



Abordagem Terapêutica da Esclerose Múltipla: Presente e Futuro

Mariana Nascimento Jogo

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da

Professora Doutora Ana Serralheiro

2021



Abordagem Terapêutica da Esclerose Múltipla: Presente e Futuro

Mariana Nascimento Jogo

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da

Professora Doutora Ana Serralheiro

2021

Abordagem Terapêutica da Esclerose Múltipla: Presente e Futuro

Declaração de autoria de trabalho

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

(Mariana Nascimento Jogo)

Copyright © 2021 Mariana Nascimento Jogo

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 objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Ao fim de cinco anos dou por terminada uma das etapas mais marcantes da minha vida, e desta forma, desejo manifestar a minha gratidão a todos que me acompanharam ao longo deste percurso.

À minha família, agradeço o apoio incondicional, toda a ajuda, preocupação, carinho e incentivo para alcançar este objetivo.

Aos amigos, não só aos que a universidade me deu, obrigada por estarem presentes, em cada momento bom ou menos bom, pelos dias de estudo, memórias académicas, e todos os desafios que ultrapassámos juntos.

Aos locais de estágio, Hospital CUF Tejo e Farmácia Benfiluz por me terem recebido tão bem e contribuírem para a minha formação prática ao longo destes meses.

A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve que contribuíram para a minha formação como futura farmacêutica.

Por último, mas não menos importante, à Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro por me ter aceitado como sua orientanda e pela sua dedicação, disponibilidade, sugestões e observações durante a realização desta dissertação.

A todos o meu obrigada.

Índice Geral

Índice de Figuras	i
Índice de Tabelas e Quadros	ii
Lista de Siglas e Abreviaturas	iii
Resumo.....	v
Abstract	vii
I. Introdução.....	1
1.1 Contextualização histórica.....	3
II. Epidemiologia.....	4
2.1 Prevalência.....	4
2.2 Esperança média de vida	5
2.3 Impacto social e económico	6
2.4 Fatores de risco	7
III. Fisiopatologia.....	10
3.1 Inflamação e Disrupção da Barreira Hematoencefálica.....	11
3.2 Desmielinização.....	13
3.3 Perda e Depleção de Oligodendrócitos	15
3.4 Degeneração Axonal e Neuronal	17
IV. Manifestações Clínicas.....	18
V. Apresentações Clínicas de Esclerose Múltipla.....	20
5.1 Síndrome Clínico Isolado	20
5.2 Esclerose Múltipla Recidivante Remitente.....	21
5.3 Esclerose Múltipla Secundária Progressiva	22
5.4 Esclerose Múltipla Primária Progressiva	23
VI. Diagnóstico	24

VII.	Tratamento.....	26
7.1	Terapias modificadoras da doença - Atualidade	31
7.1.1	Interferão β	31
7.1.2	Acetato de glatirâmero	34
7.1.3	Imunomoduladores Orais.....	37
7.1.3.1	Fumarato de dimetilo	37
7.1.3.2	Teriflunomida	39
7.1.4	Moduladores da migração celular	42
7.1.4.1	Fingolimod, Ozanimod, Siponimod	42
7.1.4.2	Natalizumab	46
7.1.5	Depleteores celulares.....	48
7.1.5.1	Alemtuzumab	48
7.1.5.2	Cladribina	52
7.1.5.3	Mitoxantrona.....	55
7.1.5.4	Ocrelizumab	57
7.1.5.5	Ofatumumab	60
7.2	Orientações terapêuticas no tratamento atual da EM	62
7.3	Terapêuticas modificadoras da doença – Futuro	64
7.3.1	Terapêuticas <i>Off-label</i>	64
7.3.2	Terapêuticas em desenvolvimento.....	65
VIII.	Papel do Farmacêutico.....	69
IX.	Conclusão	71
X.	Referências Bibliográficas.....	73

Índice de Figuras

Figura II.1: Prevalência da Esclerose Múltipla a nível mundial (por 100 000 habitantes)	5
Figura III.1: Ativação dos Linfócitos T <i>helper</i> em células autorreativas e reguladoras. .	12
Figura III.2: Eventos inflamatórios que levam à desmielinização e remielinização no Sistema Nervoso Central.	14
Figura V.1: Apresentação Clínica de Esclerose Múltipla: Síndrome Clínico Isolado.	21
Figura V.2: Apresentação Clínica de Esclerose Múltipla: Esclerose Múltipla Recidivante Remitente.	22
Figura V.3: Apresentação Clínica da Esclerose Múltipla: Esclerose Múltipla Secundária Progressiva.	23
Figura V.4: Apresentação Clínica da Esclerose Múltipla: Esclerose Múltipla Primária Progressiva.	23
Figura VII.1: Fármacos utilizados na Esclerose Múltipla.	28

Índice de Tabelas e Quadros

Tabela VII.1: Sumário dos fármacos modificadores da doença atualmente disponíveis na clínica para o tratamento da EM.	29
Tabela VII.2: Posologia e indicação terapêutica do interferão β em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	31
Tabela VII.3: Posologia e indicação terapêutica do acetato de glatirâmero em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	34
Tabela VII.4: Posologia e indicação terapêutica do fumarato de dimetilo em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	37
Tabela VII.5: Posologia e indicação terapêutica da teriflunomida em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	40
Tabela VII.6: Posologia e indicação terapêutica do fingolimod, siponimod e ozanimod em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	43
Tabela VII.7: Posologia e indicação terapêutica do natalizumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	47
Tabela VII.8: Posologia e indicação terapêutica do alemtuzumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	49
Tabela VII.9: Posologia e indicação terapêutica da cladribina em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	52
Tabela VII.10: Posologia e indicação terapêutica da mitoxantrona em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	55
Tabela VII.11: Posologia e indicação terapêutica do ocrelizumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	57
Tabela VII.12: Posologia e indicação terapêutica do ofatumumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América.	60

Lista de Siglas e Abreviaturas

5'-NTase	Enzima 5'-Nucleotidase
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AG	Acetato de Glatirâmero
APC	Célula Apresentadora de Antígenos
Cd-ATP	2-Clorodesoxiadenosina Trifosfato
DCK	Desoxicitidina Cinase
DGS	Direção Geral da Saúde
DHO-DH	Enzima mitocondrial diidroorotatodesidrogenase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECTRIMS	<i>European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMPP	Esclerose Múltipla Primária Progressiva
EMRR	Esclerose Múltipla Recidivante Remitente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundária Progressiva
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICAM	Moléculas de Adesão Intercelulares
IFN- β	Interferão Beta
IFN- γ	Interferão Gama
IL	Interleucinas
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LMP	Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva
MAG	Glicoproteína Associada à Mielina

MBP	Proteína Básica da Mielina
MHC	Complexo <i>Major</i> de Histocompatibilidade
MMD	Medicamento Modificador da Doença
NF-KB	Fator Nuclear Kappa B
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	Células <i>Natural Killer</i>
NO	Óxido Nítrico
Nrf2	Fator Nuclear Eritroide-derivado tipo 2
RNA	Ácido Ribonucleico
S1P	Esfingosina-1-fosfato
S1PR	Recetor da Esfingosina-1-fosfato
SCI	Síndrome Clínico Isolado
SNC	Sistema Nervoso Central
TCR	Recetor das Células T
Teff	Linfócitos T Efetores
TGF- β	Fator de Transformação de Crescimento Beta
Th	Linfócitos T <i>Helper</i>
TNF- α	Fator de Crescimento Tumoral Alfa
TNF- β	Fator de Crescimento Tumoral Beta
TReg	Linfócitos T Reguladores
VCAM	Moléculas de Adesão de Células Vasculares

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença crônica, inflamatória, autoimune e degenerativa, que afeta a camada de mielina protetora dos neurónios do sistema nervoso central. Nesta doença a transmissão dos impulsos nervosos é afetada, torna-se mais lenta, ou não ocorre, pois, o sistema imunitário deixa de identificar a bainha de mielina como própria do organismo e degrada-a, dando origem a lesões.

Trata-se da doença autoimune do sistema nervoso central mais comum nos jovens adultos sendo diagnosticada, maioritariamente, entre os 20 e os 40 anos de idade e apresenta uma incidência superior nas mulheres comparativamente aos homens. Estima-se que cerca de 2,8 milhões de pessoas, ou seja, um em cada 3 mil habitantes a nível mundial sofram de esclerose múltipla.(1)

É uma doença atualmente sem cura, pelo que o tratamento assenta fundamentalmente no alívio sintomático, prevenção de episódios sintomáticos (surto) ou diminuição da sua frequência e atraso da sua progressão. Neste trabalho são abordados, principalmente, os tratamentos com medicamentos modificadores da doença que têm como objetivo a modificação do curso da doença através da supressão ou modulação da atividade do sistema imunitário. Embora nos últimos anos se tenha verificado um extenso desenvolvimento de novas terapêuticas, são poucas as opções para os subtipos progressivos da doença. No entanto, de entre as terapêuticas emergentes constata-se que uma boa parte se foca na promoção da remielinização e da neuroprotecção, assumindo-se como promissoras para os subtipos progressivos onde predomina a neurodegeneração.

Os farmacêuticos hospitalares e comunitários desempenham um papel importante na terapêutica da esclerose múltipla, pois contribuem para o alcance de melhores resultados clínicos e melhoria da qualidade de vida do doente.

Posto isto, esta dissertação pretende recolher e sistematizar o conhecimento disponível sobre a fisiopatologia da esclerose múltipla, diagnóstico, e terapêutica farmacológica atualmente implementada na clínica bem como explorar as novas abordagens terapêuticas mais promissoras.

Palavras-Chave: *Esclerose múltipla, fisiopatologia, diagnóstico, medicamentos modificadores da doença, terapêutica emergente, papel do farmacêutico*

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, autoimmune, and degenerative disease that affects the protective myelin layer of neurons in the central nervous system. In this disease, the transmission of nerve impulses is affected, slowed down, or does not occur, because the immune system fails to identify the myelin sheath as the body's own and degrades it.

It is the most common autoimmune disease of the central nervous system in young adults, being mostly diagnosed between 20 and 40 years of age and has a higher incidence in women than in men. It is estimated that around 2,8 million people, or one in every 3 thousand inhabitants worldwide, suffer from multiple sclerosis.

It is a disease that is currently incurable, so the treatment is fundamentally based on symptomatic relief, prevention of symptomatic episodes (relapses) or reduction in its frequency and delay in its progression. In this work, treatments with disease-modifying drugs that aim to modify the course of the disease by suppressing or modulating the activity of the immune system are discussed. Even though in the last few years it has been an extensive development of new therapies, there are still few options for the progressive subtypes of the disease. However, amongst the emerging therapies, it is found that a significant part of them focus on promoting remyelination and neuroprotection, assuming themselves as a promising approach for the progressive subtypes of the disease where neurodegeneration is predominant.

Hospital and community pharmacists play an important role in the multiple sclerosis therapy as they contribute to achieving better clinical outcomes and improving the patient's quality of life.

Thus, this dissertation intends to collect and systematize the available knowledge about multiple sclerosis pathophysiology, diagnosis, and pharmacological therapeutics currently implemented in the clinic, as well as to explore the most promising new therapeutic approaches.

Keywords: *Multiple sclerosis, pathophysiology, diagnosis, disease-modifying drugs, emerging therapy, pharmacist's role*

I. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada como uma doença crônica, inflamatória, autoimune e degenerativa, que afeta a camada de mielina protetora dos neurónios do Sistema Nervoso Central (SNC).(2) O sistema imunitário deixa de reconhecer a bainha de mielina como própria do organismo e degrada-a, dando origem a lesões. Como consequência, as fibras nervosas ficam mais frágeis e a transmissão dos impulsos nervosos é mais demorada, ou não ocorre, sendo esta a principal causa dos sintomas. O tipo de sintomas manifestados está relacionado com a localização das lesões, sendo a dor, fadiga, parestesias, perda de força muscular num ou mais membros, alterações da sensibilidade ou problemas de visão, os mais comuns.(3) Consoante a periodicidade, recuperação de episódios sintomáticos (surto) e da evolução da doença ao longo dos anos, são definidas quatro apresentações de EM: Esclerose Múltipla Recidivante Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Síndrome Clínico Isolado (ou Benigna).(4)

A causa etiológica da EM é ainda uma incógnita, porém, pensa-se que possa ser atribuída a fatores genéticos (variantes do complexo *major* de histocompatibilidade) ou ambientais, tais como o défice de vitamina D, tabagismo, obesidade na infância ou adolescência, ou infeção pelo vírus Epstein Barr.(5)

É uma doença atualmente sem cura, pelo que o tratamento assenta fundamentalmente no alívio sintomático, prevenção de surtos ou diminuição da sua frequência e atraso da sua progressão.(6)

É uma das doenças mais comuns do SNC, a seguir às doenças de Alzheimer e de Parkinson, e a principal causa de incapacidade neurológica nos jovens adultos. Trata-se de uma patologia diagnosticada, maioritariamente, entre os 20 e os 40 anos de idade e apresenta uma incidência superior nas mulheres comparativamente aos homens.(7)

A investigação na EM tem como principais objetivos: melhorar o diagnóstico, diminuir a progressão, promover a recuperação e impedir o aparecimento da doença. Assim, assiste-se cada vez mais a um aumento crescente de estudos que abrangem várias linhas investigacionais na área, como, por exemplo, a identificação de

biomarcadores, o potencial da aplicação de fármacos já existentes na EM, o uso de células estaminais para o tratamento, a influência da mudança de estilos de vida na redução do aparecimento da EM, a existência de variantes genéticas implicadas na doença ou o desenvolvimento de novas técnicas de imagiologia. Como resultado da intensa investigação nos últimos dois anos foram aprovados 6 novos medicamentos para o tratamento da EM pela *Food and Drug Administration* (FDA).(8)

Assim, a presente dissertação consistirá numa revisão bibliográfica sobre a abordagem farmacoterapêutica da EM sob uma perspetiva atual e futura. Terá como objetivo recolher e sistematizar a informação disponível relativamente à sua fisiopatologia, diagnóstico, e terapêutica farmacológica atualmente implementada na clínica bem como explorar as novas abordagens terapêuticas mais promissoras. O papel do farmacêutico no curso da doença será igualmente um tema a desenvolver.

A realização desta dissertação, durante o período compreendido entre março e outubro de 2021, teve como base uma pesquisa de literatura através de motores de busca como o *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI) dos EUA, o *National Library of Medicine* dos EUA (PubMed), Google Académico, Biblioteca de Conhecimento Online, entre outros. Deste modo foi possível a identificação e recolha de vários artigos através da utilização das seguintes palavras-chave: “esclerose múltipla”, “fisiopatologia”, “diagnóstico”, “medicamentos modificadores da doença”, “terapia inovadora” e “papel do farmacêutico”.

1.1 Contextualização histórica

Em maio de 1868, Jean Martin Charcot (1825-1893), descrevia a EM como uma nova doença do sistema nervoso.(9) Contudo, como expectável, antes de a doença ter um nome já existiam alguns registos que se creem ser relativos à EM.

