de rituximab e o risco de ocorrência de Leucoencefalite Multifocal Progressiva (PML), existindo até á data casos descritos de distúrbios linfoproliferativos de células B, Lúpus Eritematoso Sistémico, Artrite Reumatóide, Pancitopenia Autoimune, Púrpura Trombocitopénia. Em doentes com Esclerose Múltipla (EM) não se verificou a ocorrência de nenhum caso, mas ainda se desconhece o risco. ^[167]

5.10.3.) Daclizumab

Daclizumab é um anticorpo monoclonal humanizado aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a prevenção de rejeição de transplantes ^[168]. Actua por bloqueio da molécula CD25 que constitui o epitopo de ligação da Interleucina-2 (IL-2) no receptor da IL-2 (IL-2R), interferindo desta forma na proliferação de linfócitos T e, com a cascata dos eventos pro-inflamatórios que contribuem para a rejeição de transplantes, e doenças auto-imunes relacionadas (**Figura 5.16**). ^[169]

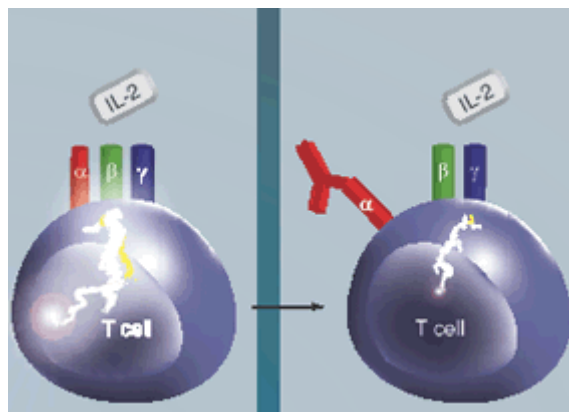


Figura 5.16: Daclizumab liga-se ao CD25 que bloqueia a ligação da IL2 ao IL-2R em grande parte mas não totalmente. ^[170]

Na academia americana de neurologia de 2008 foram apresentados os resultados de um ensaio clínico “add-on” de daclizumab e interferão beta *versus* interferão beta e placebo ^[171] (CHOISE study) que inclui 230 doentes com Esclerose Múltipla (EM) activa com mais de uma exacerbação nos últimos 12 meses ou presença de lesões captantes de contraste em T1 na Ressonância Magnética (RM). Os doentes distribuídos em três grupos, receberam daclizumab 2mg/kg subcutânea (SC) a cada 2 semanas, 1 mg/kg SC cada 4 semanas ou placebo. Às 24 semanas o grupo que efectuou a dose elevada (2mg/kg) apresentou 72% de redução de lesões de contraste. Como efeitos secundários do fármaco foram descritos infecções de grau 3 e reacções cutâneas.

Estão actualmente em curso vários ensaios clínicos de fase II do daclizumab na Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR) com controlo por placebo.

5.10.4.) Ofatumumab

Ofatumumab é um novo anticorpo monoclonal anti-CD20 completamente humano na sua constituição, foi recentemente aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) no tratamento da Leucemia Linfocítica Crónica Refractária. O alvo deste anticorpo é diferente do rituximab e dos outros anti-CD20, ligando-se a um epitopo mais superficial da molécula CD20 que lhe parece conferir mais eficácia na destruição dos linfócitos B mediada pela activação do complemento (**Figura 5.17**) ^[172].

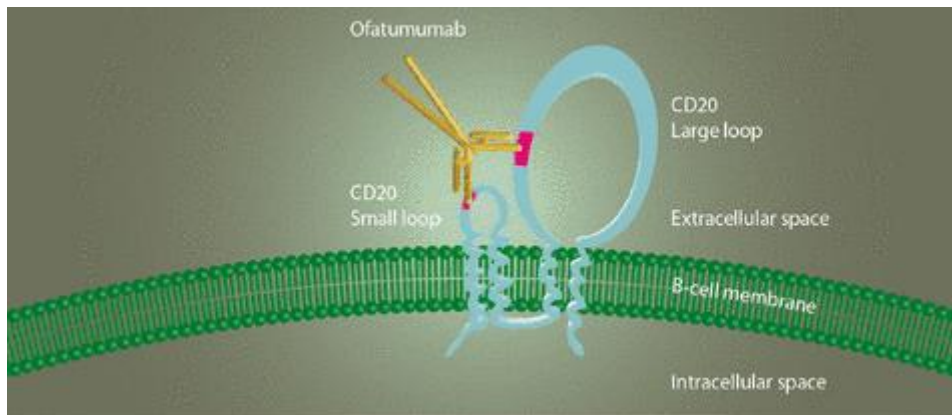


Figura 5.17: Ligação do ofatumumab à molécula CD20 junto da membrana celular. ^[173]

É melhor tolerado do que o rituximab, com menos reacções adversas relacionadas com a infusão ^[174].

Para avaliar a segurança e determinar a dose eficaz no tratamento da Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR), encontra-se a decorrer um ensaio clínico de fase II/III controlado por placebo com 324 doentes incluídos.

5.10.5.) Ocrelizumab

É um anticorpo monoclonal anti-CD20 humanizado (90-95% humano), menos imunogénico e portanto com menos potencial de reacções adversas associadas á infusão que o rituximab ^[175]. Actualmente encontra-se em ensaio de fase II no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR), controlada por placebo e interferão beta 1a (INF β -1a) intramuscular (IM) ou placebo.

5.11.) Plasmaferése

Foram realizados vários estudos em doentes com Esclerose Múltipla (EM) utilizando a plasmaferese como tratamento de base, no intuito de eliminar os agentes nocivos supostamente implicados na patogénese da EM.

A plasmaferese pode ser uma alternativa válida para os doentes com surtos agudos graves de EM que não respondem ao tratamento intravenoso com metilprednisolona, no intuito de eliminar do plasma alguns agentes nocivos supostamente implicados na patogenia da EM (7 sessões de 40-60 ml/Kg em dias alternados durante 2 semanas).^[176]

Os estudos publicados referem 40-45% de respostas significativamente positivas.

5.12.) Outras Terapêuticas Farmacológicas Emergentes

O método promissor do tratamento iniciado na Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR) consiste na administração de biliões de antígenos da proteína mielina específicos para as células dos leucócitos que pertencem ao sistema imunitário do próprio paciente, com o fim e objectivo de que o próprio sistema imunitário reconhecer os antígenos da proteína mielina inofensivos para eles e com potencial tolerância á proteína mielina.^[177]

O processo deste tratamento é devido á interrupção das respostas imunes do doentes que já estavam activadas e, também para impedir a activação de outras células auto-imunes do sistema imunitário. Este processo não altera a resposta das células do sistema imunológico a infecções patogénicas e reduz a reactividade ao antígeno da proteína mielina mediado pelas células auto-imunes aproximadamente entre os 50% e os 75%.^[177]

6.) Características Clínicas

6.1.) Efeito da Doença na Gravidez

O número de complicações obstétricas nas mulheres com Esclerose Múltipla (EM) e de complicações do recém-nascido (prematuridade, baixo peso ou malformações fetais), é semelhante ao da população saudável ^[178]. O número de dias de hospitalização para o parto é maior nas doentes com EM, mas sem aumento de outras complicações obstétricas ou aborto. A anestesia epidural, pode ser efectuada em doentes com EM, não tendo sido descrita associação com o aumento de incapacidade pós-parto ou com o aumento do número de surtos ^[179] nestes doentes. No caso de surgir um surto durante a gravidez, deve ser feita uma avaliação e, de acordo com a gravidade do mesmo deve ser feita a orientação terapêutica, nomeadamente a indicação para realizar corticoterapia endovenosa em bolús.

Sendo a EM uma doença crónica, existem alguns aspectos a salientar na mulher grávida com EM, ^[179] a anemia pode ocorrer de forma mais frequente, devido à coexistência de deficit nutricionais, sendo fundamentais os suplementos vitamínicos e ácido fólico.

As infecções urinárias e a obstipação podem agravar-se durante a gestação, uma vez que o útero leva a um aumento da pressão na bexiga e intestino, órgãos frequentemente com disfunção neurogénica em doentes com EM. O risco de diabetes gestacional é maior, especialmente em doentes que foram submetidos a vários ciclos de metilprednisolona.

A incapacidade das doentes com EM não parece ser influenciada pela gravidez, parto ou período pós-parto ^[180], mesmo em doentes que apresentam surtos nesse período.

Em alguns estudos, a amamentação tem sido descrita como estando associada á redução do risco de surtos após o parto.

6.1.1.) Terapias Durante a Gravidez e Lactação

A Esclerose Múltipla (EM) afecta predominantemente mulheres na fase de gestação. Existem questões importantes denominadamente a tolerância e a segurança da terapêutica na Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR) na suspensão da terapia modificadora da doença (TMD) devido ao aumento da taxa de recaídas, ^[181] no entanto, devem ser interrompidos na mulher que deseja engravidar ou no caso de gravidez.

O potencial efeito abortivo ou teratogénico dos interferão beta (INF- β) ainda é controverso, não existindo evidências claras, pelo que estão contra-indicados durante a gravidez e devem ser suspensos se a mulher engravidar ou planejar engravidar durante o tratamento ^[182] ^[183]. Relativamente á amamentação, as recomendações actuais desaconselham a administração concomitante de interferão beta devendo-se manter o tratamento geralmente com imunoglobulina humana intravenosa (IGIV)

A molécula de INF- β , tem um peso molecular elevado e, pequena difusão através da barreira placentária que separa a entidade materna do feto, ^[181] no entanto, não existe ainda nenhuma abordagem consensual ao tratamento durante a gravidez.

Atendendo á possibilidade de aumento do risco de aborto espontâneo, associado a alguns imunomoduladores, continua licita a decisão de interrupção apenas perante a certeza de gravidez, com a sua retoma na fase final da gravidez ou no pós-parto ^[108]^[181].

A terapêutica com o acetato de glatirâmero (GA), é classificado de categoria B, e o INF β , de categoria C em estudos animais pela *Food and Drugs Administracion* (FDA), dos Estados Unidos da América (EUA), no que diz respeito á gravidez, devido, á ausência de risco fetal para o GA e, á existência de abortos espontâneos para o INF β ^[181].

6.2.) Esclerose Múltipla na Infância

O tratamento dos surtos na idade pediátrica, é igual ao dos adultos, corticóides endovenosos, metilprednisolona, durante os 3 e os 5 dias. A dose habitualmente usada é de 20-30 mg/kg/dia. Alguns clínicos optam por fazer desmame com prednisolona oral

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

durante 10-14 dias. A dose usada é 1 mg/kg/dia, numa dose única matinal, reduzindo progressivamente 5 mg de três em três dias. ^[112]

Em algumas crianças em que a resposta não é conhecida no primeiro ciclo de corticoterapia, pode haver sucesso com um segundo ciclo de 3-5 dias. ^[181]

As imunoglobulinas (Ig) têm sido utilizadas com eficácia nos doentes com fraca recuperação com os corticóides e, naqueles que ao retirar a corticoterapia há recorrência dos sintomas ou naqueles que apresentam contra indicações para o seu uso. A dose recomendada é de 2g/kg em dois a cinco dias. ^[112]. Nas situações mais devastadoras em que há desmielinização mais extensa com encefalopatia grave ou depressão respiratória e, tetraplegia por alcance do tronco cerebral, há indicação nos adultos que não respondem aos corticosteróides para plasmaférese que é um processo de remoção de elementos do plasma sanguíneo que podem ser responsáveis por algumas doenças (a indicação mais comum é para remoção de anticorpos e complexos autoimunes). Nas crianças a sua utilização é desconhecida. ^[112]

7.) Tratamento Sintomático

Muito se investiga sobre a possibilidade de um tratamento curativo efectivo para a Esclerose Múltipla (EM), o médico em contacto directo com o doente deve tratar de aliviar os sintomas da doença. É essencial avaliar detalhadamente os sintomas, a sua gravidade e o impacto que tem sobre a vida diária do doente.

É importante recordar que a EM é uma doença crónica cujos sintomas podem piorar e, que, portanto, o doente deve ser reavaliado periodicamente para ajustar o tratamento sintomático segundo as necessidades do mesmo. Também, se não se tratam alguns sintomas, podem precipitar ou piorar outros como por exemplo a fadiga e a depressão que podem fazer diminuir o exercício físico e por sua vez aumentar a prisão de ventre e a espasticidade.

7.1.) Alterações Motoras

7.1.1.) Espasticidade

Os objectivos do tratamento da espasticidade devem ser, melhorar a função, aliviar a dor e facilitar o cuidado do doente. Alguns fármacos melhoram notavelmente a espasticidade e devem ser utilizados sempre que seja necessário. Embora as revisões sistemáticas não encontraram nenhum fármaco que tenha benefícios de forma conclusiva e portanto suas evidências eram insuficientes para estabelecer recomendações, alguns tratamentos podem ajudar a melhorar os sintomas de forma individual dos doentes com Esclerose Múltipla (EM) devem ser ensaiados caso necessário.

O baclofeno (Lioresal®) ^[184] é o fármaco mais utilizado para tratar espasticidade. É um análogo do ácido gama aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com efeitos inibitórios, especialmente entre os neurónios espinhais.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Reduz a actividade do reflexo de estiramento, e em consequência diminui as cólicas. O seu efeito secundário mais importante é o aumento da debilidade das extremidades espásticas, com um possível efeito negativo sobre a deambulação. Outros efeitos secundários são neuropsiquiátricos (euforia, depressão, alucinações, confusão), neurológicos (ataxia, tremor, nistagmo) e gastrointestinais (náuseas, diarreia). Inicia-se o tratamento oral com a dose de 10 mg a cada 8 horas, que se são toleradas podem aumentar-se a 25 mg cada 6 horas.

A administração intratectal de baclofeno foi demonstrada ser um tratamento muito eficaz da espasticidade, mas com uma evidência limitada. Por isso a selecção cuidadosa dos doentes é muito importante visto que um tratamento evasivo com potenciais complicações pode produzir hipotensão, meningite e insuficiência respiratória. Também é um tratamento custoso.

A tizanidina (Sirdalud®) tem efeitos similares sobre o reflexo do estiramento, embora se crê que tem maior efeito que o baclofeno sobre o cérebro. Os efeitos secundários mais frequentes são secura da boca e tontura. A perda de força parece menor do que com o baclofeno. A dose habitual começa com 1 ou 2 mg cada 8 horas via oral, e, se é, bem tolerada pode aumentar-se a dose a 4mg cada 8 horas. A maior dispersão da dose (por exemplo, 2 mg 2 vezes ao dia) é útil na prevenção de tonturas.

O diazepam (Valium®) é um bom relaxante muscular, mas com efeitos sedativos intensos, nas doses necessárias para causar o relaxamento da espasticidade, que fazem com frequência a impossibilidade da sua utilização no tratamento da espasticidade.

O dantroleno tem uma acção periférica na inibição da contracção muscular. É muito eficaz no tratamento das cólicas dolorosas, mas tem um efeito nocivo sobre a força muscular. As doses iniciais são entre as 25 e as 50 mg por dia e pode aumentar-se até um máximo de 400 mg ao dia. Deve-se vigilar a toxicidade hepática.