É o caso de Santa Lidvina: nascida em Schiedam, Holanda, em 1380, demonstrou sinais de uma doença recorrente e progressiva durante mais de 37 anos. Dado a incapacidade gerada pela doença, ela confortou-se na ideia de que teria sido enviada para sofrer pelos pecados dos outros. Em 1947, as suas ossadas foram descobertas e, apesar de existir evidência de restrições de mobilidade nos membros inferiores e braço direito, tais indícios não se podem atribuir diretamente à EM.(10,11)

O primeiro caso reconhecido como EM, principalmente devido aos relatos no seu diário desde 1822 até perto da sua morte, é o de Augustus d'Esté (1794-1848), neto do rei George III de Inglaterra.(10,11) Os seus sintomas incluíam visão turva (que melhorou sem tratamento e voltou a aparecer anos mais tarde), visão dupla, fraqueza nos membros inferiores, dormência, problemas de bexiga e intestinais e impotência. Em 1843 Augustus já sofria de sintomas persistentes, incluindo tremor e espasmos noturnos, ficando no seu último ano de vida confinado ao leito.(10,11)

A altura em que a EM foi primeiramente reconhecida como uma doença ocorreu então em 1868, quando Jean Martin Charcot, numa das suas aulas, a chamou de *Sclérose en plaques*. Apenas em 1954 viria a ser chamada de *Multiple Sclerosis* na literatura inglesa.(9,12)

Após a definição da doença, várias terapias foram testadas, mas sem sucesso. Arsénico, mercúrio e injeção de parasitas da malária estão entre os vários testes realizados.(12) Em 1951 a cortisona foi utilizada pela primeira vez para tratar os surtos de EM, diminuindo não só a severidade dos mesmos como também a sua duração – mas sem efeitos a longo prazo na doença.(12)

Atualmente, existem várias terapêuticas disponíveis na clínica para o tratamento da EM, e muitas outras encontram-se em investigação. É de salientar também o enorme contributo dos meios de diagnóstico tais como a punção lombar e a imagiologia para compreender a EM.(10,12)

II. Epidemiologia

2.1 Prevalência

A EM é a doença autoimune do SNC mais comum nos jovens adultos, sendo mais frequente nas mulheres do que nos homens.(7) A doença pode surgir em qualquer idade, porém, o diagnóstico é geralmente realizado na sua maioria entre os 20 e 40 anos, sendo raro em crianças e idosos.(7) É uma doença que afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas, ou seja, um em cada 3 mil habitantes a nível mundial.(1) Esta doença não afeta apenas adultos, existem pelo menos, a nível mundial, 30 mil crianças e adolescentes com EM.(1) Na população pediátrica o número de surtos é superior aos ocorridos na população adulta, traduzindo-se uma doença com alta atividade inflamatória.(13) Verificou-se um aumento gradual do número global estimado de pessoas com EM, que seria de aproximadamente 2,3 milhões de pessoas em 2013 e 1,3 milhões em 2008.(1,14) Este aumento poderá ser devido a melhorias nos métodos de contagem desde 2008, bem como a avanços no diagnóstico, tratamento e suporte aos doentes que se traduz no aumento de anos de vida, e ao crescimento populacional.

No relatório da European Multiple Sclerosis Platform, MS Barometer de 2020, estima-se que de entre os cerca de 1,2 milhões de pessoas que sofrem de EM a nível europeu, os três países mais afetados são a Alemanha, a Rússia e o Reino Unido.(15) De acordo com este relatório, existem 8 364 doentes em Portugal, um valor muito superior ao mencionado no mais recente estudo epidemiológico da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (2020), que equivalia a 5 787 doentes.(1,15) Tal facto poderá dever-se a uma menor adesão e iniciativa de reporte do número de casos de EM às associações de doentes, e destas aos responsáveis pelos referidos estudos.

Trata-se da doença desmielinizante mais comum em países desenvolvidos e, tem uma prevalência global heterogénea: é mais alta na América do Norte e na Europa, e mais baixa no Sudoeste Asiático e em África. São vários os estudos que mostram uma relação entre a prevalência da EM e a latitude, evidenciando ser menos prevalente nos países mais próximos do equador, em contraposição com latitudes mais elevadas (mais perto dos pólos norte e sul), tal como se observa na Figura II.1. Esta relação poderá

dever-se à exposição a níveis mais baixos de luz solar e, portanto, a níveis mais baixos de produção endógena de vitamina D, nas pessoas que vivem longe da linha equatorial.(1,16,17)

Relativamente às apresentações da doença, dados mundiais revelam que cerca de 85% das pessoas são inicialmente diagnosticadas com EM Recidivante Remitente e 12% com EM Primária Progressiva. Os restantes 3% têm um tipo desconhecido da doença no momento do diagnóstico.(1)

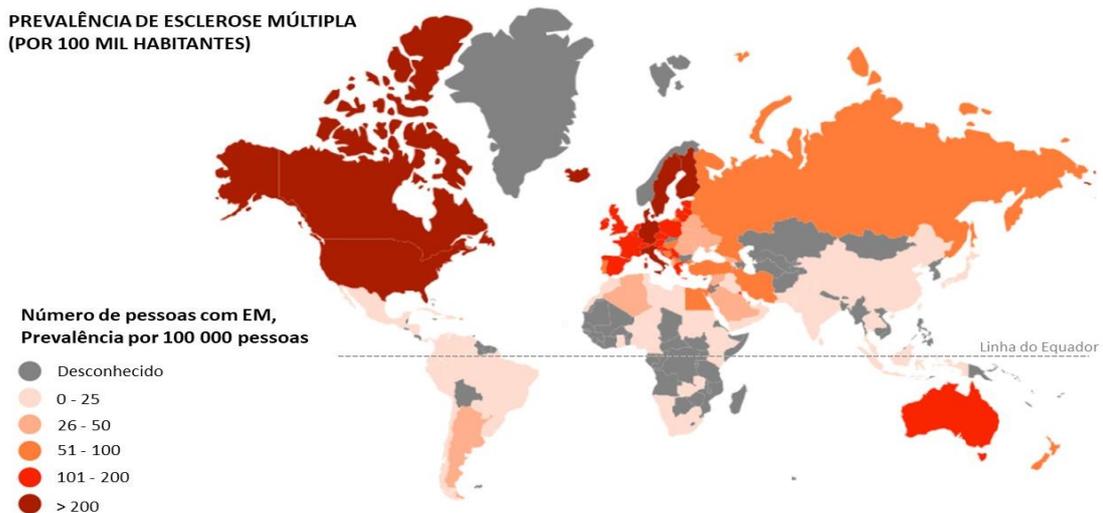


Figura II.1: Prevalência da Esclerose Múltipla a nível mundial (por 100 000 habitantes) (Adaptado de (1))

2.2 Esperança média de vida

Apenas 50% das mortes em doentes com EM apresentam a patologia como causa principal ou contribuinte.(18) Quando comparadas populações de doentes com EM e não doentes e avaliado o impacto de co-morbilidades como a diabetes, doenças cardíacas e pulmonares, ou depressão na esperança média de vida, concluiu-se que as causas de morte mais comuns na população com EM foram doenças do sistema nervoso e doenças do aparelho circulatório.(19) A taxa de mortalidade por doenças infecciosas e do aparelho respiratório foram mais elevadas na população com EM.(19) Este estudo destaca a importância de tratar as co-morbilidades e de adotar estilos de vida mais saudáveis como forma de aumentar os anos de vida dos doentes.(19) Embora a esperança média de vida dos doentes com EM seja cerca de 7 anos inferior à

da população em geral (74,7 e 81,8 anos, respetivamente), a EM não é considerada uma doença fatal.(18) Este valor aumentou consideravelmente nos últimos 20 a 25 anos, devido aos avanços nos tratamentos, cuidados e mudanças no estilo de vida, permitindo que a doença progrida mais lentamente.(18,20)

2.3 Impacto social e económico

A EM está associada a custos elevados, não só para os doentes e as suas famílias, mas também para a sociedade como um todo. Esta doença possui uma elevada importância social, uma vez que interfere em vários aspetos da vida do doente, sobretudo a nível profissional, familiar e social. Os custos associados à EM abrangem as consultas médicas, fármacos, reabilitação, perda ou diminuição de salário durante os surtos, desemprego, pensões de incapacidade ou de invalidez, ente outros; mas também custos psicossociais como o stress, a dor e a ansiedade.(21)

Os dados mais recentes disponíveis sobre os custos da EM na Europa estimam um valor total anual médio por doente de aproximadamente 22 800 € nos casos ligeiros, 37 100 € nos moderados e de 57 500 € nos graves.(22) Em Portugal, o valor total anual por doente assume os 16 500€ nos casos ligeiros, 28 700€ nos moderados e 34 400€ nos graves.(23) Para os casos ligeiros de EM, a maioria dos custos estão relacionados com a medicação, no entanto, para as condições mais graves os cuidadores informais, a reabilitação e perdas de produtividade são os mais impactantes.(22,23)

Surge a necessidade de apostar no diagnóstico precoce, no melhor acesso a cuidados, apoios, e terapias de forma a tornar menos impactante os efeitos da doença na pessoa e na sociedade. Quanto mais cedo se detetar e tratar a EM menos impacto terão as incapacidades, as limitações sociais, familiares e profissionais.

2.4 Fatores de risco

As causas da EM são, ainda, desconhecidas e de momento, não há fatores bem estabelecidos para a sua prevenção. No entanto, assume-se que se trata de uma patologia de causa multifatorial, pois envolve vários fatores de risco genéticos e ambientais que podem contribuir para o aparecimento da doença.(16)

Embora a EM não seja uma doença hereditária, apresenta como principal fator contribuinte genético, com maior evidência de suscetibilidade, as variantes do Antígeno Leucocitário Humano HLA-DRB1*1501, HLA-DQB1*0602 e HLA-DQB1*0603.(24) Estas sequências codificam o complexo *major* de histocompatibilidade (MHC), proteínas de superfície dos leucócitos cuja função é reconhecer e apresentar antígenos próprios ou externos ao sistema imune adaptativo, identificar células T, selecionar peptídeos e intervir nas vias de sinalização intracelular. Diversos estudos sugerem que as moléculas resultantes das sequências genéticas HLA-DR e HLA-DQ têm características de ligação que promovem a apresentação de peptídeos próprios, como por exemplo, as proteínas da mielina que envolvem os neurónios.(24) Outros polimorfismos nos alelos do recetor das células T (TCR), das interleucina 1 (IL-1), 2 (IL-2) e 17 (IL-17), do fator de necrose tumoral α e β foram também alvo de vários estudos, mas não demonstraram uma evidência de associação significativa.(5,24)

Relativamente aos fatores de risco ambientais estão identificados com maior evidência o défice de vitamina D, o tabagismo, a obesidade na infância ou adolescência, e a infeção pelo vírus Epstein Barr.(25)

O fator de risco ambiental mais significativo conhecido para a EM é a infeção pelo vírus Epstein Barr, vírus causador da mononucleose. O risco de desenvolver EM é 15 vezes superior se a infeção ocorrer na infância e cerca de 30 vezes superior se a infeção for mais tardia, quando comparado a indivíduos não infetados.(16) O mecanismo patogénico por de trás desta associação é ainda desconhecido, porém a desregulação de processos que limitam as células autorreativas e mecanismos de mimetismo molecular com elementos do SNC são duas das causas mais prováveis.(26)

Existem estudos que identificam a radiação solar como um fator protetor da EM, uma vez que a exposição à luz solar pode estimular o efeito imunossupressor da radiação ultravioleta, resultando numa diminuição da atividade das células responsáveis pelas respostas autoimunes (células T *helper* e autorreativas) e a aumento da atividade das células T supressoras, que suprimem a atividade das células anteriores. Por outro lado, a exposição solar aumenta a biossíntese de vitamina D que tem um papel imunossupressor na atividade dos linfócitos T. O composto ativo da vitamina D, o calcitriol, inibe a maturação e diferenciação das células dendríticas, responsáveis pela apresentação de auto-antígenos, como as proteínas da bainha de mielina, às células T *helper* e autorreativas que despoletam a resposta autoimune. Assim, a ativação dos linfócitos T ocorre numa menor extensão através da indução pela vitamina D de um estado de imunotolerância nas células dendríticas.(27) A proliferação das células T supressoras é estimulada pela vitamina D, que aumenta a produção de fatores de transcrição, ocorrendo uma maior supressão de células autoimunes.(27) A elevada prevalência de casos de EM nos pólos, mais distantes da linha do equador, onde há uma menor exposição solar, e, portanto, níveis séricos de vitamina D mais reduzidos, corrobora este facto.(1,24) Além disso, vários estudos demonstraram uma menor taxa de surtos em doentes com níveis séricos mais elevados de vitamina D.(25)

Ser fumador é também um dos fatores de risco apontados uma vez que existe uma probabilidade de desenvolver EM 1,5 vezes maior nos fumadores comparativamente aos não fumadores. Para além disso, as pessoas que foram expostas ao fumo de forma passiva exibem maior risco do que as não expostas.(28) Os efeitos tóxicos descritos para o tabaco sobre o sistema imunológico e ao nível do SNC podem, em parte, explicar esta associação.(24)

Por último, a obesidade na infância ou adolescência tem também um papel relevante como fator de risco para a EM dado que em indivíduos obesos, independentemente do género, se observou um aumento de duas vezes no risco de desenvolver a doença, facto que poderá ser atribuído, em parte, à baixa biodisponibilidade de vitamina D.(29) De facto, sendo a vitamina D uma substância lipofílica, em indivíduos obesos irá apresentar maior tendência em se alojar no tecido adiposo reduzindo a sua concentração circulante.(30)

Outros fatores são também apontados como precipitantes da EM tais como a influência das hormonas sexuais e a ingestão de gorduras poli-insaturadas, apesar de possuírem pouca evidência científica. Embora o mecanismo exato seja desconhecido, os níveis hormonais podem influenciar o começo e a atividade da EM, pois afetam a reatividade imunológica, nomeadamente a secreção de citocinas. A atividade da doença é mais elevada em mulheres que tenham altos níveis de estradiol e baixos níveis de progesterona do que em mulheres com baixos níveis das duas hormonas.(24) Nos homens os altos níveis de testosterona têm efeito protetor no desenvolvimento da EM.(24) A ingestão de ácido linoleico, um ácido gordo poli-insaturado essencial, pode reduzir significativamente a progressão e a gravidade da incapacidade da EM.(24) Uma possível explicação é o facto de a mielina ser composta por um alto teor de ácidos gordos poli-insaturados, como o ácido linoleico, e de estes contribuírem para a sua estabilidade e diminuição da suscetibilidade da bainha de mielina a agentes desmielinizantes e imunológicos.(24)

Baixos níveis de vitamina B12 estão associados a sintomas semelhantes aos da EM, como fadiga, dormências ou problemas de memória. Esta vitamina é um elemento fundamental no processo de mielinização das fibras nervosas, uma vez que fornece grupos metilo necessários à regeneração da mielina.(31) Por esta razão, a quantificação desta vitamina constitui um dos exames requeridos no momento do diagnóstico de EM para excluir a deficiência de vitamina B12 como possível causa dos sintomas.(32) Foram vários os estudos que investigaram os níveis de vitamina B12 em doentes e não doentes de EM, sendo que alguns relatam a existência de baixos níveis da vitamina em doentes, e outros não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos avaliados. Devido à inconsistência de resultados, não há evidência de que a deficiência de vitamina B12 possa contribuir para o aparecimento da EM.(33)

III. Fisiopatologia

Na imunopatogénese da EM participam o sistema imune adaptativo, representado maioritariamente pelos linfócitos B e T, e o sistema imune inato, representado pelos monócitos, células periféricas dendríticas, astrócitos e células da microglia. As células da neuróglia são células não neuronais das quais fazem parte os astrócitos, responsáveis pela sustentação, nutrição e reparação, a microglia (células imunitárias do SNC) e os oligodendrócitos e células de Schwann, que produzem e reparam as bainhas de mielina dos neurónios.(34) A bainha de mielina além de possuir uma função protetora permite a propagação eficiente e rápida dos impulsos nervosos por condução saltatória entre os nódulos de Ranvier. Se esta se encontrar danificada, a transmissão dos impulsos fica comprometida originando variadas alterações a nível físico, cognitivo e sensorial.(35)

Pensa-se que a EM resulte da combinação de diversos fatores ambientais com uma predisposição genética que favorece o aparecimento de clones de linfócitos T autorreativos na circulação sanguínea, juntamente com a desregulação de processos imunológicos, nomeadamente uma falha na supressão imune, tanto periféricamente como a nível do SNC. A desregulação de processos imunológicos pode ser desencadeada por dois mecanismos: mimetismo molecular e ativação inespecífica de células T autorreativas. O primeiro baseia-se no facto de determinados auto-antígenos e agentes infecciosos apresentarem sequências peptídicas ou estruturas análogas. Deste modo, numa eventual resposta inflamatória, o sistema imunitário reconhece como alvo os auto-antígenos além dos epítomos do agente infeccioso. A glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos, a proteína proteolipídica, a glicoproteína associada à mielina e a proteína básica da mielina (MBP) são alguns dos auto-antígenos já identificados. Curiosamente, a MBP apresenta semelhanças estruturais ao nível dos componentes que estabelecem ligação ao MHC classe II e ao recetor das células T com vários vírus como, por exemplo, o vírus Epstein Barr, muitas vezes identificado como um fator de risco para a EM.(35) O mecanismo de ativação inespecífica de células T autorreativas requer a estimulação de células apresentadoras de antígenos (APC) do tecido neuronal, que uma vez ativadas, iniciam uma resposta autoimune aos epítomos do SNC. Inicia-se também uma resposta devido à produção de citocinas pró-

inflamatórias e o recrutamento de outras células como os linfócitos B, macrófagos e a microglia. Há, assim, uma promoção e estimulação da inflamação no SNC que altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), importante para a manutenção da homeostase do SNC.(35,36)

A disfunção neuronal na EM deriva da acumulação de locais onde existe uma desmielinização predominante (placas), que podem ocorrer tanto na substância branca como na cinzenta do SNC. A formação da placa desmielinizante resulta da conjugação de vários processos patológicos que incluem: a disrupção da BHE, inflamação, desmielinização, perda e depleção de oligodendrócitos e degenerescência axonal e neuronal.(36)

3.1 Inflamação e Disrupção da Barreira Hematoencefálica

A fase inicial da resposta inflamatória na EM inicia-se com o sistema imune inato pela ativação periférica de linfócitos T *helper* (Th) nos gânglios linfáticos, através da apresentação de auto-antígenos por APCs, devido a um fator ainda desconhecido. Este processo estimula a produção de citocinas e a co-ativação do receptor das células T (TCR) requeridos para a diferenciação dos linfócitos T em células inflamatórias, também denominadas de autorreativas ou patogênicas, e células reguladoras. (36,37)

As células autorreativas (linfócitos Th17, Th1 e os TCD8+) necessitam de ácido retinóico e de citocinas como a IL-1 β , o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), a IL-6, a IL-23 e a IL-12 para se diferenciarem e tornarem ativas.(35) As células Th17 libertam citocinas pró-inflamatórias, sobretudo IL-17A, IL-17B e IL-21, que por sua vez induzem a ativação autócrina dos Th17 e estimulam a disrupção da BHE.(35) As células Th1 segregam interferão gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa e beta (TNF- α , TNF- β) e IL-2.(35) As células TCD8+, também chamadas de células T citotóxicas, podem regular a progressão da doença, visto que suprimem a proliferação das células T *helper* através da secreção de uma substância citotóxica, a perforina cuja função consiste em formar poros na membrana celular. No entanto, promovem de igual modo o aumento da permeabilidade vascular, o que diminui a integridade da BHE.(35,37) Os linfócitos B além de produzirem autoanticorpos influenciam a resposta

específica dos linfócitos T, uma vez que são células apresentadoras de antígenos. Influenciam também a passagem dos linfócitos T através da BHE através da produção de citocinas e quimiocinas (TGF- β , IL-6 e IL-10).(36)

Por outro lado, as células T reguladoras (Treg) representadas pelos linfócitos Tr1, Th3 e TCD25+ são células imunomoduladoras e anti-inflamatórias que contrariam as ações dos Th17, principais células efetoras. Estas células podem ser classificadas como naturais (TCD25+) e induzidas (Tr1 e Th3), e necessitam de citocinas como a IL-27, TGF- β e IL-10 e da proteína Foxp3 (fator de transcrição) para se diferenciarem.(35) Os linfócitos Th3 libertam TGF- β e as células Tr1 são células Treg induzidas que segregam IL-10.(38) Os linfócitos reguladores controlam a autoimunidade pela supressão da ativação, proliferação e funções dos linfócitos T autorreativos, através do TGF- β , da IL-10 e IL-35. (35,38) A Figura III.1 esquematiza a ativação dos Linfócitos T *helper* em células autorreativas e reguladoras. O equilíbrio entre as células T reguladoras e T autorreativas nos locais de inflamação determinam a evolução da patologia.

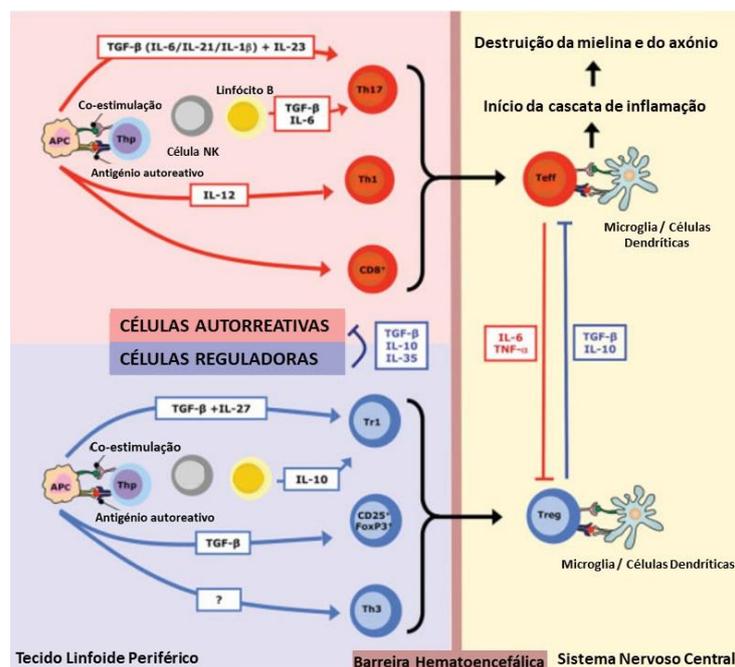


Figura III.1: Ativação dos Linfócitos T *helper* em células autorreativas e reguladoras. As células apresentadoras de antígenos ativam os linfócitos T autorreativos, estes atravessam a barreira hematoencefálica e iniciam o processo inflamatório com destruição da mielina e dos axônios. APC- Células Apresentadoras de Antígenos; IL- Interleucinas; TGF- Fator Transformador de Crescimento; TNF- Fator de Necrose Tumoral; Th- Linfócitos T *Helper*; Treg- Linfócitos T Reguladores; Teff- Linfócitos T Efetores, NK- Células *Natural Killer*. (Adaptado de (38))

Depois de ativadas as células T autorreativas e reguladoras passam para o interior do SNC, pois aumentam a expressão de moléculas de adesão, as integrinas $\alpha 4$ e $\beta 2$, à sua superfície, que estabelecem ligação com os recetores de moléculas de adesão de células vasculares (VCAM) expressas nas células endoteliais da BHE.(24) Após esta interação ocorre um aumento da expressão de moléculas de adesão intercelulares (ICAM) que se vão conectar ao antigénio 1 associado à função leucocitária (LFA-1) do linfócito T, promovendo a sua passagem através da parede endotelial por diapedese. (24) A ruptura da BHE é também resultado da modulação fenotípica das células constituintes desta barreira, uma vez que se observa a indução de certos genes inflamatórios, por via do interferão-gama (IFN- γ) e TNF- α secretados pelas células autorreativas, que conduzem à inibição da expressão de proteínas das *tight junctions*, alterando a sua integridade.(24) De seguida os linfócitos T encontram um outro obstáculo, nomeadamente, as células da neuróglia que são destruídas através da secreção de enzimas proteolíticas, as metaloproteínases, responsáveis por degradar a matriz extracelular.(35,39) Após a entrada no SNC, as células T reconhecem os seus auto-antígenos apresentados pelos astrócitos, células endoteliais e microgliais, que funcionam como células apresentadoras de antígenos, e iniciam o processo inflamatório.(35,39)

3.2 Desmielinização

Já no interior do SNC, depois de ultrapassada a BHE, as células T autorreativas são reativadas por fragmentos de antígenos de mielina e outros fatores envolvidos tanto na degradação da mielina como na promoção de danos aos oligodendrócitos. Estas libertam citocinas pró-inflamatórias e ativam a microglia. Durante o processo inflamatório são geradas diversas moléculas, mas também recrutadas células capazes de provocar lesões na bainha de mielina. A desmielinização, ou seja, a degradação da mielina, ocorre via imunidade inata (pela ação citotóxica de citocinas e mecanismos de fagocitose), e ainda por um processo de imunidade humoral mediada por anticorpos, em simultâneo.(24,35) A Figura III.2 ilustra os eventos inflamatórios que levam à desmielinização e remielinização no SNC.

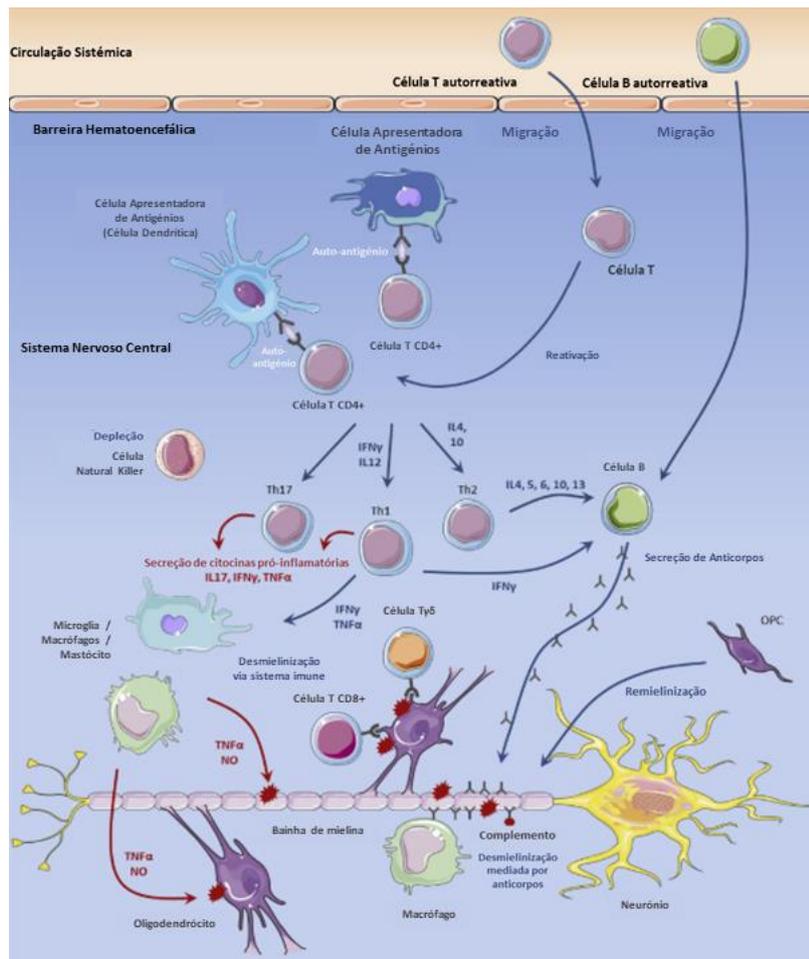


Figura III.2: Eventos inflamatórios que levam à desmielinização e remielinização no Sistema Nervoso Central. As células T autorreativas são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias que vão estimular as células da microglia, macrófagos e mastócitos a libertar substâncias tóxicas para os oligodendrócitos e para a bainha de mielina. Em simultâneo, os linfócitos B produzem autoanticorpos que ativam os linfócitos T citotóxicos e o complemento. IFN- interferão; IL- interleucinas; TNF- Fator de Necrose Tumoral; NO- Óxido Nítrico; Th- Célula T helper; OPC- Células Progenitoras de Oligodendrócitos. (Adaptado de (24))

As células T autorreativas, através da libertação de citocinas como a IL-17, IFN- γ e TNF- α , ativam a microglia e os astrócitos a produzir IL-23 e osteopontina que por sua vez estimulam os linfócitos Th17 a segregar IL-17 e TNF- α prejudiciais para a mielina.(24) Estes dois fatores promovem a apoptose celular e recrutamento de outras células inflamatórias. Juntos, a microglia e os astrócitos são fontes de radicais livres e de óxido nítrico que também ajudam a danificar os neurónios e a mielina, alteram proteínas, lípidos e ácidos nucleicos, mas também interferem com a função mitocondrial, provocando défices energéticos nas células de Schwann e

oligodendrócitos.(40) Os macrófagos interagem com a microglia ativa e fagocitam, através de mecanismos como a opsonização, os componentes da unidade mielina-oligodendrócito originando áreas de desmielinização, e conseqüentemente de destruição axonal.(36)

Os astrócitos, por outro lado, produzem fatores de sobrevivência para os linfócitos B autorreativos, que permitem a sua diferenciação em plasmócitos responsáveis pela produção de anticorpos anti-mielina.(40) Estes anticorpos induzem a desmielinização por vários mecanismos, dos quais se destacam a citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade dependente do antígeno e promoção da opsonização e fagocitose.(40) No primeiro, a ligação entre antígeno e anticorpo provoca uma alteração do fragmento constante do anticorpo que vai ativar o complemento, ocorrendo a ativação do complexo de ataque à membrana responsável pela morte celular. No segundo mecanismo, o anticorpo vai ligar-se a receptores de outras células como macrófagos, monócitos e células *Natural Killer*, induzindo a libertação de componentes inflamatórios pela célula efetora que conduzem à citotoxicidade e lise. No terceiro, a promoção da opsonização e fagocitose deve-se à ligação anticorpo-antígeno que é reconhecida por células fagocíticas, como os macrófagos, que conduzem à fagocitose do complexo antígeno-anticorpo com a conseqüente destruição celular.(36,40,41)

3.3 Perda e Depleção de Oligodendrócitos

A microglia desempenha funções opostas, isto é, tanto medeia e estimula o processo inflamatório como promove a reparação da bainha de mielina (remielinização) através da eliminação dos resíduos de mielina, um processo que ocorre em simultâneo com o anterior.(24) No decorrer do processo inflamatório do SNC geram-se uma infinidade de mecanismos específicos de lesão aos oligodendrócitos e mielina, tal como a citotoxicidade mediada por linfócitos T e por anticorpos, e não específicos, como são exemplo a citotoxicidade derivada do processo inflamatório e o stress oxidativo.(42)

Os linfócitos T CD8+ são o subconjunto de linfócitos mais comumente identificado nas lesões agudas de EM e medeiam a citotoxicidade específica de antígeno aos

oligodendrócitos.(42) Esta citotoxicidade é estabelecida através do ligante Fas da superfície celular ou pela libertação de moléculas como IFN- γ , TNF- α , linfotoxinas, enzimas granzima B e perforinas, que induzem processos apoptóticos, de lise celular, ou estimulam a fagocitose.(42) Em cenários de inflamação, os oligodendrócitos regulam positivamente a expressão da molécula MHC de classe I (uma contraparte do recetor TCR dos linfócitos T), bem como os recetores Fas, IFN- γ e TNF- α promovendo a ligação dos linfócitos T CD8+.(42) Existe ainda um outro tipo de linfócitos T capaz de lisar os oligodendrócitos, as células T $\gamma\delta$, através da produção de perforinas que conduzem à formação de poros, e conseqüentemente à lise.(24) A citotoxicidade mediada pelos anticorpos produzidos por linfócitos B e plasmócitos origina a ativação do complemento, que por sua vez conduz à lise, opsonização e subsequente fagocitose dos oligodendrócitos.(42)

Os mecanismos de destruição de oligodendrócitos não específicos são resultantes do processo inflamatório gerado. Os monócitos, astrócitos e microglia além de produzirem uma variedade de sinais moleculares necessários para a propagação do processo inflamatório libertam também fatores com atividade citotóxica, como enzimas proteolíticas e lipolíticas, espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio e excitotoxinas. Estas substâncias induzem danos na membrana celular dos oligodendrócitos, e aumentam o stress oxidativo no seu interior, e assim ativam mecanismos endógenos de sinalização apoptótica.(24,42)