Há evidências reportadas por ensaios clínicos de que os canabinóides podem ser potencialmente úteis no tratamento da espasticidade e oferecer um benefício adicional de neuroprotecção.

Se a monoterapia não é eficaz uma alternativa terapêutica pode ser a combinação de fármacos com diferentes mecanismos de acção.

As injecções intramusculares de toxina botulinica contribuem para o tratamento de contracturas locais, mas deve-se ter sempre em conta a relação entre o custo deste

tratamento para cada doente de forma individual, assim como a sua toxicidade, já que se precisam doses muito altas.

7.1.2.) Debilidade

A debilidade é um dos sintomas mais incapacitantes da Esclerose Múltipla (EM) porque limita directamente a mobilidade do doente. A 4-aminopiridina é um antagonista dos canais de potássio que melhora a condução dos axónios desmielinizados, e que se utiliza há mais de 20 anos no tratamento sintomático da Esclerose Múltipla (EM).^[161]^[185] Tem havido alguns problemas com a sua utilização já que o produto tem fabrico oficinal. Recentemente um laboratório desenvolveu uma formulação de libertação prolongada (Fampridina®), que submeteu a ensaios clínicos necessários á sua aprovação no tratamento sintomático da EM tendo já recebido autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal (**Figura 5.18**).

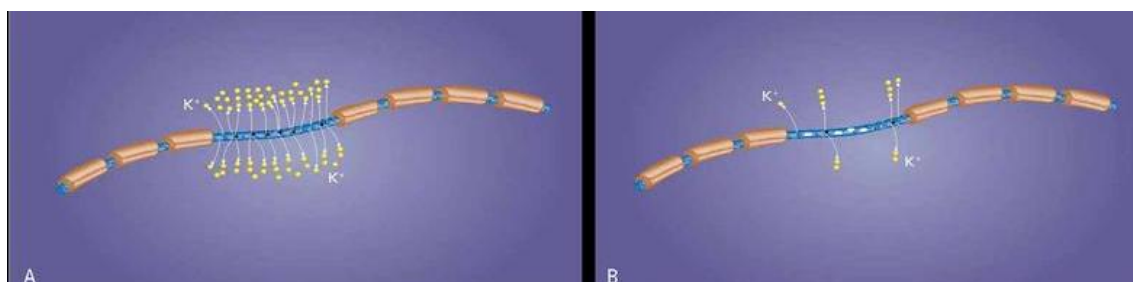


Figura 5.18: Mecanismo de acção da 4-aminopiridina (4-AP). A) Saída de K^+ (ião de potássio) do axónio desmielinizado B) bloqueio dos canais de K^+ pela 4-aminopiridina (4-AP)^[186]

O fármaco parece ser principalmente útil nos doentes com formas secundárias progressivas e com dificuldades na marcha. O efeito adverso mais temido é a possibilidade do fármaco desencadear crises convulsivas em doentes susceptíveis.

7.1.3.) Tremor e Ataxia

O tremor é um sintoma frequente e bastante incapacitante para o doente. O fármaco mais utilizado para o seu tratamento é o clonazepan. As doses iniciais são de 0,5 mg por dia e pode aumentar-se até um máximo de 3 mg ao dia. Os efeitos secundários sedativos e de relaxamento muscular são as limitações principais para a utilização deste fármaco.

Não existe um tratamento actual apropriado para a ataxia.

7.1.4.) Fadiga

A fadiga tem um grande impacto na vida diária do doente com Esclerose Múltipla (EM) e aparece de alguma maneira em todos os doentes. A fisiopatologia da fadiga não se conhece bem. No seu tratamento utilizam-se vários fármacos, com resultados discretos em alguns doentes.

A amantadina demonstra algum benefício em alguns estudos em redor de 30% dos pacientes com uma dose de 200 mg ao dia. No geral é bem tolerada, e os seus efeitos secundários mais frequentes são, edema, *livedo reticularis*, diminuição da capacidade de concentração, nervosismo e alterações do sono.

Na fadiga também se emprega com êxito a 4-aminopiridina, mencionada atrás no tratamento da debilidade.^[187]

Os inibidores da recaptção de serotonina (fluoxetina 20 mg ao dia, paroxetina 20 mg ao dia, sertralina 50 mg ao dia) parecem obter resultados positivos sobre a fadiga.

7.2.) Alterações Urinárias

Os sintomas da bexiga são frequentes nos doentes com Esclerose Múltipla (EM). Os tipos de alterações mais frequentes são, a hiporreflexia do detrusor^[188], em que

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

pequenos volumes de urina desencadeiam a micção, com micções frequentes (urgência, frequência, incontinência), e a discinergia da bexiga, frequentemente combinada com hiperreflexia da bexiga, que é a alteração mais frequente na EM. Neste caso produzem-se indecisões na micção, micção interrompida, e esvaziamento miccional incompleto.

As infecções urinárias são frequentes, especialmente se existem volumes residuais elevados, e devem ser tratados de forma precoce.

Para a hiperreflexia do detrusor com volumes residuais pos-micção baixos (menos que 100 cc), utilizam-se anticolinérgicos orais para reduzir a hiperactividade do músculo detrusor da bexiga. O anticolinérgico ^[189] mais utilizado é a oxibutinina (Ditropan®). As doses habituais são de 5 mg a cada 8 ou 12 horas. Os efeitos secundários são os de qualquer anticolinérgico, secura da boca, alterações na acomodação visual e taquicardia. Outra alternativa é a propantelina (Pró-Banthine®) ou (Detrusitol®). Também se utilizam fármacos como o cloreto de tróspio (2 mg a cada 12 horas), o emepromium (entre as 50 e as 100 mg a cada 8 horas) e a diciclomina (20 mg a cada 6 horas).

Os antidepressivos tricíclicos ^[189] (imipramina, amitriptilina, e o nortriptilina) podem ser empregues, pelas suas propriedades antimuscarínicas, isoladas ou em associação e em doses baixas.

A desmopresina, fármaco análogo da vasopresina, pode reduzir a frequência urinária e, a noctúria em alguns doentes que não responderam aos fármacos anticolinérgicos. Se for administrado em aerossol nasal tem efeitos secundários, de hiponatremia dilucional, cefaleia, náuseas e vômitos.

Existem dados preliminares sobre a utilidade dos canabinóides no controlo da hiperactividade do detrusor.

Também se usam fármacos intrabexiga (anticolinérgicos, capsaicina, tóxina botulínica) com resultados esporádicos positivos. Estes tratamentos só podem ser administrados em centros muito especializados.

Para a discinergia da bexiga pode empregar-se a prazosina para diminuir a discinergia entre o esfíncter e o detrusor através da relação do esfíncter interno. A dose inicial é de 0,5 mg ao dia e, se não houver problemas de hipotensão, pode aumentar-se a dose. Também pode utilizar outros alfas bloqueantes, tansulosina (0,4 mg por dia), fenoxibenzamina (de 5mg a 10 mg cada 8 horas), doxazosina (de 4 mg a 16 mg ao dia),

nicergolina (de 15mg a 30 mg por dia). Todos eles têm efeitos secundários similares: hipotensão ortostática, síncope vasovagal, e ejaculação precoce.

Quando existem volumes residuais elevados (mais do que 100cc a 150 cc) os doentes respondem melhor á combinação dos agentes colinérgicos com autossondagem intermitente.