A perda e depleção de oligodendrócitos faz com que não ocorra a remielinização das áreas afetadas, o que também se poderá dever, em parte, à incapacidade das células precursoras dos oligodendrócitos em se conseguirem diferenciar. As citocinas inflamatórias libertadas nas lesões, como IFN- γ e TNF- α , e o stress oxidativo são tóxicos para as células progenitoras de oligodendrócitos.(36,42)

3.4 Degeneração Axonal e Neuronal

Os oligodendrócitos exercem um efeito trófico sobre os axónios, e também promovem a manutenção da sua funcionalidade e integridade. Devido à destruição da camada protetora de mielina e à depleção de oligodendrócitos, os axónios encontram-se mais vulneráveis, o que os predispõe a lesões mais graves, como a transecção axonal (bloqueio da propagação do potencial de ação) e a degeneração.(43)

A degeneração axonal e neuronal ocorre como resultado da ação dos linfócitos B e T autorreativos sobre a mielina, oligodendrócitos ou componentes axonais, da falta de suporte nutricional e funcional proporcionado pelos oligodendrócitos e da ativação de células microgliais com produção de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio capazes de induzir stress oxidativo no neurónio. Estes eventos originam danos mitocondriais, induzindo um défice de produção energético com consequências graves ao nível da condução dos impulsos nervosos, pois não é assegurado a geração de ATP suficiente para trocar o sódio axoplasmático por potássio extracelular. Isto resulta no aumento dos níveis de sódio axoplasmático, que é permutado por cálcio extracelular, com a consequente acumulação intracelular de cálcio, que por sua vez ativa uma variedade de enzimas, responsáveis pela degradação proteolítica progressiva das proteínas do citoesqueleto axonal, levando à sua degeneração.(43–45)

A degeneração axonal ocorre nas fases iniciais da EM mas não causa inicialmente incapacidade clínica, porque o cérebro desenvolve mecanismos compensatórios para a perda axonal. O doente entra numa fase progressiva da sua doença quando se esgota a capacidade dos processos adaptativos e reparadores do SNC, que permitem a remielinização e a recuperação axonal.(36)

IV. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas, ou sintomas, da EM são variáveis, imprevisíveis e dependem da localização das lesões desmielinizantes no SNC. Podem assumir um carácter transitório, como parte de um surto, ou mais persistente, sem exibirem qualquer ordem ou grau de intensidade de aparecimento. O uso de medicação, práticas de reabilitação ou outras estratégias não medicamentosas conseguem reverter ou controlar a maioria dos sintomas.(46)

As alterações visuais são muito comuns na EM sendo que as principais manifestações são a nevrite ótica, visão dupla e nistagmo.(47) A nevrite ótica deriva da inflamação do nervo ótico, ocorre geralmente de um lado, e caracteriza-se por dor ocular, sobretudo ao movimentar o olho, visão turva e dificuldade em distinguir cores. A diplopia ou visão dupla ocorre quando a lesão se localiza nas vias nervosas que controlam os músculos responsáveis pela movimentação ocular. Apresenta-se sob a forma de uma percepção de mensagens visuais não coordenadas, dando origem a uma imagem dupla do mesmo objeto. O nistagmo consiste em movimentos ou oscilações involuntárias dos olhos.(47)

As alterações motoras constituem o sintoma inicial em cerca de 30 a 40% das pessoas com EM, manifestando-se principalmente por fraqueza muscular e alteração da tonicidade muscular ou espasticidade.(3,47) Neste caso, a desmielinização das fibras nervosas ocorre essencialmente ao nível da espinal medula ou no cérebro, o que lentifica ou interrompe a transmissão dos impulsos nervosos que comandam os músculos, dificultando assim a contração e movimentação eficientes. Quando o tronco cerebral e o cerebelo são afetados ocorrem alterações do equilíbrio e da coordenação motora, sendo as tonturas, vertigens, ataxia (descoordenação motora) ou tremores os principais sintomas.(3,47)

As parestesias fazem também parte dos sintomas comuns de EM. São caracterizadas como sensações espontâneas subjetivas, podendo ser frio, calor ou dormências e ocorrem quando as lesões afetam nervos sensoriais.(47)(48)

A fadiga afeta cerca de 80% dos doentes, constituindo um dos sintomas mais comuns desta doença. É frequentemente considerada uma das manifestações clínicas mais

incapacitantes e está associada ao abandono precoce do emprego e diminuição significativa da qualidade de vida.(47)

Um outro sintoma comum da EM é a dor, pode ser resultante das alterações músculo-esqueléticas ou do processo desmielinizante no cérebro ou na medula. Neste último caso está diretamente relacionada com a EM, sendo comumente designada por dor neuropática.(47)

Os sintomas da EM podem ser categorizados em primários, secundários ou terciários. Os sintomas primários, descritos acima, estão diretamente relacionados com a degeneração neuronal própria da doença. Os sintomas secundários são resultantes dos sintomas primários, incluem, por exemplo, incapacidade motora ou infeções urinárias associadas a problemas de bexiga espástica (incapacidade de reter a urina) ou retenção urinária (incapacidade de esvaziar completamente a bexiga) derivadas das alterações a nível muscular ou lesão de áreas do cérebro ou medula com papel importante no controlo da função da bexiga. Por fim, os sintomas terciários dizem respeito a consequências sociais e psicológicas da doença, tais como a depressão, ansiedade e isolamento social.(46,47)

V. Apresentações Clínicas de Esclerose Múltipla

Não existe, ainda, forma de prever a progressão da EM num indivíduo, no entanto, em 2013, o Comité Consultivo Internacional de Ensaio Clínicos em EM definiu quatro fenótipos de acordo com a atividade e evolução clínica da doença: Síndrome Clínic Isolado (SCI), Esclerose Múltipla Recidivante Remitente (EMRR), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP).(49)

Apesar da EM ser atualmente uma doença alvo de intenso estudo ainda se desconhecem algumas das suas particularidades, pelo que o aparecimento de novas classificações tem constituído uma realidade. Recentemente num estudo foi utilizada a inteligência artificial para analisar as ressonâncias magnéticas de milhares de doentes a partir da qual se obtiveram três subtipos de EM (*cortex-led*, *normal-appearing white matter-led* e *lesion-led*) com base nos seus padrões fisiopatológicos.(50) Além disto, os investigadores realizaram uma análise retrospectiva aos registos dos doentes para estudar a forma como estes responderam aos vários tratamentos, consoante a sua requalificação de subtipos. Observaram-se diferenças significativas, por subtipo, na resposta dos doentes a diferentes tratamentos e na acumulação de incapacidade ao longo do tempo.(50) Assim, esta nova classificação poderá contribuir para uma melhor definição de grupos de doentes em ensaios clínicos, bem como, num futuro próximo ajudar os médicos a direcionar o tratamento de forma mais eficaz.(50)

5.1 Síndrome Clínic Isolado

O Síndrome Clínic Isolado (SCI) corresponde ao primeiro episódio de sintomas associados às lesões inflamatórias e desmielinizantes do SNC, ou seja, o primeiro surto (Figura V.1). A sua duração é geralmente superior a um dia, ao qual se segue uma recuperação parcial ou completa. Embora o SCI tenha uma sintomatologia característica de EM, não cumpre, ainda, os critérios para o seu diagnóstico. Uma pessoa com SCI pode ou não vir a desenvolver EM, na sua maioria a doença progride após algum tempo para a forma de EMRR, isto porque se a ressonância magnética apresentar lesões semelhantes às que são observadas na EM, maior é a probabilidade de sofrer um segundo surto. Aos doentes com alto risco de desenvolver EM é

aconselhado iniciar o tratamento com uma terapia modificadora da doença para atrasar ou prevenir a ocorrência de um segundo episódio e, conseqüentemente, a progressão para a EM. (49,51)

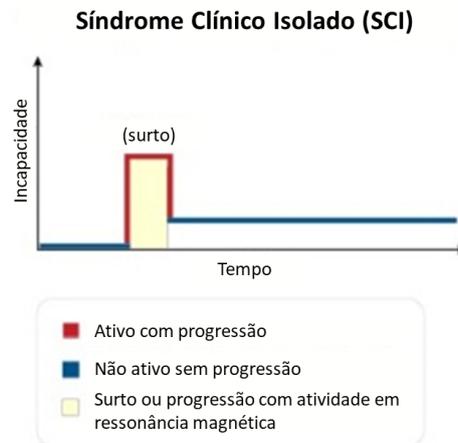


Figura V.1: Apresentação Clínica de Esclerose Múltipla: Síndrome Clínico Isolado. (Adaptado de (52))

5.2 Esclerose Múltipla Recidivante Remitente

A Esclerose Múltipla Recidivante Remitente (EMRR) caracteriza-se pela ocorrência de surtos sintomáticos seguidos de períodos de remissão, onde ocorre a recuperação parcial ou total ao estado basal (Figura V.2). Esta é a forma clínica mais comum da doença dado que cerca de 85% das pessoas com EM são inicialmente diagnosticadas com EMRR. (53)

Este subtipo pode ser classificado como ativo ou não ativo, caso não se sucedam surtos e/ou evidência de nova atividade na ressonância magnética, e ainda com agravamento (aumento de incapacidade após um surto) ou sem agravamento. Por vezes, o curso da doença torna-se progressivo, ou seja, com o decorrer do tempo poderá evoluir para Esclerose Múltipla Secundária Progressiva. (51)

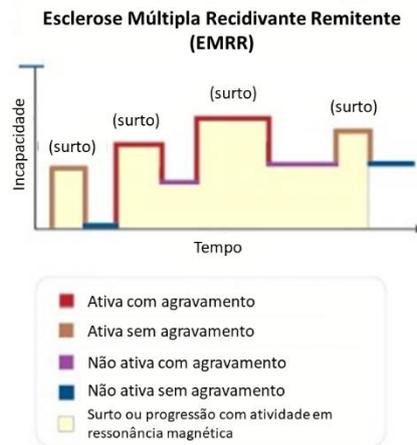


Figura V.2: Apresentação Clínica de Esclerose Múltipla: Esclerose Múltipla Recidivante Remitente. (Adaptado de (52))

5.3 Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

A Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) revela-se como um estado secundário à forma clínica anterior, pois a doença transita gradualmente da fase inflamatória observada na EMRR para uma fase progressiva constante caracterizada por degenerescência neuronal. A EMSP apresenta surtos, contudo não há uma recuperação total dos sintomas, caracterizando-se por um acréscimo progressivo e constante da sintomatologia e da incapacidade (Figura V.3).(49,54) Tal como a EMRR a EMSP pode classificar-se em ativa ou não ativa, mas também como progressiva, se houver evidência de acumulação de incapacidade ao longo do tempo com ou sem recidivas assim como nova atividade de ressonância magnética, ou não progressiva (fase de estabilidade).(51)

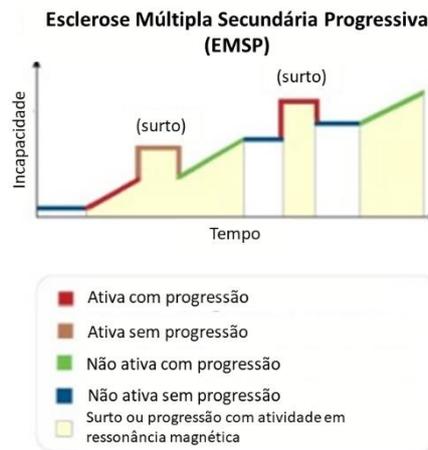


Figura V.3: Apresentação Clínica da Esclerose Múltipla: Esclerose Múltipla Secundária Progressiva. (Adaptado de (52))

5.4 Esclerose Múltipla Primária Progressiva

Na Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) observa-se o agravamento de sintomas de forma gradual e progressivo desde o início do diagnóstico, podendo estabilizar em determinado momento ou continuar a agravar-se (Figura V.4). A ocorrência de surtos é rara. Assim como a EMSP, a EMPP pode ser também categorizada como ativa ou não ativa, bem como progressiva ou não progressiva. Compreende cerca de 10 a 15% dos doentes com EM e é mais comum em adultos próximos dos 40 anos de idade.(49,55)



Figura V.4: Apresentação Clínica da Esclerose Múltipla: Esclerose Múltipla Primária Progressiva. (Adaptado de (52))

VI. Diagnóstico

A diversidade de sintomas e a sua semelhança com outras patologias, bem como a ausência de indicadores específicos para a EM são as razões que levam à realização de um diagnóstico unicamente diferencial. O diagnóstico desta doença pode dividir-se em duas etapas, a primeira diz respeito à exclusão de outras possíveis patologias que se assemelham à EM, a nível clínico, imagiológico ou laboratorial, com é o caso da doença de Behçet, lúpus eritematoso sistémico, encefalomielite aguda disseminada ou neuromielite óptica. Nesta etapa, ocorre a conjugação da história clínica e dos resultados de exames médicos (exame neurológico, ressonância magnética, punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), teste de potenciais evocados e análises sanguíneas) para excluir outras possíveis patologias. Procura-se, por exemplo, a presença de sintomas característicos de EM, alterações e lesões no SNC, anticorpos involgares ou uma quantidade elevada de células imunitárias no LCR, e ainda a diminuição da velocidade de condução dos impulsos nervosos, que permitem inferir um possível diagnóstico de EM.(46,56)

A partir do momento em que não se encontra uma possível explicação para o quadro clínico em causa que não EM, parte-se para a segunda etapa de diagnóstico, a aplicação dos Critérios de McDonald.(57) Segundo os Critérios de McDonald, as lesões de EM devem cumprir dois pré-requisitos essenciais: a disseminação no espaço e tempo. A disseminação no tempo corresponde à progressão ou aparecimento de novas lesões no SNC ao longo do tempo, podendo ser demonstrada por um surto clínico adicional ou por ressonância magnética. A presença de bandas oligoclonais no LCR confirmam também a disseminação temporal, uma vez que revela a síntese de anticorpos intratecais, que estão associados a um maior risco de ocorrência de um segundo surto.(56,57) Por outro lado, a disseminação no espaço refere-se à presença de lesões em locais distintos do SNC, principalmente nas partes infratentorial, justacortical, cortical, periventricular e medula espinhal característicos na EM.(56,57) Em suma, o diagnóstico de EM é estabelecido apenas na presença de um quadro clínico típico, lesões com disseminação temporal e espacial de acordo com os Critérios de McDonald, e na ausência de outros possíveis diagnósticos.

Os exames imagiológicos não se limitam apenas ao diagnóstico, são igualmente utilizados para avaliar a progressão da doença, identificar a atividade subclínica da EM e monitorizar a resposta aos medicamentos, através da identificação de novas lesões ou do aumento das já existentes em ressonância magnética.(56) Além disso, a atividade e progressão da doença é também medida pelo número e severidade dos surtos e pela progressão do grau de incapacidade do doente. A *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) é uma ferramenta que avalia a progressão da doença através do grau de incapacidade, frequentemente utilizada em ensaios clínicos.(24,56) São avaliados os vários sistemas funcionais e é atribuída uma pontuação consoante as dificuldades, que é transposta numa escala numérica de 0 (exame neurológico normal) a 10 (falecimento devido à EM).(24,56)

VII. Tratamento

O tratamento da EM tem uma abordagem multidisciplinar visando a diminuição do risco de ocorrência de novos surtos e da progressão da incapacidade neurológica, bem como a melhoria da função e qualidade de vida dos doentes.(58) Considera-se que o a abordagem de tratamento atual se divide em 4 principais vertentes: tratamento de surtos, tratamento sintomático, tratamento de suporte e tratamento com medicamentos modificadores da doença.(13)

O tratamento de surtos tem como objetivos proporcionar o alívio e a rápida recuperação dos sintomas agudos, resultantes da inflamação, com recurso a fármacos e a reabilitação.(59) Se os sintomas forem leves e não prejudicarem a função geral, como por exemplo dormências ou fadiga, não será necessário tratamento. Se, por outro lado, as manifestações são consideradas moderadas ou graves, designadamente, perda de visão, fraqueza severa ou desequilíbrio, por exemplo, os corticosteróides constituem o tratamento de primeira linha.(56,59) São geralmente administradas altas doses de corticosteróides devido aos seus efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios, promotores da restauração da barreira hematoencefálica e redutores do edema.(58) A *guideline* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a toma de metilprednisolona via oral a 500 mg/dia durante 5 dias. Caso a recomendação anterior seja ineficaz, haja a necessidade de internamento hospitalar devido a sintomatologia grave ou monitorização necessária de condições patológicas ou psicológicas, como diabetes ou depressão, é recomendada a metilprednisolona via intravenosa a 1000 mg/dia entre 3 a 5 dias.(32) A plasmaferese é ocasionalmente usada, como terapia adjuvante ou isoladamente, em pacientes que não respondem ou que não são considerados candidatos viáveis à corticoterapia.(56) Este procedimento efetua a remoção de fatores humorais patogénicos circulantes, como autoanticorpos, citocinas inflamatórias, mediadores pró-inflamatórios e sinais co-estimuladores da resposta autoimune mediada por células B e T.(60)

O tratamento sintomático atua na redução da sintomatologia crónica comumente associada à doença, tais como a fadiga, dificuldades motoras, espasticidade, alterações urinárias e dor. Nesta categoria inserem-se fármacos como a amantadina (em uso *off-label*) para a fadiga, gabapentina ou canabinóides para a espasticidade,

anticolinérgicos para a disfunção da bexiga associada a alterações urinárias e antidepressivos tricíclicos ou gabapentina para a dor, por exemplo.(32,61) Além da prescrição de medicamentos para um sintoma específico, são também utilizadas abordagens não farmacológicas no tratamento sintomático como seja a prática de reabilitação e fisioterapia, por exemplo.(32)

O tratamento de suporte diz respeito a medidas complementares à terapia farmacológica que promovem o bem-estar físico, psicológico e emocional, de modo a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes.(62) A reabilitação e fisioterapia, acompanhamento psicológico, mudança de estilos de vida, e terapêuticas alternativas ou não convencionais incluem-se na abordagem de suporte.(62)

O tratamento com Medicamentos Modificadores da Doença (MMD) tem como objetivo a modificação do curso da doença através da supressão ou modulação da atividade do sistema imunitário (Figura VII.1).(63) Estas terapias são geralmente introduzidas após a confirmação do diagnóstico de forma a diminuir a probabilidade da ocorrência de novos surtos e lesões no SNC, mas também de prevenir a incapacidade a longo prazo.(56) Em 1993 foi aprovado o primeiro medicamento modificador da doença, o interferão β , iniciando-se assim a era moderna do tratamento da EM. Este foi um marco importante, na medida em que conferiu a possibilidade de a EM se tornar uma doença passível de ser tratada ou atrasada. Desde então, o crescente conhecimento sobre a doença e o aparecimento de novas tecnologias permitiram o desenvolvimento de novos fármacos, nomeadamente os biológicos e biotecnológicos, que atuam em distintos níveis da doença.(64)

Neste capítulo, vão ser abordados, em maior foco, os diferentes fármacos modificadores da doença aprovados para a EM e mencionados nas principais *guidelines* portuguesa da Direção Geral da Saúde (DGS), europeia da *European Academy of Neurology e European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS/EAN), inglesa do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e americana da *American Academy of Neurology* (AAN). A tabela VII.1 sumariza os fármacos descritos. Serão igualmente apresentadas algumas terapias modificadoras da doença promissoras em investigação para a EM.

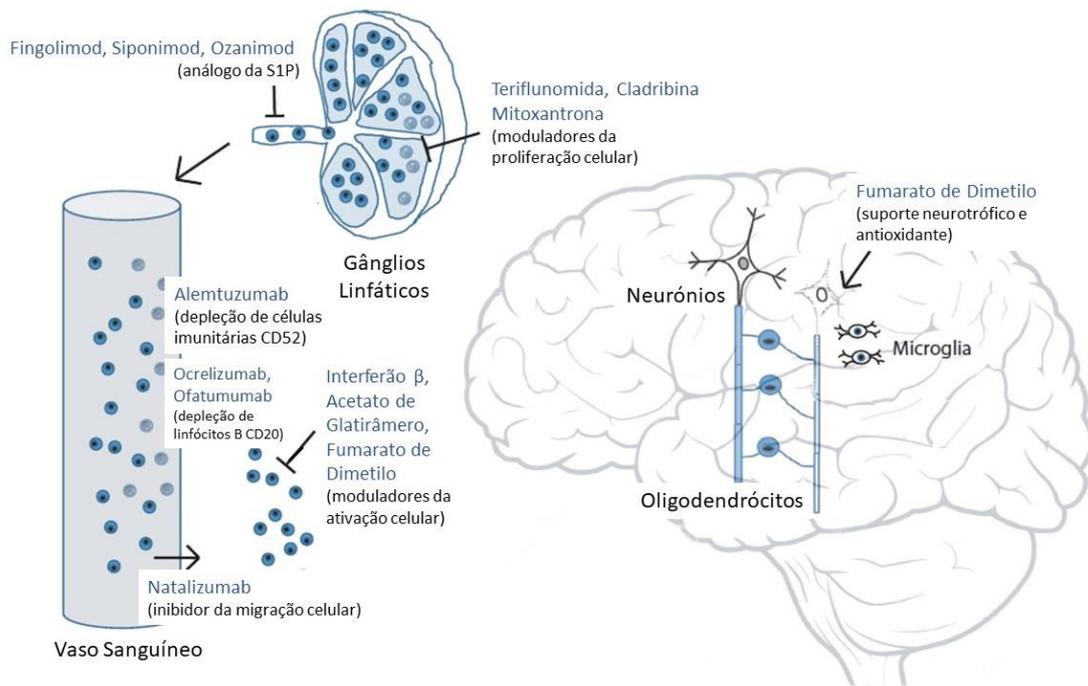


Figura VII.1: Fármacos utilizados na Esclerose Múltipla. Os linfócitos B e T autorreativos podem ser alvo dos fármacos tanto nos órgãos linfóides como em circulação. A eliminação de certos subtipos de linfócitos é o principal mecanismo de ação do Alemtuzumab (anticorpo monoclonal anti-CD52 que afeta linfócitos B e T), do Ocrelizumab e Ofatumumab (anticorpos monoclonais anti-CD20 que afetam principalmente linfócitos B). Já a Teriflunomida limita a proliferação de linfócitos ativados. A Cladribina e a Mitoxantrona diminuem a proliferação celular dos linfócitos. O Fingolimod, Siponimod e Ozanimod interferem na migração de linfócitos dos gânglios linfáticos para a circulação sanguínea, através do bloqueio dos receptores da S1P (esfingosina-1-fosfato). O Natalizumab, por outro lado, interfere com o recrutamento de linfócitos para o SNC ao impedir a sua passagem através da Barreira Hematoencefálica. O Fumarato de Dimetilo altera os processos de maturação e diferenciação dos linfócitos T e promove a expressão de enzimas antioxidantes que diminuem o stress oxidativo e, conseqüentemente, a inflamação. O Interferão β e o Acetato de Glatirâmero aumentam a produção de citocinas anti-inflamatórias e diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias. (Adaptado de (65))

Tabela VII.1: Sumário dos fármacos modificadores da doença atualmente disponíveis na clínica para o tratamento da EM. (56,58,65–67)

Classe	Formulação e Nome comercial	Mecanismo de ação	Ano de aprovação		Via de administração
			EMA	FDA	
Interferões	Interferão β-1b (Betaferon [®])	Aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias e diminuição de citocinas pró-inflamatórias; interferência na apresentação de antigénios pelas APC a linfócitos B com redução da ativação dos linfócitos T	1995	1993	SC
	Interferão β-1b (Extavia [®])		2008	2009	SC
	Interferão β-1a (Avonex [®])		1997	1996	IM
	Interferão β-1a (Rebif [®])		1998	1996	SC
	Interferão β-1a PEG (Plegridy [®])		2014		SC ou IM
Acetato de Glatirâmero	Acetato de Glatirâmero (Copaxone [®])	Competição com os auto-antigénios pela ligação às APC; promoção da atividade de linfócitos T reguladores face aos linfócitos T autorreativos	2004	1996	SC
Imunomoduladores orais	Fumarato de Dimetilo (Tecfidera [®])	Diminuição do stress oxidativo; alteração dos processos de maturação e diferenciação dos linfócitos T; inibição da infiltração de células T e B no SNC	2014	2013	Oral
	Teriflunomida (Aubagio [®])	Limitação da proliferação de linfócitos B e T ativados	2013	2012	Oral
Moduladores da migração celular	Fingolimod (Gilenya [®])	Inibição dos recetores da esfingosina-1-fosfato subtipo 1, presentes nos linfócitos, bloqueando a sua migração dos gânglios linfáticos para a circulação e daí para o SNC	2011	2010	Oral
	Siponimod (Mayzent [®])		2020	2019	Oral
	Ozanimod (Zeposia [®])		2020		Oral
	Natalizumab (Tysabri [®])		Inibição da migração celular através da BHE pela interrupção da ligação integrina α 4 dos linfócitos B e T aos recetores VCAM das células endoteliais da BHE	2006	2004

Tabela VII.1: Sumário dos fármacos modificadores da doença atualmente disponíveis na clínica para o tratamento da EM - Continuação (56,58,65–67)

Classe	Formulação e Nome comercial	Mecanismo de ação	Ano de aprovação		Via de administração
			EMA	FDA	
Depletorese celulares	Alemtuzumab (Lemtrada®)	Depleção de linfócitos B e T (reguladores e autorreativos) através da sua ligação ao antígeno CD52	2013	2014	IV
	Cladribina (Mavenclad®)	Indução da apoptose celular em linfócitos B e T pela interrupção da síntese de DNA, da progressão do ciclo celular, e inibição das enzimas envolvidas na síntese de DNA	2017	2019	Oral
	Mitoxantrona (Novantrone®)	Diminuição da proliferação celular de linfócitos B e T, macrófagos e APC devido à intercalação no DNA e RNA	1998		IV
	Ocrelizumab (Ocrevus®)	Depleção de linfócitos B através da sua ligação ao antígeno	2018		IV
	Ofatumumab (Kesimpta®)	CD20	2021	2020	SC

APC - Células Apresentadoras de Antígenos; **BHE** – Barreira Hematoencefálica; **EMA** – *European Medicines Agency*; **FDA** - *Food and Drug Administration*; **MHC** – Complexo Major de Histocompatibilidade; **IM** - Via Intramuscular; **IV** – Via Intravenosa; **SC** - Via Subcutânea; **VCAM** - Moléculas de Adesão de Células Vasculares.

7.1 Terapias modificadoras da doença - Atualidade

7.1.1 Interferão β

O interferão β (IFN- β) foi o primeiro MMD a ser aprovado em 1993. Até então, o tratamento limitava-se ao alívio de sintomas crónicos e tratamento de surtos. Estão atualmente aprovadas 5 formulações pela *European Medicines Agency* (EMA) e FDA: duas de IFN- β -1b subcutâneas, tendo sido uma delas aprovada em 1993 (Betaferon[®]) e a outra em 2008 (Extavia[®]); duas formulações de IFN- β -1a, sendo uma de administração intramuscular aprovada em 1996 (Avonex[®]) e a outra de administração subcutânea cuja aprovação foi atribuída em 2002 (Rebif[®]); e mais recentemente um IFN- β -1a peguilado subcutâneo (Plegridy[®]) que obteve autorização para ser comercializado em 2014.(68) Segundo as *guidelines* da NICE, as formulações de IFN- β -1b são consideradas como opção terapêutica apenas se o doente tiver EMRR com 2 ou mais surtos nos últimos 2 anos ou se tem EMSP ativa, ou seja, acompanhada de surtos. As formulações de IFN- β -1a e IFN- β -1a peguilado são recomendadas na EMRR.(69) Em Portugal, o IFN- β é considerado tratamento de 1ª linha em adultos e crianças para o SCI, EMRR e EMSP ativa.(13) A posologia e as indicações terapêuticas de cada formulação de IFN- β encontram-se descritas na Tabela VII.2.

Tabela VII.2: Posologia e indicação terapêutica do interferão β em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,66,70–74)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
IFN- β -1b	Betaferon [®]	0,25 mg; SC; dia sim, dia não	EMRR	EMRR, SCI	EMRR, EMSP ativa, SCI
IFN- β -1b	Extavia [®]	0,25 mg; SC; dia sim, dia não	SCI, EMRR, EMSP	EMRR, SCI	EMRR, EMSP ativa, SCI
IFN- β -1a	Avonex [®]	0,03 mg; IM; 1x/semana	SCI, EMRR	EMRR, SCI	EMRR, EMSP ativa, SCI
IFN- β -1a	Rebif [®]	0,044 mg; SC; 3x/semana	EMRR	EMRR, SCI	EMRR, EMSP ativa
IFN- β -1a PEG	Plegridy [®]	0,125 mg; SC ou IM; semana sim, semana não	EMRR	EMRR	EMRR, EMSP ativa

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** – Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **IFN- β** - Interferão Beta; **IM** - Via Intramuscular; **SC** - Via Subcutânea; **SCI** - Síndrome Clínico Isolado.

No decorrer de um processo inflamatório são produzidas várias citocinas, das quais fazem parte os IFN- β que possuem efeitos imunomoduladores.(63) O mecanismo de ação do IFN- β é complexo e não é inteiramente conhecido. Acredita-se que envolva a diminuição da expressão de MHC de APC, aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias (TGF- β e IL-10, por exemplo) e diminuição de citocinas pró-inflamatórias (IL-17, IFN- γ e TNF- α , por exemplo).(68) O IFN- β também interfere na apresentação de antígenos pelas APC a linfócitos B, reduz a ativação dos linfócitos T bem como a sua adesão e penetração na BHE, e conseqüentemente a passagem de células inflamatórias para o SNC.(68)

O IFN- β utilizado no tratamento da EM corresponde a proteínas recombinantes produzidas com recurso a tecnologia de DNA recombinante aplicada em células eucariotas (ovário de hamster chinês), no caso do IFN- β -1a, e a células procariotas (*Escherichia coli* [*E. coli*] modificadas), para o IFN- β -1b.(75) Por esse motivo, o IFN- β -1a é menos imunogénico que o IFN- β -1b.(75) A imunogenicidade diz respeito à capacidade de o fármaco induzir uma resposta imunológica, muitas vezes associada à produção de anticorpos, constituindo um dos principais obstáculos no desenvolvimento de muitos fármacos biotecnológicos.(76) A diferença na imunogenicidade entre o IFN- β -1b e o IFN- β -1a deve-se principalmente ao facto de o primeiro ser produzido em células de *E. coli*, que não têm capacidade de efetuar glicosilação, pois não possuem retículo endoplasmático. Durante a glicosilação é adicionado à proteína um hidrato de carbono, promove-se uma maior estabilidade e o *folding* correto, o que influencia a sua função. Sem a glicosilação ocorre a formação de agregados, que são provavelmente responsáveis pelo aumento da imunogenicidade do IFN- β -1b.(77) Já o IFN- β -1a é produzido em células de mamíferos, a partir da sequência natural do gene humano. Ao ser glicosilado, o IFN- β -1a assemelha-se sob o ponto de vista estrutural ao IFN- β natural apresentando deste modo uma menor imunogenicidade.(75) Na mais recente formulação de IFN- β , foi introduzida uma molécula de polietilenoglicol (peguilação), que estabiliza quimicamente a molécula, protegendo-a da degradação e proteólise. Esta modificação resulta num tempo de semi-vida mais alargado quando comparada às restantes formulações (78 horas vs 5-60 horas)(68), o que se traduz conseqüentemente num aumento do tempo de

circulação e numa melhoria da biodisponibilidade, o que permite menos injeções (menos desconforto) e uma melhor adesão à terapêutica.(78)