7.3.) Problemas do Controlo Intestinal

A alteração mais frequente é a prisão de ventre, que se previne com uma ingestão adequada de líquidos e dieta rica em fibras ou administrando metilcelulose ou um colóide hidrófilico. A incontinência fecal é muito mais infrequente, e deve-se tratar sintomaticamente como qualquer diarreia. ^[190]

7.4.) Alterações Sexuais

São frequentes, e estão habitualmente associadas a alterações urinárias, em caso contrário, deve pensar-se na existência de uma alteração psicogénica. No homem, a alteração da erecção é a mais frequente. A erecção normal produz-se pelo relaxamento dos músculos lisos e dos corpos cavernosos e das células endoteliais. Como resposta os corpos cavernosos e as células endoteliais libertam óxido nítrico, o qual estimula a formação de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) pela ciclase de guanilato, que produz o relaxamento do músculo liso. O sildenafil (Viagra®) é um potente inibidor da enzima que catalisa a GMPc no corpo cavernoso (fosfodiesterase tipo 5), aumentando a resposta penéana aos estímulos sexuais. Confirmou-se que é muito eficaz na disfunção erétil masculina, e num estudo duplamente sexo controlado com placebo foi demonstrado eficácia nos pacientes com Esclerose Múltipla (EM) e disfunção erétil, pelo que se deve empregar na actualidade como fármaco de eleição nos doentes com EM.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

Como terapia alternativa, pode-se recorrer á administração tópica de prostanglandina E1 (PGE1), que possui um índice mais alto de fracassos, podendo utilizar-se então a injeção intracavernosa (Caverject®).

A apomorfina sublingual, o tadanifinilo e vardanafilo (fármacos com o mecanismo de acção similar ao do sildenafil), foram aprovados para o tratamento da disfunção eréctil, e podem ser úteis no tratamento deste sintoma na EM.

As disfunções erécteis mais frequentes nas mulheres com EM são as anorgasmias. Em certas ocasiões podem melhorar com doses baixas de estrogénios em creme, de aplicação vaginal ou de prostaglandina E1 com administração vaginal ^[191].

O sildenafil está provado que em mulheres pode melhorar alguns aspectos da disfunção sexual feminina, sendo então possível que seja eficaz também nas mulheres com EM.

7.5.) Dor

A dor músculo esquelética responde com os anti-inflamatórios esteróides, igualmente com doentes com outras patologias.

Muitos doentes queixam-se de dores paroxísticas e de sensações dolorosas estranhas. Estes sintomas respondem bem com a carbamazepina e com outros anti-epiléticos administrados nos tratamentos habituais. ^[188]

A dor neurogénica crónica é especialmente difícil de tratar e requer, na maior parte dos casos, tratamentos combinados que incluem analgésicos convencionais pela via oral ou intratectal, antidepressivos tricíclicos e estimulação nervosa transcutânea (TENS).

7.6.) Sintomas Paroxísticos

A nevralgia do trigémio e a epilepsia devem receber o tratamento habitual. Outro tipo de alterações paroxísticas, mais infrequentes, e auto-limitadas, e respondem bem,

normalmente á carbamazepina e a outros fármacos anticonvulsivantes (gabapentina, topimarato) nas doses habituais. Nalguns casos, este transtorno paroxístico está relacionado com um foco que terminam com o tratamento com corticosteróides mais do que com o tratamento sintomático, ou com a combinação de ambos.

7.7.) Alterações Psicológicas

A alteração mais frequente é a depressão, deve-se tratar com orientações padrão. A gestão da depressão consiste em reconhecer em primeiro lugar, o transtorno e, depois, um tratamento psicológico e farmacêutico adequado. O uso de novos inibidores de recaptação da serotonina pode ser recomendado, baseado no menor número de efeitos adversos.

7.8.) Transtorno do sono

As alterações do sono são infra diagnosticados na Esclerose Múltipla (EM). Geralmente consistem em sonolência diurna, latência de sono prolongada e mau despertar nocturnos. Em certas ocasiões podem surgir movimentos periódicos durante o sono.

Há que considerar se estes transtornos se tratam de efeitos secundários de alguma medicação ou que estejam associados a outros transtornos do estado de ânimo ou relacionado com sequelas da medicação, como disfunção da bexiga, espasmos. ^[192]

Uma boa higiene do sono é fundamental, redução do consumo de cafeína, nicotina e, horários estáveis. Podem-se utilizar fármacos indutores do sono, durante ciclos curtos, que ajudam a regular os ritmos de sono.

Os movimentos periódicos durante o sono, uma vez identificados, podem tratar-se com levodopa (50 mg por dia ao acordar). Outras alternativas são a bromocriptina, pergolida, trazodona, clonazepam, valproato e gabapentina.

7.9.) Outros Sintomas

7.9.1.) Sintomas Visuais

Se existe diminuição da acuidade visual, os doentes devem-se dirigir a uma clínica oftálmica, onde se avaliará a correcção da perda da visão. Os movimentos involuntários dos olhos diminuem a visão e podem-se tratar com fármacos como o baclofeno, gabapentina, isoniazida e memantina.^[193]

7.9.2.) Vertigens

As vertigens podem melhorar com os tratamentos actuais deste sintoma: cinarizina e clorperazina. A fisioterapia tem um papel importante quando a situação é crónica.

7.9.3.) Disfagia

A disfagia pode aparecer em 45% dos doentes. Quando é leve, pode tratar-se mediante conselhos e exercício dirigido por uma fonoaudiologia. Nesta fase pode-se adicionar espessantes que adicionados aos alimentos líquidos, facilitam a deglutição durante um tempo. Se a disfagia é grave, deve-se avaliar com uma vídeo fluoroscopia e no caso da deglutição ser insegura ou que a alimentação seja inadequada, pode-se implementar uma gastrostomia percutânea.

7.9.4.) Disartria

A disartria é comum nos doentes com Esclerose Múltipla (EM). Melhora com um programa de fonoaudiologia orientado especificamente para ele.

Os sintomas a que os doentes conferem prioridade nos tratamentos são os relacionados com a mobilidade (espasticidade debilidade e ataxia), a fadiga, a disfunção urológica, intestinal e sexual, a disfunção cognitiva e os sintomas visuais.

IV) CONCLUSÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, que tende a condicionar incapacidade progressiva, com grande impacto nas atividades de vida diária do doente.

O grau de incapacidade e de progressão da doença, nos doentes com EM, está particularmente relacionado com a neurodegeneração. As terapêuticas modificadoras da doença, atualmente aprovadas para o seu tratamento, são parcialmente eficazes na prevenção da destruição axonal, dependente de fenómenos inflamatórios autoimunes, mas são praticamente destituídas de eficácia, na prevenção ao tratamento da degeneração, na fase progressiva. O aumento do conhecimento no campo da fisiopatogenese da EM, verificado nos últimos anos, tem permitido às indústrias farmacêuticas criar e estudar novos medicamentos, com mecanismos de ação focados na prevenção da neurodegeneração.

Com o aumento do número de terapêuticas aprovadas, novas questões irão surgir, nomeadamente, no que diz respeito à escolha do tratamento inicial, sequência com que os medicamentos vão sendo introduzidos posteriormente e possíveis combinações terapêuticas.

No futuro, o objetivo é melhorar as estratégias terapêuticas para a EM, podendo esta melhoria passar pelo estudo e futura aplicação de combinações, entre agentes farmacológicos com mecanismos de ação complementares.

As principais linhas de investigação no tratamento de EM estão orientadas para pesquisa da patogenia da EM, para a procura de tratamentos mais cómodos, eficazes e toleráveis para a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), para a criação de terapias para os sub-tipos progressivos; para estratégias de neuroprotecção; e para a procura de tratamentos eficazes dos sintomas. Estão a ser investigados vários tratamentos que limitam os efeitos das exacerbações ou que atenuam a perda de funções.

Entre os agentes para o tratamento da EMRR que se têm mostrado promissores em segundas fases de ensaios clínicos estão o alemtuzumab, daclizumab, rituximab, dirucotide, BHT-3009, cladribina, fumarato de dimetilo, estriol, laquinimod, peginterferão beta-1a, minociclina, estatinas, tensirolímus e teriflunomide.

V) BIBLIOGRAFIA

- [1] – national multiple sclerosis society (2003) The History os MS: the Basic Facts. Disponível em: http://www.nationalmssociety.org/brochures-History_ofMS1.asp. Acedido a: 15 Setembro 2013
- [2] – “Estrutura do neurónio e diferença da bainha de mielina num nervo normal e num nervo danificado” disponível em: <http://projetoapemaria.blogspot.pt/2011/07/esclerose-multipla.html/>. Acedido a 14-11-2013
- [3] – The IFNB Multiple Sclerosis Study Group Interferon β -1b is effective in Relapsing-Remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
- [4] – Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA e col. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
- [5] – Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA e col. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 480-489.
- [6] – Weishenker BG, O’Brien PC, Petersson TM e col. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
- [7] – Compston A. The epidemiology of multiple sclerosis: principles, achievements and recommendations: *Ann Neurol* 1994; Suppl 2: S211-S217
- [8] – Paty DW, Ebers GC. Multiple Sclerosis. *Contemporary Neurology series* 1998; 50: Chapter 4
- [9] – Laia Grau-López, Maria Luisa Granada, Dàlia Raïch-Regué, Mar Naranjo-Gómez, Francesc E Borràs-Serres, Eva Martínez-Cáceres and Cristina Ramo-Tello. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. 2012
- [10] – Dyment DA, Steckley JL, Willer CJ, et al. An extended pedigree with multiple sclerosis suggests autosomal dominant inheritance. *Brain* 2002, 123: 641-649
- [11] – Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. VIII. Familial multiple sclerosis. *Brain* 2002, 125: 1-9
- [12] – Robertson NP, Fraser M, deans J, et al. Age adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996, 119: 449-455
- [13] – Sadovnick, AD, et al. a population based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993, 33: 281-285.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

- [14] – Ebers GC, Sadovnick, AD, Dymment Da, et al. For the Canadian Collaborative study group, a parent of origin of effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *The Lancet* 2004, 363: 857-850.
- [15] – Orton SM, Herrera BM, Yee IM et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurology* 2006, 5: 932-936.
- [16] – Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. B-lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis. *Lancet* 1976, 2: 1261-1265.
- [17] – Lincoln MR, Montepetit A, Cadez MZ, et al. a predominant role for HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005, 37: 1108-1112.
- [18] – Bertrams J, Kuwert EE. HLA antigen frequencies in multiple sclerosis. Significant increase of HL-a3, HL-A10 and W5, and decrease of HL-12. *Eur J Neurol* 1972, 7 (1): 74-78.
- [19] - The international multiple sclerosis genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study. *N Engl J Med* 2007, 357.
- [20] - Barker JN, Byam CE, Kernan NA, et al.: Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant* 16 (11): 1541-8, 2010.
- [21] – Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000, 11: 220-224.
- [22] – Phol D, Krone B, RostasyK, et al. High seroprevalence os Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006, 67: 2063-2065.
- [23] – Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006, 59: 449-503.
- [24] – Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. temporal relationship between elevation of Epstein-bar virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005, 293: 2496-2500.
- [25] – Buljevac D, Van Doornum GJ, Flach HZ, et al. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76: 1377-1381.
- [26] – Andersen O, Lygner PE, Bergstrom T, et al. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol* 1993, 240: 417-422.
- [27] – Hunter SF, Hafler DA. Ubiquitous pathogens. Link between infection and autoimmunity in MS? *Neurology* 2000, 55: 164-165.
- [28] – Hawkes CH. Are multiple sclerosis patients risk-takers? *QJM* 2005, 98:895-911

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [29] – Van der Mei IA, Ponsoby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype and risk of multiple sclerosis: a case control study. *BMJ* 2003, 327: 316-321.
- [30] – Brown SJ. The role of Vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2006, 40: 1158-1161.
- [31] - Marco A. Lana-Peixoto, Elizabeth R. C. Frota, Gilberto B. Campos, Leonardo P. Monteiro on behalf of the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. (2011) “the prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil”
- [32] – Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update :*Neurol Sci* 2001 Apr; 22(2): 117-139.
- [33] – Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002 Jul; 104(3): 182- 191.
- [34] – Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, e tal. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2003 Jan; 22(1): 65-74.
- [35] – Alandro Y, Alemny MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands Spain. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 70-75.
- [36] – Ares B, Polman CH. Estudio epidemiológico de esclerosis múltiple en Santiago de Compostela. Tesis Doctoral Universidad de Santiago de compostela. 2004.
- [37] – McDonnl GV, Haekins SA. Multiple sclerosis in Northern Ireland: a historical and global perspective. *Ulster Med J* 2000; 69: 97-105.
- [38] – Bhigjee AI, Moodley K, Ramkissoon K. Multiple sclerosis in KwaZulu Natal, South of Afirca: an epidemiological and clinical study. *Mult Scl* 2007 Nov; 13(9): 1095-1099.
- [39] – Pugliati M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Rosati G, Multiple sclerosis prevalence among Sardinians: further evidence against the latitude gradient theory. *Neurol Sci* 2001; 22: 163-165.
- [40] – Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001 Jan; 103(1): 20-26.
- [41] – Savettieri G, Ragonese P, Aridon P, Salemi G, Epidemiology of multiple sclerosis in Sicily. *Neurol Sci* 2001; 22: 175-177
- [42] – Pugliati M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Rosati G, Multiple sclerosis prevalence among sardinians: further evidence against the latitud gradient theory. *Neurol Sci* 2001; 22: 163-165