O IFN- β mostrou-se efetivo na redução da frequência de surtos e da sua gravidade, diminuição da progressão da incapacidade, redução de novas lesões cerebrais detetadas em ressonância magnética e diminuição do risco de evolução para lesões irreversíveis do tecido neurológico, com consequente perda cognitiva.(68) O IFN- β -1b 0,25 mg SC, administrado a cada 2 dias, foi aprovado devido ao ensaio *IFNB MS Study Group* (1993), onde se verificou diminuição da frequência anual de surtos de 1,27 no grupo de placebo para 1,17 no grupo tratado, assim como na gravidade dos surtos e na atividade da doença detetada em ressonância magnética.(79,80) No estudo PRISMS, que comparou o IFN- β -1a com placebo, a taxa de surtos foi reduzida em 33% no grupo tratado, e o tempo para o primeiro surto foi aumentado em 5 meses.(79,81) No ensaio ADVANCE o IFN- β -1a peguilado de 0,125 mg SC (Plegridy®) em comparação com placebo, administrado a cada 2 ou 4 semanas, mostrou uma redução da taxa de surtos de 35,7% e de 27,5%, respetivamente. Além disso, em ambos os grupos submetidos a tratamento ocorreu uma redução da proporção de doentes com progressão da incapacidade.(79,82)

Relativamente aos efeitos adversos, as reações no local de injeção e sintomas de síndrome gripal, como febre, calafrios, cansaço, mal-estar e dores musculares são os mais comuns, ocorrem em aproximadamente 60% dos doentes, mas com o tempo tendem a diminuir.(58) Às formulações de IFN- β estão também associados efeitos adversos de elevação das enzimas hepáticas, depressão da medula óssea e sintomatologia depressiva.(58) Deste modo é, então, recomendada a realização de análises complementares como é exemplo o hemograma completo, testes de função hepática, função tiroideia, creatinina e ureia sérica, ionograma e eletroforese das proteínas antes e após o início do tratamento, a cada 1, 3 e 6 meses.(66) Para mitigar os efeitos adversos associados às reações no local de injeção e síndrome gripal é recomendada a titulação da dose, o uso de anti-inflamatórios não esteroides e ou paracetamol. É recomendada a redução de dose ou a suspensão temporária da terapêutica no caso da elevação de enzimas hepáticas e depressão da medula óssea. A avaliação psiquiátrica e da terapêutica antidepressiva na depressão é também

necessária, se grave, considera-se a descontinuação da terapêutica.(66) Sendo a EM uma doença que afeta tipicamente mulheres jovens em idade reprodutiva, é importante adaptar a medicação às fases de pré-conceção, gravidez e amamentação devido aos riscos associados ao feto.(83) O IFN- β pertence à categoria C e 2 da classificação de fármacos na gravidez da FDA e EMA, respetivamente, não é necessário um período de *washout* antes da conceção, o seu uso durante a gravidez é aceitável assim como durante a amamentação, segundo as recomendações do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla e da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal portuguesas.(83)

7.1.2 Acetato de glatirâmero

O acetato de glatirâmero (AG) foi o segundo MMD a ser aprovado para a EM.(65) Encontra-se comercializado com a marca Copaxone® e é indicado como 1ª linha no tratamento de doentes com formas recidivantes de EM.(84) O Copaxone® foi aprovado pela FDA em 1996 e pela EMA em 2004, com a posologia de 20 mg/mL uma vez ao dia. Posteriormente em 2014, a posologia de 40 mg/mL três vezes por semana foi também aprovada.(84) Mais recentemente, em 2015 e 2017, foram aprovados as primeiras versões genéricas das dosagens de 20 mg/mL e 40 mg/mL, mas ainda não se encontram comercializadas.(84) Em Portugal, na norma da DGS o AG está recomendado como terapêutica de 1ª linha na EMRR e SCI tanto em crianças como em adultos.(13) As *guidelines* do NICE consideram o AG como uma opção de tratamento apenas se o doente sofre de EMRR.(69) A posologia e as indicações terapêuticas do AG encontram-se descritas na Tabela VII.3.

Tabela VII.3: Posologia e indicação terapêutica do acetato de glatirâmero em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,66,85)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Acetato de glatirâmero	Copaxone®	20 mg/mL; SC; 1x/dia 40 mg/mL; SC; 3x/semana	EMRR, SCI, EMSP ativa	EMRR	EMRR, SCI

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** – Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **SC** - Via Subcutânea; **SCI** - Síndrome Clínico Isolado.

O AG foi descoberto, por mero acaso, numa tentativa de gerar antígenos que mimetizavam a MBP com a finalidade de induzir Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), o modelo animal mais utilizado para estudar a EM.(86) Contrariamente ao pretendido e apesar de se tratar de uma substância imunogênica, o AG foi incapaz de induzir a EAE chegando mesmo a preveni-la em várias espécies, mostrando assim o seu potencial imunomodulador.(86) O AG é um péptido sintético, consistindo num polímero aleatório de quatro aminoácidos (ácido glutâmico, lisina, alanina e tirosina) que são frequentemente encontrados na MBP. Embora o seu mecanismo de ação não seja completamente conhecido, pensa-se que possua efeitos imunomoduladores mediados através da competição com os auto-antígenos pela ligação às APC, direcionando as células dendríticas, monócitos e linfócitos B para respostas anti-inflamatórias. A promoção da atividade de linfócitos T reguladores face aos linfócitos T autorreativos é igualmente apontada como uma possível função.(87) Assim ocorre um aumento de produção de citocinas anti-inflamatórias face às citocinas pró-inflamatórias que contribui para a redução da destruição da bainha de mielina. Por outro lado, o AG também induz processos neuroprotetores, como a secreção de fatores neurotróficos pelos oligodendrócitos, a remielinização e reparação neuronal.(87)

Relativamente à efetividade do AG a 20 mg/mL por dia comparativamente ao placebo destacam-se 2 estudos principais: o *US Glatiramer Acetate phase III study* e o *European/Canadian MRI trial*.(88,89) O primeiro foi efetuado em 251 pacientes com EMRR durante 2 anos de tratamento tendo demonstrado uma redução em cerca de 29% da taxa anual de surtos (0,59 para fármaco teste vs. 0,84 para placebo), e também um tempo médio para o primeiro surto superior para os indivíduos tratados comparativamente aos não tratados, assumindo um valor de 287 e 198 dias respetivamente.(88,90) O segundo estudo veio complementar o primeiro, pois combinava a ressonância magnética para avaliar a atividade da doença e utilizava imagens ponderadas a diferentes radiofrequências, T1 e T2, que permitiram distinguir as diferentes lesões.(86,89) Este último estudo revelou que a média do número total de áreas com inflamação ativa (lesões T1) era inferior no grupo tratado em relação ao placebo (25,96 vs. 36,80), assim como as áreas com lesões neuronais permanentes

(lesões T2) (9,4 vs. 13,5).(89) Além disso, este estudo mostrou que a percentagem de novas lesões que culminavam em lesões T2 foi significativamente menor em doentes tratados com AG (18,9%) do que naqueles que receberam placebo (26,3%) após 7 meses e 8 meses (15,6% vs. 31,4%) após o aparecimento da lesão.(89,90) Quanto à posologia de 40 mg/mL três vezes por semana, a sua efetividade comparativamente ao placebo foi estudada no estudo *GALA* que obteve dados semelhantes aos alcançados pelo *US Glatiramer Acetate phase III study*, com uma redução significativa de 34% na taxa anual de surtos, e diminuiu em 44,8% o número cumulativo de lesões T1 e em 34,7% de lesões T2 novas ou ampliadas.(91) Este foi o estudo que levou à aprovação deste esquema posológico do tratamento com AG.(86)

O AG é geralmente bem tolerado dado que o efeito adverso mais comum ocorre em cerca de 80% dos doentes, e apresenta-se sob a forma de reações no local de injeção, geralmente caracterizadas por dor, prurido, eritema e lipodistrofias. Um outro efeito adverso também documentado, porém em menor escala afetando entre 10 a 15% dos doentes, é a reação imediata após injeção que se manifesta por dor torácica, dispneia e palpitações.(58) Por este motivo as técnicas de autoadministração devem ser ensinadas aos doentes, e estes devem ser supervisionados por um profissional de saúde aquando da primeira autoadministração e nos 30 minutos subsequentes.(85) A frequência dessas reações imediatas após injeção é menor quando se utiliza o AG a 40 mg três vezes por semana, devido à menor frequência de administração.(86) Quanto à gestação, o AG pertence à categoria B e 2 da classificação de fármacos na gravidez da FDA e EMA, respetivamente, pelo que não é necessário um período de *washout* antes da conceção, o seu uso assume o carácter de aceitável durante a gravidez e de possivelmente aceitável durante a amamentação.(83)

7.1.3 Imunomoduladores Orais

7.1.3.1 Fumarato de dimetilo

O fumarato de dimetilo antes de ser aprovado como tratamento para a EMRR já era utilizado como tratamento na psoríase, sob a forma comercial de Fumaderm® da indústria farmacêutica suíça Fumapharm. Por partilharem uma etiologia autoimune impulsionada por inflamação e stress oxidativo esta substância foi administrada a doentes de EM num estudo da Biogen Idec em colaboração com a Fumapharm, do qual se obtiveram resultados promissores nos parâmetros radiológicos e clínicos.(92) Surge então o fumarato de dimetilo, comercializado como Tecfidera® da Biogen Idec, aprovado para a EMRR em 2014 pela EMA e para as EMRR e EMSP ativa pela FDA em 2013.(65) O fumarato de dimetilo está indicado como uma das terapêuticas de 1ª linha para a EMRR em Portugal.(13) A NICE é considerado como opção terapêutica em adultos com EMRR ativa, definida pela ocorrência de 2 surtos nos últimos 2 anos.(69) A posologia e as indicações terapêuticas do fumarato de dimetilo encontram-se descritas na Tabela VII.4.

Tabela VII.4: Posologia e indicação terapêutica do fumarato de dimetilo em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,66,93)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Fumarato de dimetilo	Tecfidera®	Dose Inicial: 120 mg; oral; 2x/dia (durante 7 dias) Dose de Manutenção: 240 mg; oral; 2x/dia	EMRR	EMRR	EMRR, EMSP ativa

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** – Europa; **EUA** - Estados Unidos da América.

O fumarato de dimetilo é um derivado do ácido fumárico, é encontrado em cogumelos, líquenes e musgos.(65) Após administração, o fumarato de dimetilo é metabolizado por esterases em mono-metil de fumarato e metanol no intestino delgado. Numa ação conjunta, o fármaco-mãe e o seu metabolito principal ativam a via intracelular do Fator Nuclear Eritroide-derivado tipo 2 (Nrf2) e alteram os processos de maturação e diferenciação dos linfócitos T.(94) Ao ativar a via do fator

Nrf2 promovem o aumento da transcrição de vários genes com ação antioxidante, dando nomeadamente origem a enzimas que estão envolvidas em mecanismos anti-inflamatórios e no controlo do stress oxidativo das vias de destoxificação dos diferentes tecidos e órgãos, incluindo o SNC.(94) Com a ativação deste fator há uma menor ativação da microglia e dos astrócitos, logo uma menor produção de espécies oxidativas, e um maior efeito neuroprotetor pois previne-se a geração de danos aos oligodendrócitos, favorecendo igualmente a estimulação da microglia com função anti-inflamatória.(94) Por outro lado, a ação anti-inflamatória por alteração do processo de maturação dos linfócitos T e mudança na diferenciação deve-se à inibição do fator nuclear kappa b (NF-KB) dos linfócitos B ativados pelo fumarato de dimetilo.(94) Este fator regula a transcrição de vários genes essenciais para a ativação, diferenciação e proliferação das células imunitárias, como são exemplo as citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão. Consequentemente há uma menor produção de células patogénicas (pró-inflamatórias), como os linfócitos Th17 e TCD8+, e um aumento de células anti-inflamatórias (reguladoras), como os linfócitos Th2 e Tregs. O fumarato de dimetilo inibe também a infiltração de células T e B no SNC, através da diminuição da expressão de moléculas de adesão como a integrina $\alpha 4$.(94)

No ensaio clínico DEFINE, composto por um estudo randomizado e duplo-cego, procurou-se estabelecer uma comparação entre o placebo e o fumarato de dimetilo a 240 mg tomado duas vezes ao dia durante 2 anos, tendo sido obtida uma menor taxa de surto para os indivíduos tratados relativamente ao grupo placebo (27% vs. 46%).(95) Também se verificou uma redução na taxa de surto anualizada de aproximadamente 53%, assim como no número de novas lesões ou lesões T2.(58,95) Num outro ensaio clínico, o CONFIRM (estudo randomizado, duplo-cego), quando comparado ao placebo e adicionalmente a um comparador de referência (o AG), o fumarato de dimetilo administrado duas vezes ao dia na dose de 240 mg mostrou uma redução da taxa de surto maior (44%) do que aquela alcançada com o AG (29%) comparativamente ao placebo.(58,96)

O rubor e efeitos gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vómitos e dor abdominal, são as reações adversas mais frequentes, com uma incidência superior a 10%.(93) Não obstante são geralmente efeitos transitórios e de carácter autolimitado. Outras

reações adversas menos frequentes são a linfopenia, leucopenia, elevação das enzimas hepáticas e proteinúria.(93) Embora raro, o aparecimento de infeções oportunistas como a Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva, causada pela reativação do vírus John Cunningham, pode ocorrer devido a uma linfopenia moderada ou grave.(58) Devido a estes efeitos adversos é recomendada monitorização com análises clínicas ao hemograma completo, função renal e hepática antes de iniciar o tratamento, com periodicidade de 3 meses no primeiro ano e depois semestralmente após o início.(66) De forma a contornar os efeitos adversos gastrointestinais surgiram, recentemente, os fumaratos de segunda geração, o fumarato de diroximel (Vumerity®) e o mono-metil fumarato (Bafierta®) aprovados em 2019 e 2020, respectivamente, pela FDA.(65) Os efeitos gastrointestinais associados ao dimetil fumarato devem-se maioritariamente à ação do metanol na mucosa do intestino delgado, um dos principais metabolitos resultantes da sua metabolização pelas esterasas intestinais. Estes novos derivados apresentam outros grupos de natureza inerte como substituintes e ao sofrer clivagem, originam metabolitos com menor toxicidade.(92) Relativamente à sua segurança na gravidez o fumarato de dimetilo pertence à categoria C e 2 da classificação de fármacos na gravidez da FDA e EMA, respetivamente, pelo que se deve utilizar apenas se for claramente necessário e se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.(83,93) Segundo o Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla e da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal portuguesas, a terapêutica deve ser suspensa antes da conceção, sem período de *washout* e o seu uso durante a gravidez e na amamentação não é recomendado.(83)

7.1.3.2 Teriflunomida

A teriflunomida é utilizada como primeira linha no tratamento de formas recidivantes de EM, que incluem a EMRR, EMSP acompanhada de surtos e o SCI. Encontra-se disponível no mercado com a designação comercial de Aubagio® e foi aprovada pela EMA em 2013 para a EMRR, e pela FDA em 2012 para a EMRR e EMSP acompanhada de surtos.(65) Em Portugal a norma da DGS apresenta a teriflunomida como primeira linha de tratamento na EMRR e SCI.(13) Segundo as *guidelines* da NICE, a teriflunomida é recomendada como opção de tratamento nos adultos com EMRR ativa, isto é, nas

situações clínicas em que se verificou a ocorrência de dois surtos significativos nos últimos dois anos.(69) A posologia e as indicações terapêuticas da teriflunomida encontram-se descritas na Tabela VII.5.