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

- [43] – Dean G, Elian M, Galea de Bono A, Pace Asciak R, Vella N, Mifsud V, Aquilina J, Multiple Sclerosis in Malta in 1999: an update. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 73: 256-260
- [44] – Sempere AP, Claveria LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology* 1995 Jan; 45(1): 202.
- [45] – De la Maza M, Garcia J, Bernal J, Fuentes M. [A review of the epidemiology of multiple sclerosis in México]. *Rev Neurol* 2000 Sep 1; 31(5): 494-495.
- [46] – Corona T FJ. Esclerosis multiple (EM) en A merica Latina. *Revista espanola de esclerosis multiple* 12; 2010: 5-8.
- [47] – “Prevalência da Esclerose Múltipla em todo o Mundo”. Disponível em: <http://www.terapia-polemica-usa-vitamina-d-em-doses-altas-contr-esclerose-multipa.1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/1096497.shtml>. Acedido a: 19 de Junho de 2013.
- [48] – Oehninger C, Rega I, Ketzoian C. Multiple Sclerosis in South America. *Rev Neurol* 2000; 156(3): S163.
- [49] – “Indivíduos na América do Sul com Esclerose Múltipla”. Disponível em: <http://esclerosemultipa.wordpress.com/2006/page/10/>. Acedido a: 25 de Março de 2013
- [50] – Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikstrom J, Palo J, Hakama M. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand* 2001 Mar; 103(3): 153-158.
- [51] – Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Stogiu A, Castiglia P, Solinas G, et al. Multiple Sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. *Eur J Neurol* 2002 Jul; 9(4): 329-341.
- [52] – Grimaldi LM, Salemi G, Grinaldi G, Rizzo A, Marzilolo R, Lo Presti C, e tal. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna, southern Italy. *Neurology* 2001 Nov 27; 57(10): 1891-1893.
- [53] – Koch-Henriksen N, Rasmussen S, Stenager E, Madsen M. The Danish Multiple sclerosis registry. History, data collection and validity. *DanMed Bull* 2001 May; 48(2): 91-94.
- [54] – Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007 Feb; 194(1-2): 7-17.
- [55] – “Incidência da Esclerose Múltipla em todo o Mundo”. Disponível em: http://www.infopaco.com.br/acontece_/18/esclerose-multipa-ja-afeta-mais-de-2-milhoes-de-pessoas-em-todo-o-mundo. Acedido em 9 de Agosto de 2013
- [56] – Matias-Guiu J, Fernandez o. Epidemiologia de la esclerosis multiple en Espana. Barcelona. *Prous Science* 2001.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [57] – Bryant J, Clegg A, Milne R, Polman CH. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 May; 70 (5): 574-579
- [58] – Martinez Yelamos S, Martinez Yelamos A, Hernandez Regadera JJ, Martin Ozaeta G, Arbizu Urdiain T. The social and work-related impact of multiple sclerosis. *Neurologia* 1999 Mar; 14(3): 107-110
- [59] – Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001 Jan; 8(1): 27-35
- [60] – Gonsette RE. Neurodegeneration in multiple sclerosis: the role of oxidative stress and excitotoxicity. *J Neurol Sci* 2008 Nov 15; 274(1-2): 48-53.
- [61] – Gonsette R. Immunosuppressants in multiple sclerosis: the past, the present and the future. *Revista Espanola de Esclerosis Multiple* 2008; 6: 11-21.
- [62] – Lassmann H. Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler* 1998 Jun; 47(6): 707-717.
- [63] – Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New Concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002 Apr; 3(4): 291-301.
- [64] – Wingerchuk DM, Luchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest* 2001 Mar; 81(3): 263-281.
- [65] – Birnbaum G, Polman CH. Stress Proteins: their role in the normal central nervous system and in disease states, especially multiple sclerosis. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17(1): 107-118.
- [66] – Giovannoni G, Hartung HP. The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol* 1996 Jun; 9(3): 165-177.
- [67] – Coyle PK. The neuroimmunology of multiple sclerosis. *Adv Neuroimmunol* 1996; 6(2); 143-154.
- [68] – Martinez-Caceres EM. Controversias en la patogenia de la esclerosis multiple. *Neuroimmunologia* 1998; 2: 36-43.
- [69] – Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008 Mar; 255(Suppl 1): 3-11.
- [70] – Betelli E, Baeten D, Jager A, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *J Clin Invest* 2006 Sep; 116(9): 2393-2402.
- [71] – Martino G, Hartung HP. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T cells. *Curr Opin Neurol* 1999 Jun; 12(3): 309-321.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

[72] – Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 1996 Aug 15; 45(4): 322-333.

[73] – Martino G, Grohovaz F, Brambilla E, Coddazzi F, Consiglio A, Clementi E, Et al. Proinflammatory cytokines regulate antigen-independent T-cell activation by two separate calcium-signaling pathways in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 1998 Mar; 43(3): 340-349.

[74] – Weiner HL. The Challenge of Multiple Sclerosis: How Do We Cure A Chronic Heterogeneous Disease? *Annals of Neurology* 2009; 65 (3): 239-248

[75] – Owens GP, Bennett JL, Gilden DH, Burgoon MP. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006 Apr; 28(3): 236-244.

[76] – Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2; 354(9): 942-955.

[77] – Link H, Huang YM. Oligoclonal Bands in multiple sclerosis cerebrospinal Fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180(1-2): 17-28.

[78] – Vilar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS. *Neurology* 2002 Mar 12; 58(5): 824-826.

[79] – Lambracht-Washington D, O'Connor KC, Cameron EM, Jowdry A, Ward ES, Frohman E, et al. Antigen specificity of clonally expanded and receptor edited cerebrospinal fluid B cells from patients with relapsing remitting MS. *J Neuroimmunol* 2007 May; 186(1-2): 164-176.

[80] – Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000 Jun; 47(6): 707-717.

[81] – Balashov KE, Smith DR, Khoury SJ, Hafler DA, Weiner HL. Increased interleukin 12 production in progressive multiple sclerosis: induction by activated CD4+ T cells via CD40 ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Jan 21; 94(2): 599-603.

[82] – Karni A, Koldzic DN, Bharanidharan P, Khoury SJ, Weiner HL. IL-18 is linked to raised IFN-gamma in multiple sclerosis and is induced by activated CD4(+) T cells via Cd40-Cd40 ligand interactions. *J Neuroimmunol* 2002 Apr; 125 (1-2): 134-140.

[83] – Jack C, Ruffini F, Bar-Or A, Antel JP. Microglia and multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2005 Aug 1; 81(3): 363-373.

[84] – Hur EM, Youssef S, Haws ME, Zhang SY, Sobel RA, Steinman L. Osteopontin-induced relapse and progressive of T cells: autoimmune brain disease through enhanced survival of activated T cells. *Nat Immunol* 2007 Jan; 8(1): 74-83.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [85] – Diestel A, Aktas O, Hackel D, Hake I, Meier S, Raine CS, et al. Activation of microglial poly(ADP-ribose)- polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. *J Exp Med* 2003 Dec 1; 198(11): 1729-1740.
- [86] - Lassman H, Lucchinetti CF. Cortical demyelination in CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology* 2008; 70: 332-333.
- [87] – Ousman SS, Tomooka BH, van Noort JM, Wawrousek EF, O'Connor KC, Hafler DA, et al. Protective and therapeutic role for alphaB-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature* 2007 Jul 26; 448(7152): 474-479.
- [88] – Lassmann H. Axonal and neuronal pathology in multiple sclerosis: what have we learnt from animal models. *Exp Neurol* 2010 Sep; 225(1): 2-8.
- [89] – Hartung HP. Pathogenesis of inflammatory demyelination: implications for therapy. *Curr Opin Neurol* 1995 Jun; 8(3): 191-199.
- [90] – French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 1994 Jan 29; 343(8892): 271-275
- [91] – Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat med* 2000 Jan; 6(1): 67-70.
- [92] – Pouly S, Antel JP, Ladiwala U, Nalbantoglu J, Becher B. Mechanisms of tissue injury in multiple sclerosis: opportunities for neuroprotective therapy. *J Neural Transm suppl* 2000; 58: 193-203.
- [93] – Zipp F. Apoptosis in multiple sclerosis. *Cell Tissue Res* 2000 Jul; 301(1): 163-171.
- [94] – HeJ, Inglese M, Li BS, Babbs JS, Grossman RI, Gonen O. Relapsing-remitting multiple sclerosis metabolic abnormality in nonenhancing lesions and normal-appearing white matter at MR imaging initial experience. *Radiology* 2005; 234: 211-217.
- [95] – Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000 Jul; 157(1): 267-276.
- [96] – Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998 Jan 29; 338(5): 278-285.
- [97] - Roland Martin. MULTIPLE SCLEROSIS Closing in on an oral treatment. 2010.
- [98] - Jerome J. Graber, Suhayl Dhib-Jalbut. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 305: 1–10