Tabela VII.5: Posologia e indicação terapêutica da teriflunomida em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,66,97)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Teriflunomida	Aubagio®	14 mg; oral; 1x/dia 7 mg; oral; 1x/dia (se peso corporal ≤ 40 Kg)	EMRR, SCI	EMRR	EMRR, EMSP ativa

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** – Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **SCI** - Síndrome Clínico Isolado.

A teriflunomida é o principal metabólito ativo da leflunomida, um imunomodulador aprovado para tratar a artrite reumatoide. Este fármaco inibe, de forma seletiva e reversível, a enzima mitocondrial diidroorotatodesidrogenase (DHO-DH) que intervém na síntese *de novo* da pirimidina, necessária para sustentar a rápida proliferação celular, nomeadamente dos linfócitos B e T autorreativos. Assim o número de células T e B ativadas disponíveis para atravessar a BHE e entrar no SNC é diminuído.(98) A normal proliferação homeostática dos linfócitos em repouso não é prejudicada pela teriflunomida, pois utilizam outra via de biossíntese de pirimidina, a chamada “via de salvamento”, preservando assim a vigilância imunológica.(98)

A eficácia terapêutica da teriflunomida a 14 mg/dia *versus* placebo foi estabelecida em dois principais ensaios clínicos, o TEMSO e o TOWER, que incluíram na sua maioria doentes com EMRR, mas também, embora em menor número, doentes com EMSP acompanhada de surtos e EMPP.(99) No ensaio TEMSO foi avaliada uma redução relativa na taxa anualizada de surto no grupo tratado de 31,5% comparativamente ao grupo placebo, e a percentagem de doentes tratados sem a ocorrência de qualquer surto, durante as 108 semanas de estudo, foi maior do que nos não tratados (56,5% e 45,6%, respetivamente).(98–100) Este estudo reporta também que a percentagem de doentes com aumento de incapacidade, avaliada através da comparação do valor da escala de EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) no início e fim do estudo, foi maior

no grupo placebo (27,3%) do que no grupo da teriflunomida (20,3%).(98–100) O ensaio TOWER mostrou resultados semelhantes ao estudo anterior para os doentes que receberam teriflunomida, evidenciado na redução da taxa anualizada de surtos (36,3%), na percentagem de doentes sem surtos ao final de 132 semanas de estudo (76,3%) e no índice de progressão de incapacidade (15,8% para a teriflunomida e 21% para o placebo).(99,101) O primeiro ensaio clínico, o TEMSO, é mais completo, pois associa resultados imagiológicos para avaliar a atividade da doença em ambos os grupos. De facto, os resultados de atividade da doença avaliados por ressonância magnética também favoreceram a teriflunomida em relação ao placebo, durante o período de estudo de 2 anos.(100) O aumento do volume total de lesões foi cerca de 67,4% menor no grupo da teriflunomida, quando comparado com placebo. O aumento do número de lesões T1 e T2 foi 31,2% e 76,7% mais reduzido, respetivamente. A taxa de perda de volume cerebral, indicativas de neurodegeneração, foi menor com a teriflunomida (0,90%) do que com placebo (1,29%), sugestivo de um efeito neuroprotetor, consistente com os efeitos da teriflunomida em retardar o agravamento da incapacidade.(99,100) Foi realizado também um ensaio clínico em doentes com SCI (TOPIC), que demonstrou a superioridade da teriflunomida em relação ao placebo na redução do risco de ocorrência de um novo surto, que diagnostica definitivamente a presença de EM, em cerca de 42,6%.(98,102)

Quanto a efeitos adversos, de entre os mais comuns constam: cefaleias, epigastralgia, diarreia, náuseas, alopecia, aumento das enzimas hepáticas, infeções e hipertensão.(97) Este é um medicamento alvo de medidas de minimização de risco sendo por este motivo preconizado antes do início e durante o tratamento a avaliação da pressão arterial, da função hepática, do hemograma completo e o rastreio de possíveis infeções.(66) É também recomendado a mulheres em idade fértil realizar um teste de gravidez antes do tratamento, e manter no decurso da terapêutica a utilização regular de um método contraceptivo eficaz devido ao risco elevado de teratogenicidade. As precauções anticoncepcionais aplicam-se igualmente aos homens, uma vez que a teriflunomida encontra-se igualmente presente no esperma.(58) Este fármaco tem um perfil farmacocinético complexo, é alvo de reabsorção pela circulação entero-hepática, pelo que se manifestam concentrações

plasmáticas clinicamente significativas até 2 anos após a interrupção do medicamento.(65) Às mulheres que planeiam engravidar recomenda-se a realização de um procedimento de eliminação acelerada por administração de colestiramina ou carvão ativado, até se atingir uma concentração inferior a 0,02 mg/L.(13)

7.1.4 Moduladores da migração celular

7.1.4.1 Fingolimod, Ozanimod, Siponimod

O Fingolimod, Ozanimod e Siponimod atuam de forma semelhante na redução da migração dos linfócitos T para o SNC. O Fingolimod foi o primeiro medicamento oral aprovado para o tratamento da EMRR.(103) Encontra-se comercializado como Gilenya®, foi aprovado em 2010 e 2011, pela FDA e EMA, respectivamente. O Gilenya® está autorizado em adultos e crianças com idade superior ou igual a 10 anos na Europa para a EMRR muito ativa e nos Estados Unidos para as formas recidivantes de EM, incluindo o SCI, a EMRR e EMSP acompanhada de surtos.(65) As *guidelines* do NICE consideram o fingolimod como opção terapêutica na EMRR muito ativa apenas se a taxa de surtos aumentar, se mantiver inalterada, ou se ocorrerem surtos mais graves, em comparação ao ano anterior, apesar do tratamento com IFN-β.(69) Em Portugal, a DGS recomenda o fingolimod como terapêutica de 1ª linha na EMRR grave em rápida evolução, definida como ocorrência de dois ou mais surtos no ano anterior e a presença na ressonância magnética de pelo menos uma lesão captante de contraste (gadolínio) ou aumento da carga lesional em T2, e como 2ª linha na EMRR com resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de 1ª linha (IFN-β, AG, teriflunomida, fumarato de dimetilo e alemtuzumab).(13) O siponimod está comercializado como Mayzent®, foi aprovado em 2019 pela FDA para o SCI, EMRR e EMSP, e em 2020 pela EMA para a EMSP ativa.(65) Este fármaco é recomendado como uma opção para o tratamento da EMSP com evidência de doença ativa, isto é, presença de surtos ou ressonâncias magnéticas com características de atividade inflamatória, em adultos segundo as *guidelines* do NICE.(69) O Ozanimod (Zeposia®) foi aprovado em 2020 pela EMA, para a EMRR, e FDA para a EMRR, SCI e EMSP com surtos.(65) Segundo o NICE, o ozanimod não é recomendado no tratamento da EMRR apenas por considerar que a sua relação custo-efetividade é elevada para aquilo que é estabelecido como sendo

aceitável para o serviço nacional de saúde britânico suportar, apesar da sua eficácia.(104) Em Portugal, tanto o siponimod como o ozanimod não se encontram comercializados. Na Tabela VII.6 encontram-se descritas a posologia e indicações terapêuticas do fingolimod, ozanimod e siponimod.

Tabela VII.6: Posologia e indicação terapêutica do fingolimod, siponimod e ozanimod em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,105–107)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Fingolimod	Gilenya®	0,5 mg; oral; 1x/dia 0,25 mg; oral; 1x/dia (se peso corporal ≤ 40 Kg)	EMRR grave ou de rápida evolução, 2ª linha na EMRR	EMP, EMRR muito ativa, 2ª linha na EMRR	EMP, SCI, EMRR, EMSP ativa
Siponimod	Mayzent®	2 mg; oral; 1x/dia*	-	EMSP ativa	EMRR, SCI, EMSP
Ozanimod	Zeposia®	0,92 mg; oral; 1x/dia*	-	EMRR	EMRR, SCI e EMSP ativa

EMP - Esclerose Múltipla Pediátrica; **EMRR** - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **SCI** - Síndrome Clínico Isolado; *Recomendada titulação inicial de dose.

O fingolimod, siponimod e ozanimod são análogos da esfingosina-1-fosfato (*sphingosine 1-phosphate* (S1P)), que é considerada um lípido bioativo. Existem cinco subtipos do recetor da S1P (S1PR), presentes em diversos órgãos e sistemas, que são responsáveis por várias funções celulares, tais como a proliferação, rearranjo do citoesqueleto, migração, adesão e inflamação.(108) A ação terapêutica destes fármacos deve-se principalmente à inibição dos S1PR do subtipo 1, presentes nos linfócitos, bloqueando a sua migração dos gânglios linfáticos, o que reduz os linfócitos circulantes e, portanto, o influxo de células inflamatórias reativas para o SNC.(108) Devido ao seu carácter hidrofóbico, estes fármacos são capazes de atravessar a BHE e exercer, possivelmente, efeitos nos S1PR presentes nos neurónios, microglia, astrócitos e oligodendrócitos promovendo a regeneração da mielina e prevenindo a neurodegeneração.(108) Estes efeitos pensam-se estar associados não só ao subtipo 1 do S1PR, mas também ao subtipo 5 que se acredita estar relacionado com a sobrevivência de oligodendrócitos, essenciais para a remielinização, e com a formação

e manutenção da integridade da BHE, por se encontrar expresso nas células endoteliais do SNC.(108) Ao contrário do siponimod e do ozanimod, o fingolimod é um pro-fármaco, pelo que só se torna ativo após a fosforilação pela esfingosina cinase, e não é seletivo para os subtipos 1 e 5 do S1PR.(65)

O fingolimod mostrou-se efetivo na redução da taxa anualizada de surtos, da progressão de incapacidade e do número de novas lesões em ressonância magnética. No estudo FREEDOMS, onde se comparou o fingolimod na dose de 0,5 mg ao placebo em doentes com EMRR durante 2 anos, verificou-se uma redução relativa da taxa anualizada de surtos de 54%, e uma taxa de progressão da incapacidade a 3 meses de 17,7% para o fingolimod e de 24,1% no grupo placebo.(109,110) No estudo TRANSFORMS, que comparou o fingolimod ao IFN- β -1a administrado uma vez por semana durante 1 ano, foi verificada a superioridade do fingolimod na diminuição da taxa anualizada de surto, com valores de 0,16 para o fingolimod e de 0,33 para IFN- β -1a, representando uma redução relativa de 52%. Além disso, o número de novas lesões ou aumentadas foi menor no fingolimod do que no IFN- β -1a (1,7 vs 2,6), verificando-se uma redução relativa de 54%. Porém, não foi encontrada uma diferença significativa relativamente à redução da incapacidade entre estes dois fármacos.(109,111) Foi realizado um ensaio clínico semelhante ao anterior em população pediátrica com EMRR, o PARADIGM, onde se verificou uma redução relativa da taxa anualizada de surtos de 82% e redução relativa do número total de lesões em 53%.(112) A aprovação do uso do fingolimod na EM pediátrica, em 2018, deveu-se aos resultados provenientes deste estudo.(109) Relativamente ao siponimod, como os seus estudos pré-clínicos mostraram evidência de que este poderia prevenir a neurodegeneração e promover a remielinização, aliado à urgência em desenvolver MMD que possam retardar o agravamento da incapacidade em doentes com EMSP, foi então decidido avaliar a eficácia deste fármaco nesta população, levado a cabo com o estudo EXPAND. (108,109) Neste estudo, o siponimod demonstrou uma redução da progressão da incapacidade confirmada a 3 meses em 21% quando comparado a placebo.(113) Quanto ao ozanimod, em comparação com o IFN- β -1a semanal, os ensaios clínicos RADIANCE e SUNBEAM mostraram uma redução de 38% e 49% na taxa anualizada de surtos, respectivamente.(114,115) O ozanimod reduziu o aparecimento

de novas lesões e contribuiu para a redução do aumento de lesões já existentes em ressonância magnética, verificando-se uma redução relativa de 42% no RADIANCE e de 48% no SUNBEAM, comparativamente ao IFN- β -1a.(114,115) No entanto não foram encontradas diferenças significativas relativamente à redução da incapacidade em ambos os estudos.(108)

Os efeitos adversos desta classe de MMD englobam na sua maioria bradicardia, linfopenia, hepatotoxicidade, edema macular e aumento do risco de infeções pelo herpes simplex e varicela zoster. Foram também registados casos raros de infeções oportunistas, como a Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva, e neoplasias cutâneas. Estas reações adversas ocorrem em menor extensão com o ozanimod e siponimod devido à sua maior seletividade para os recetores S1P do subtipo 1 e 5, do que com o fingolimod.(65) Antes de iniciar o tratamento é recomendado efetuar análises com hemograma completo, à função renal, função hepática, teste serológico para o vírus varicela zoster (se negativo, deve ser administrada a vacina correspondente e adiar 1 mês o início do tratamento) e realização de um eletrocardiograma.(105–107) Durante o tratamento recomenda-se a monitorização de um hemograma completo e função hepática ao final do primeiro mês e depois trimestralmente. Devido ao risco de edema macular são aconselhadas consultas de oftalmologia antes e após 3 a 4 meses do início da terapêutica. É recomendado a todos os doentes um exame da pele, devido a possíveis neoplasias cutâneas, no início do tratamento, e depois a cada 6 a 12 meses tendo em consideração a avaliação clínica. Na primeira toma destes fármacos deve ser monitorizada a frequência cardíaca e a pressão arterial e realizado um eletrocardiograma a cada 6 horas.(105–107) No caso do siponimod todos os doentes devem ser genotipados para o CYP2C9 para determinar o seu fenótipo de metabolização, e adequar a dose de manutenção.(106) Os doentes homozigóticos para o genótipo CYP2C9*3 não devem ser tratados com siponimod, pelo facto de serem considerados metabolizadores lentos, verificando-se níveis substancialmente elevados de fármaco no plasma. Assim, a dose de manutenção recomendada para os heterozigóticos (CYP2C9*2*3 ou CYP2C9*1*3) é de 1 mg/dia, e de 2 mg/dia para os que não possuem esta variante.(106) Esta classe de MMD está contraindicada na gravidez e amamentação, uma vez que estão associados a teratogenicidade

comprovada e a excreção no leite materno. É então aconselhado antes de iniciar o tratamento a realização de um teste de gravidez com resultado negativo e utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.(105–107)

7.1.4.2 Natalizumab

O natalizumab foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser utilizado na EM (103), tendo sido aprovado em 2004 pela FDA e em 2006 pela EMA, para as formas recidivantes de EM (SCI, EMRR e EMSP ativa) e para a EMRR muito ativa, respetivamente, e como 2ª linha de tratamento da EMRR por ambas as entidades.(65) Encontra-se comercializado com o nome Tysabri® para a via de administração intravenosa. Recentemente, em abril de 2021, foi aprovada, somente pela EMA, uma nova formulação para administração subcutânea, mais vantajosa para os doentes pois o tempo de administração (1h de perfusão para a via IV) e de monitorização é menor do que na via intravenosa e poderá ser administrado por profissionais de saúde de um hospital local ou centro de saúde próximo do seu local de residência.(116) Esta nova formulação subcutânea não se encontra ainda comercializada em Portugal.

O natalizumab é recomendado como uma opção terapêutica apenas na EMRR grave e de rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes em 1 ano associada ao aumento de lesões em ressonância magnética, segundo as *guidelines* do NICE.(69) Em Portugal, a DGS recomenda o natalizumab como terapêutica de 1ª linha na EMRR grave e de rápida evolução, mas também, como 2ª linha, ou para escalonamento terapêutico, na EMRR ativa com resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha.(13) Na EM pediátrica, o natalizumab está indicado como terapêutica de segunda linha, no caso de falência de resposta dos fármacos modificadores da doença de primeira linha, ou EMRR grave em rápida evolução.(13) Na tabela VII.7 encontram-se descritas a posologia e as indicações terapêuticas do natalizumab.