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [99] – Dr. Erélido Hernández-Valero, Dr CM. Mikhail Benet Rodríguez, Dra. María O. Rodríguez Roque. Quantification of the usage of symptomatic treatment in patients suffering from multiple Sclerosis. 2007.
- [100] – Jeffrey A. Cohen, Jonathan L. Carter, R. Philip Kinkel, Steven R. Schwid. Therapy of relapsing multiple sclerosis. Treatment approaches for Nonresponders. 1998.
- [101] - Christina Caon, BSc, MSN, RN, Omar Khan, MD. Multiple Sclerosis: A Case for Early Treatment. 2003.
- [102] – Claudia Bartels, Kira Spate, Henning Krampe and Hannelore Ehrenreich. Recombinant human erythropoietin: novel strategies for neuroprotective/neuroregenerative treatment of multiple sclerosis. 2008.
- [103] – Jacobs L, Johnson KP. A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. *Arch Neuro*. 1994; 51: 1245-52.
- [104] – Jacobs L, O'Malley JA, Freeman, *et al*. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science* 1982; 214: 1026-8.
- [105] - Jacobs L, O'Malley JA, Freeman, *et al*. Intrathecal interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 609-15.
- [106] - Stachowiak PhD., Julie. Is Avonex Right for You. 2008
- [107] – Isaacs, A and J, Lindenmann. Virus Interference I. The Interferon. *Proc R soc Lond* 1957; 147: 258-67
- [108] - Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretzschmar HA, Herms J Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J. Neurosci* July 2006; 26 (27): 7212–21.
- [109] - Volker Limmroth, Norman Putzki and Norman J. Kachuck. The interferon beta therapies for treatment of relapsing_remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination. 2011.
- [110] – Tjalf Ziemssen. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. 2009.
- [111] - White, A.T.; Wilson, T.E., Davis, S.L., & Petajan, J.H. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6 (3): 176–180.
- [112] – Krupp L., Banwell B. Treatment or pediatric multiple sclerosis. *Seminar of the American Academy of Neurobiology*. 2008.
- [113] - Divya Singhal, Joseph R Berger. Detecting Multiple Sclerosis Mimics Early. 2012.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica

- [114] - Nayia Petousi and Enson C Thomas. Interferon- β -induced pulmonary sarcoidosis in a 30-year-old woman treated for multiple sclerosis: a case report. 2012.
- [115] – Munschauer FE, Kinkel RP. Managing side effects of interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 1997; 19:883-893.
- [116] – Cirelli R, Herne KB, Mc Cray ML, T yring SK. Adverse effects of interferons. In Reder AT (ed). In interferon therapy of multiple sclerosis. *New York: Marcel Dekker*, 1997: 445-478.
- [117] - Walther, EU; Hohlfeld, R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. 1999 Nov 10.
- [118] – Hartrich L. *et al.* dyanammics of immune cell trafficking in interferon-beta treated multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol* 2003. 39(1-2) p. 84-92.
- [119] – Ossege, L.M., *et al.* Immunomodulatory effects of interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*, 2001. 1(6): p 1085-100.
- [120] – Perini P, *et al.* Effect of INF beta and anti-INF beta antibodies on NK cells in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2000; 105: 91-5.
- [121] – Arnason B.G. Interferon beta in multiple sclerosis. *Clin Immunol Immunophatol*, 1996. 81 (1): 1-11.
- [122] – Shapiro S. e tal. The immunological-synapse at its APC side in relapsing qand secondary progressive multiple sclerosis: modulation by interferon beta. *J Neuroloimmunol* 2003. 144 (1-2) p 116-24.
- [123] – Karp, CL, *et al.* Interferon beta in multiple sclerosis: alternating the balance of Interleukin-12 and interleukine-10? *Curr Opin Neurol* 2001. 14(3): p.361 -8.
- [124] – Corsini E., *et al.* Effects of the beta-INF-1b.
- [125] - Ariel Miller, Lea Glass-Marmor, Michal Abraham, Iris Grossman, Sarah Shapiro, Yanina Galboiz. Bio-markers of disease activity and response to therapy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004; 106: 249–254
- [126] – Boz C. *et al.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with prolapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006. 108(2): 124-8.
- [127] – Charles P. Tilbery, Eduardo Felipe, Marcos A. Moreira, Maria F. Mendes, Andrea S. França. Intefer Beta 1-a na Esclerose Múltipla. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.58 n.2B São Paulo June 2000.
- [128] - Babak Jalilian, Halldór Bjarki Einarsson and Thomas Vorup-Jensen Glatiramer Acetate in Treatment of Multiple Sclerosis: A Toolbox of Random Co-Polymers for Targeting Inflammatory Mechanisms of both the Innate and Adaptive Immune System? *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13(11), 14579-14605.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [129] – Arnon R. The development of Cop 1 (copaxone®), an innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: personal reflexions. *Immunol Lett* 1996; 50: 1-15
- [130] – Lando Z, Teitelbaum D, Arnon R. Genetic control of susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in mice. *Immunogenetics* 1979; 9: 432-442.
- [131] – Tjalf Ziemssen, Josef Hoffman, Rainer Apfel and Simone Kern. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. 2008.
- [132] - Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 702-708.
- [133] – Tubridy N, PO, Capildeo R, *et al.* The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *Neurology* 1999; 53: 466-72.
- [134] - Wipfler, P., Harrer, A., Pilz, G., *et al.* (2011). Recent development in approved and oral multiple sclerosis treatment and an update on future treatment options. *Drug Discovery Today*, 16, 8-21
- [135] – Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571-580.
- [136] – Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336-1342.
- [137] – Chan PY, Aruffo A. VLA-4 integrin mediates lymphocyte migration on the inducible endothelial cell ligand VCAM-1 and the extracellular matrix ligand fibronectin. *J Biol Chem* 1993; 268: 24655-24664
- [138] – Calabresi P A, Giovannoni G, Convavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D H, O'Connor P W, Philips J T, Polman C H, Radue E W, Rudick R A, Stuart W H, Lublin F D, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn D R, Lynn F, Panzarra M A; AFFIRM and SENTINEL investigators. The incidence and significance of antinatalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007 Oct 2; 69(14): 1391-403.
- [139] – Luis Graça. Regulação da neuroinflamação através do controlo da retenção e migração de linfócitos T. Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. Suplemento 1, volume 12, nº 2, Novembro de 2012
- [140] – “Aumento do tempo relação ao desenvolvimento de incapacidade sustentada que o doente experimenta ao ser tratado com fingomilod (nas doses de 0,5mg e 1,25mg) versus placebo“. disponível em: http://www.portalnvsqua.novartis.com.br/UPLOAD/sinopses/sinopses_7ed_nov2011.pdf f. acedido a: 3-12 -2013

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [141] – EdanG, Miller D, Clanet M, *et al.* Therapeutic effect of mitoxantrona combined with methyl-prednisolona in multiple sclerosis: a randomised, multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:112-118.
- [142] – Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, *et al.* Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrona in relapsing in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008 ;14 : 663-670.
- [143] – Van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillian-Barre study group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-1129.
- [144] – Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, *et al.* A plasma exchange *versus* immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 123-130.
- [145] - Namita Misra, Jagadeesh Bayry, Amal Ephrem, Suryasarathi Dasgupta, Sandrine Delignat, Jean-Paul Duong Van Huyen, Fabienne Prost, Sebastien Lacroix-Desmazes, Antonino Nicoletti, Michel D.Kazatchkine, Sринi V. Kaveri. Intravenous immunoglobulin in neurological disorders: a mechanistic perspective. 2005.
- [146] – Dalakas MC. Mechanism of action of intra venous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998; 51 (6 supl 5): S2-8.
- [147] – Frank MM, Basta M, Fries LF. The effects of intravenous immune globulin on complemente-dependent immune damage of cells and tissues. *Clin Immunol Ummunopathol* 1992; 62: S82-86.
- [148] – Gauthier SA, DO, Buckle J, Weiner HL. Immunosuppressive Therapy for Multiple Sclerosis. *Neuronal Clin* 2005; 23:247-272.
- [149] – Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, *et al* Overview od azatriopine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1 1991; 338: 1051-1055.
- [150] – British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1988; 2: 179-182.
- [151] – Calabresi PA, Wilterdink JL, Rogg *et al.* An open label trial of combination therapy wiyh interferon beta 1a and oral methotrexate in MS. *Neurology* 2002; 58: 314-317.
- [152] - G. Carretero, L. Puig, L. Dehesa, J.M. Carrascosa, M. Ribera, M. Sánchez-Regaña, E. Daudén, D. Vidal, M. Alsina, C. Muñoz-Santos, J.L. López-Estebarez, J. Notario, C. Ferrandiz, F. Vanaclocha, M. García-Bustinduy, R. Taberner, I. Belinchón, J. Sánchez-Carazo, J.C. Moreno, and the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology Guidelines on the Use of Methotrexate in Psoriasis. 2010.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

- [153] – Universidade do porto, Faculdade de Farmácia. Toxicologia e análises toxicológicas I.
- [154] – Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, *et al.* Combination of INF beta 1a (Avonex®) and mycophenolate mofetil (Cellcept) in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 85-89
- [155] – Kieseier B C, Wiendl H Oral Disease-modifying treatments for multiple sclerosis: the History so far. *CNS Drugs*. 2007; 21(6): 483-502
- [156] – Pollman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, Linde A, Nordle O, Nederman T. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005; 64 : 987-991.
- [157] – Comi G, Abramski O, Arbizu T, Boiko A, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K, Sharrack B, Filippi M. The effects of two doses of laquinimod on MRI Monitored disease activity in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi center, randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neurology* 2007; 68(Suppl 1): A84.
- [158] – Kappos L, Miller Dh, Macmanus DG, Gld R, Havrdova E, Limmroth V, Polman C, Schmierer K, Yoursy T, Yang M, Eraksoy M, Meluzinova E, Rektor I, O'Neill G: Efficacy of a novel oral single agent fumarate, BG00012, in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: results of a phase 2 study. *J Neurol* 2007; 253: 27-35.
- [159] – Wiendl H, Kieseier BC, Weissert R, Mylius HA, Pichlmeier U, Hartung HP, Melms A, Kuker W, Weller M. Treatment of active secondary progressive multiple sclerosis with treosulfan. *J Neurol*. 2007; 254(7): 884-889.
- [160] – Davis FA, Stefoski D, Quandt FN. Mechanism of action of 4-aminopyridine in the symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 May; 37(5): 684.
- [161] – Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology* 2000; 54: 1145-1155.
- [162] - 1. Fox, E.J., Sullivan, H.C., Gazda, S.K., et al. (2012). A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment-refractory patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 19, 307-311
- [163] – Bayless KJ, Meininger GA, Scholtz JM, Davis GE. Osteopontin is a ligand for the alpha 4beta 1 integrin. *J Cell Sci* 1998; 111(pt9): 1165-1174.
- [164] – Tchilian EZ, Owen JJ, Jenkinson EJ. Anti-alpha 4 integrin antibody induces apoptosis in murine thymocytes and staphylococcal enterotoxin B-activated lymph node T cells. *Immunology* 197; 92: 321-327.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

[165] – Genentech and Biogen Idec. Genentech and Biogen Idec Announce Top-line Results from a phase II/III clinical trial of Rituxan in Primary – Progressive Multiple Sclerosis [press release]. South San Francisco and Cambridge, MA: *Genentech and Biogen Idec* 2008.

[166] – “Mecanismo de acção do Rituximab”. disponível em: <http://www.flickrriver.com/photos/tags/bcell/interesting/>: acedido a 3-12-2013

[167] – Carson KR, evens AM, Richey EA, et al. Progressive Multifocal Leucoencephalopathy following rituximab therapy in HIV patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and reports (RADAR) project. *Blood* 2009; 113: 4834-4840.

[168] – Daclizumab: a review of its use in prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs* . 1999 dec; 58(6): 1029-42. Review. Erratum in: *Drugs* 2000 Mar; 59(3):476.

[169] – Martin R. Humanized anti-Cd25 antibody treatment with Daclizumab in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2008; 5(1): 23-6. Review.

[170] - Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R α -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103(15), 5941-5946 (2006).

[171] – Kaufman MD, Jeffrey A. Cohen J,: A Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Subcutaneous Daclizumab, a Humanized Anti-CD25 Monoclonal Antibody, in patients with, relapsing forms of multiple sclerosis-wwk44 Results, IN: Clinical Issues Spotlighted at Plenary Session AAN2008.

[172] – Teeling JL, French RR, Cragg MS et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodkin Lymphomas. *Blood*: 2004; 101: 949-954

[173] - Dr Adrian Bloor, Consultant Haematologist and Honorary Clinical Senior Lecturer, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester. Ofatumumab (Arzerra) in the treatment of fludarabine and alemtuzumab refractory CLL – the evidence base. *Haematology*. June 2012

[174] – Castillo, Jorge, Milani, Cannon; Mendez-All-wood, Daniel. Ofatumumab, a second generation anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of lymphoproliferative and autoimmune disorders. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Volume 18, Number 4, April 2009, pp 491-500(10)

[175] – Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Giudice JD, Baldassare A, Scechtman J, Fudman E, Kohen M, Gujrathi S, Trapp RG, Sewiss NJ, Spaniolo G, Dummer W; ACTION Study Group. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep; 58(9): 2652-61.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

[176] - Science Translational Medicine. Esclerose Múltipla: novo tratamento promissor. 11/06/2013.

[177] – Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999 Dec; 46(6): 878-886.

[178] – Simone Ferrero, Stefano Pretta, Nicola Ragni. Multiple Sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 115: 3-9.

[179] – Mueller BA, Zhang J and Critchlow. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am j Obstet Gynecol* 2002; 186, 3: 446-452.

[180] – Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Repro* 2002; 17(10): 2715-24.

[181] - Marta Giannini, Emilio Portaccio, Angelo Ghezzi, Bahia Hakiki, Luisa Pastò, Lorenzo Razzolini, Elisa Piscolla, Laura De Giglio, Carlo Pozzilli, Damiano Paolicelli, Maria Trojano, Maria Giovanna Marrosu, Francesco Patti, Loredana La Mantia, Gianluigi Mancardi, Claudio Solaro, Rocco Totaro, Maria Rosaria Tola, Giovanna De Luca, Alessandra Lugaresi, Lucia Moiola, Vittorio Martinelli, Giancarlo Comi and Maria Pia Amato. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. Giannini et al. *BMC Neurology* 2012, 12:124.

[182] – Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65: 807-11.

[183] – Walther EU, Hohfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999; 53(8): 1622-7.

[184] - Rizzo, M.A., Hadjimichael, O.C., Preiningerova, J. and Vollmer, T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589-595

[185] – Jones RE, Heron JR, Foster DH, Snelgar RS, Mason RJ. Effects of 4-aminopyridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1983 Aug-Sep; 60(3): 353-62.

[186] - Judge S.I., Bever C.T. Jr. (2006). Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, 111, 224–259.

[187] - Davis, S.L., Wilson, T.E., White, A.T. and Frohman, E.M. Thermoregulation in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1531-1537.

Esclerose Múltipla - Etiologia e Tratamento de uma Doença Crónica

[188] - Araki, I., Matsui, M., Ozawa, K., Takeda, M. and Kuno, S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol* 2003; 169: 1384-1387.

[189] - Vahtera, T., Haaranen, M., Viramo-Koskela, A.L. and Ruutiainen, J. Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 1997; 11: 211-219.

[190] - Winge, K., Rasmussen, D. and Werdelin, L.M. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 13-19.

[191] - Borello-France, D., Leng, W., O'Leary, M., Xavier, M., Erickson, J., Chancellor, M.B. et al. (2004) Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10: 455-461.

[192] - Fleming, W.E. and Pollak, C.P. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2005; 25: 64_68.

[193] – Strupp, M. and Brandt, T. Pharmacological advances in the treatment of neurological and eye movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 33_40.