Tabela VII.7: Posologia e indicação terapêutica do natalizumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,117)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Natalizumab	Tysabri®	300 mg; IV; 1x/mês	EMRR grave ou de rápida evolução, 2ª linha na EMRR	EMRR muito ativa, 2ª linha na EMRR	SCI, EMRR e EMSP ativa, 2ª linha na EMRR
	Tysabri®	150 mg; SC; 2 seringas pré-cheias 1x/mês			

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **IV** – Via Intravenosa; **SC** - Via Subcutânea; **SCI** - Síndrome Clínico Isolado.

O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à integrina $\alpha 4$, que é expressa na superfície de membrana dos linfócitos B e T ativados, inibindo a sua ligação aos recetores moleculares endoteliais de adesão, os VCAM, expressos nas células endoteliais da BHE e, portanto, impedindo a migração destas células imunitárias através da BHE e a sua entrada no SNC.(118)

O estudo AFFIRM, que comparou a administração de natalizumab 300 mg intravenoso uma vez por mês ao placebo em doentes com EMRR, com pelo menos um surto no ano anterior, demonstrou que o natalizumab reduziu em 68% a taxa anualizada de surto, em 42% o risco de progressão de incapacidade a 2 anos, assim como o número médio de lesões novas ou aumentadas em ressonância magnética, ao longo de 2 anos, em 83% comparativamente ao placebo.(119,120) Face aos efeitos observados sobre a limitação da progressão de incapacidade nos ensaios clínicos em EMRR, este fármaco foi aplicado na EMSP no estudo ASCEND, comparando a mesma posologia de natalizumab a placebo.(119) Ao fim de 2 anos de estudo não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação à progressão de incapacidade, a percentagem de doentes que aumentou a incapacidade foi de 48% no grupo placebo e de 44% no grupo do fármaco teste.(121)

Quanto a efeitos adversos destacam-se as reações à perfusão (tonturas, náuseas, urticária e arrepios), que poderão dever-se a possíveis anticorpos anti-

natalizumab.(117) São também documentadas infecções oportunistas, tais como urinárias, nasofaringite ou herpes vírus, mas também Leucoencefalopatia Múltipla Progressiva (LMP).(117) A restrição da passagem de linfócitos para o SNC reduz igualmente a vigilância imunológica natural no SNC contribuindo para o risco de reativar o vírus John Cunningham (JCV) e desenvolver esta infecção.(66) Além dos anteriores efeitos adversos verificaram-se também a elevação das enzimas hepáticas, fadiga e artralguas. Recomenda-se antes de iniciar o tratamento a realização do teste de anticorpos anti-JCV e uma ressonância magnética, não só como ponto de referência mas para controlo da LMP, assim como monitorizar a função hepática.(117)

Relativamente ao uso do natalizumab na gravidez, as *guidelines* doECTRIMS/EAN aconselham adiar a gravidez em mulheres com alta atividade da doença, porém se ainda assim se decidir engravidar ou prosseguir com uma gravidez não planeada, o tratamento com natalizumab durante a gravidez pode ser considerado após uma discussão das potenciais implicações com o seu médico.(122) Este fármaco é excretado no leite materno e dado que o seu efeito em recém-nascidos/bebés ainda é desconhecido, o seu uso não é recomendado durante o período de amamentação.(83)

7.1.5 Depletors celulares

7.1.5.1 Alemtuzumab

O alemtuzumab (Lemtrada®) foi aprovado em 2013 pela EMA para adultos com EMRR, tendo, posteriormente, em 2019, devido aos efeitos adversos registados restringido o seu uso para doentes com EMRR muito ativa, ou seja, com ocorrência de surtos apesar da toma de MMD ou com doença grave em rápida evolução.(123) A FDA aprovou o alemtuzumab em 2014 para as formas recidivantes de EM (SCI, EMRR e EMSP com surtos), tendo depois, pela mesma razão que a EMA, limitado o seu uso para doentes com uma resposta inadequada a dois ou mais MMD.(65,124) Em Portugal, a DGS em 2015 recomenda o alemtuzumab como tratamento de 1ª linha na EMRR, EMRR grave em rápida evolução e como 2ª linha na EMRR quando não é atingida uma resposta terapêutica suficiente com os fármacos de 1ª linha.(13) No entanto, esta norma encontra-se desatualizada, pois em 2019 surgiu uma

recomendação do INFARMED sobre a utilização deste fármaco limitando-a a adultos com EMRR muito ativa e que já tenham sido previamente tratados com pelo menos dois MMD ou nos casos em que sejam contraindicados ou inadequados outros MMD.(125) A posologia e as indicações terapêuticas do alemtuzumab estão descritas na Tabela VII.8. A administração do alemtuzumab faz-se por dois ciclos de 5 e 3 dias com um intervalo de 1 ano entre eles.(65,126)

Tabela VII.8: Posologia e indicação terapêutica do alemtuzumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (13,65,124,126)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Alemtuzumab	Lemtrada®	C1: 12 mg/dia; IV; 5 dias consecutivos C2 (1 ano após C1): 12 mg/dia; IV; 3 dias consecutivos	EMRR grave ou de rápida evolução, 2ª linha na EMRR	EMRR muito ativa, 2ª linha na EMRR	3ª linha na EMRR

C1 - Primeiro ciclo de tratamento; **C2** – Segundo ciclo de tratamento; **EMRR** - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **IV** – Via Intravenosa.

O mecanismo de ação do alemtuzumab, anticorpo humanizado anti-CD52, baseia-se em efeitos imunomoduladores resultantes da depleção e repopulação de linfócitos. O CD52 é um antigénio presente em níveis elevados nos linfócitos B e T (reguladores e autorreativos), que se pensa intervir na sua ativação e migração.(127) Estabelecida a ligação à superfície celular dos linfócitos B e T, através do CD52, o alemtuzumab atua por meio da promoção da citólise celular dependente de anticorpos associada a fagocitose mediada por neutrófilos e células *Natural Killer* e citólise mediada pelo complemento com ativação do complexo de ataque à membrana.(127) A depleção celular provocada pelo alemtuzumab tem influência inferior nas células do sistema imune inato, como monócitos, células dendríticas, macrófagos e eosinófilos, pois o CD52 tem menor expressão nestas células.(123) Depois da destruição dos linfócitos segue-se o processo de repopulação no qual as células proliferam e retornam aos seus níveis iniciais, ocorrendo alterações no número (aumento de células T reguladoras), modificações na proporção e propriedades de alguns subconjuntos celulares após o tratamento, aumento de linfócitos T e B de memória e diminuição temporária dos

subtipos celulares da imunidade inata.(127) Assim, é reduzida a ocorrência de novos surtos e, conseqüentemente, atrasada a progressão da doença devido à diminuição no nível de linfócitos B e T em circulação, e posterior repopulação.(127)

A eficácia do alemtuzumab foi estabelecida em dois ensaios clínicos nos quais foi estabelecida uma comparação entre o anticorpo monoclonal e o IFN- β -1a (44 μ g, 3 vezes por semana), assumindo a designação de estudos CARE-MS I e II. Estes ensaios realizaram-se em doentes com EMRR ativa, com pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores ou um surto ou mais no ano anterior.(123) O CARE-MS-I incluiu doentes que nunca tinham sido submetidos a uma terapêutica com MMD, ao passo que no estudo CARE-MS-II participaram doentes que tiveram um ou mais surtos durante o tratamento com IFN- β -1a ou AG nos últimos 6 meses.(123) Nestes ensaios, o alemtuzumab diminuiu significativamente as taxas de surto anualizadas em comparação com o IFN- β -1a subcutâneo (0,18 vs. 0,39 no CARE-MS-I e 0,26 vs. 0,52 no CARE-MS-II).(123,128,129) Observou-se apenas no CARE-MS-II que o alemtuzumab provocou uma redução significativa na acumulação de incapacidade a 6 meses, onde apenas 12,71% dos doentes progrediram na escala de EDSS, comparativamente a 21,13% com IFN- β -1a.(123,128) Os parâmetros de ressonância magnética também se mostraram superiores para o alemtuzumab, na medida em que os resultados provenientes do estudo CARE-MS-I revelaram que a predominância de novas lesões T1 (áreas de inflamação ativa) era menor, estando presentes em apenas 24% dos doentes pertencentes ao grupo do alemtuzumab em contraposição com 31,4% dos doentes sob terapêutica com o IFN- β -1a.(123,129) Já no estudo CARE-MS-II, os valores obtidos foram de 19,9% e 38%, respetivamente.(123,128) A percentagem de doentes com lesões T2 (áreas com lesões neuronais permanentes) novas ou ampliadas foi também menor no grupo de tratamento com alemtuzumab do que no IFN- β -1a, assumindo valores de 48% vs. 58% no CARE-MS-I e 46% vs. 68% no CARE-MS-II.(123,128,129)

Os efeitos adversos mais comuns incluem reações associadas à perfusão, infeções e autoimunidade.(126) As reações associadas à perfusão consistem na sua maioria em cefaleias, erupção cutânea, pirexia e náuseas, como resultado da libertação de citocinas durante a perfusão. De forma a contornar este efeito recomenda-se uma pré-medicação com anti-histamínicos, corticoides e antipiréticos antes de iniciar a

perfusão, assim como a vigilância próxima durante e até pelo menos 2h após a mesma.(13,126) As infecções das vias respiratórias, do trato urinário, infecção por vírus do herpes e por vírus Varicela-Zoster são as que mais se manifestam, consistindo em infecções oportunistas resultantes da linfopenia induzida pelo alemtuzumab. Assim, é recomendada terapêutica profilática para infecções herpéticas após o ciclo de tratamento durante um período mínimo de 1 mês, a vacinação contra o vírus Varicela-Zoster em doentes com anticorpos negativos para a varicela e a avaliação da imunocompetência do doente.(13,126) As doenças autoimunes secundárias, identificadas no período de pós-comercialização, devem-se à formação de autoanticorpos resultantes da repopulação de linfócitos.(123) Alterações da tiroide, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, nefropatias, como a doença anti-membrana basal glomerular, hepatite autoimune e hemofilia A adquirida são as doenças autoimunes até ao momento identificadas.(126) A monitorização laboratorial à terapêutica deve incluir um hemograma completo de mês a mês, avaliação mensal da função renal, pela creatinina sérica e sedimento urinário, e avaliação trimestral da função tiroideia, até 4 anos depois do último ciclo de alemtuzumab.(13)

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com alemtuzumab e até 4 meses após cada ciclo, pois o fármaco pode atravessar a placenta e é suspeito de causar malformação congénita quando administrado durante a gravidez.(83,126) Por outro lado, as *guidelines*ECTRIMS/EAN consideram o alemtuzumab como uma opção alternativa válida para ser aplicado numa gravidez planeada em casos de doença muito ativa, unicamente se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto, desde que o intervalo de 4 meses entre o último ciclo e a concepção seja cumprido.(122,126) O alemtuzumab foi detetado no leite em estudos com animais. Embora se desconheça se o fármaco é excretado no leite humano ou se acarreta possíveis riscos para o recém-nascido, a amamentação deve ser suspensa durante cada ciclo de tratamento e só poderá ser retomada 4 meses depois da última perfusão.(126)

7.1.5.2 Cladribina

A cladribina foi aprovada em 2017 pela EMA para a EMRR muito ativa, e apenas em 2019 pela FDA para a EMRR e EMSP ativa nos casos de resposta inadequada ou de intolerância a um MMD prévio, ou seja, como segunda linha terapêutica.(65) Segundo as *guidelines* do NICE a cladribina é considerada uma opção terapêutica na EMRR grave em rápida evolução, isto é, com pelo menos 2 surtos no ano anterior e com aumento de lesões em ressonância magnética, e também na EMRR com resposta inadequada a um MMD anterior, com 1 surto no último ano e com evidência de atividade de doença em ressonância magnética.(69) Em Portugal, embora a cladribina não seja mencionada na norma da DGS de 2015, esta é referida nas “Orientações para a utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla” da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de 2019 como terapêutica de 1ª linha na EMRR grave em rápida evolução e de 2ª linha na EMRR.(130) A cladribina encontra-se comercializada com o nome de marca Mavenclad® em comprimidos de 10 mg, e é considerada uma terapia de indução. A sua posologia consiste em dois ciclos de tratamento de 1,75 mg/Kg de peso corporal, distanciados de 1 ano.(65,131) Em cada ciclo existem 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respetivo ano de tratamento, em que o doente recebe 10 mg ou 20 mg como dose única diária, consoante o peso corporal.(131) Na Tabela VII.9 estão descritas a posologia e as indicações terapêuticas da cladribina.

Tabela VII.9: Posologia e indicação terapêutica da cladribina em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (65,130,131)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Cladribina	Mavenclad®	C1: 1,75 mg/Kg; oral; 1 + 1 semana (com 1 mês de intervalo) C2 (1 ano após C1): 1,75 mg/Kg; oral; 1 + 1 semana (com 1 mês de intervalo)	EMRR grave em rápida evolução, 2ª linha na EMRR	EMRR muito ativa	2ª linha na EMRR e EMSP

C1 - Primeiro ciclo de tratamento; **C2** – Segundo ciclo de tratamento; **EMRR** - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América.

A cladribina é um análogo nucleósido da desoxiadenosina desenvolvido na década de 70 para o tratamento de neoplasias sanguíneas. Como reduzia preferencialmente os linfócitos T e B foi depois desenvolvida uma formulação oral para a EM.(132) A cladribina entra na célula através das proteínas transportadoras de nucleósidos e é metabolizada pela desoxicitidina cinase (DCK) e adquire a sua forma ativa, 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), sendo por esta razão um pró-fármaco.(132) A acumulação de Cd-ATP é tóxica para as células pois, incorpora-se nas cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA), pelo que interrompe a síntese de DNA e a progressão do ciclo celular, e inibe as enzimas envolvidas na síntese de DNA, conduzindo desta forma à apoptose celular.(132) Existe um mecanismo de destoxificação, ou seja, que reverte a fosforilação da DCK, através da enzima 5'-nucleotidase (5'-NTase), porém nem todas as células têm uma razão de DCK/5'-NTase diminuída para evitar a toxicidade da cladribina. Os linfócitos T e B possuem níveis altos de DCK e baixos de 5'-NTase favorecendo uma acumulação seletiva da Cd-ATP, tanto em células em divisão como quiescentes.(132,133) Os níveis altos de DCK são importantes na expansão clonal dos linfócitos durante o seu desenvolvimento e nas reações imunológicas, pois fornece desoxirribonucleósidos para a “via de salvamento”, a via primordial para a biossíntese de pirimidina.(132) As células do sistema imunológico inato e hematopoéticas têm razões DCK/5'-NTase mais baixas do que os linfócitos e, portanto, são menos afetadas pela cladribina.(133)

Dos estudos de eficácia da cladribina destaca-se o CLARITY, onde participaram doentes com EMRR com pelo menos um surto no ano anterior à realização do estudo, e que receberam uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/Kg (1.75 mg/Kg em dois ciclos) ou placebo durante 2 anos.(134) Foi também avaliada a dose de 5,25 mg/Kg de cladribina, mas não demonstrou superioridade à de 3,5 mg/Kg.(132,134) Neste estudo demonstrou-se que a cladribina na dose de 3,5 mg/Kg reduziu em 57,6% a taxa anualizada de surto comparativamente ao placebo.(134) A percentagem de doentes sem surtos ao fim de 2 anos era superior no grupo de tratamento (80%) do que no grupo placebo (61%).(134) Este fármaco mostrou-se também efetivo na redução da progressão de incapacidade ao fim de 6 meses, que foi 47% menor nos doentes que tomaram cladribina em vez de placebo.(132,134) Num subgrupo de

doentes com EMRR grave em rápida evolução, a redução da progressão de incapacidade em 6 meses foi ainda mais notável, com uma redução de 82% do risco de aumento de incapacidade comparativamente ao placebo.(132,134) Os resultados imagiológicos foram também favoráveis para a cladribina, dado que se verificou uma diminuição de 85,7% no número de lesões T1 (com inflamação ativa) e de 73,4% nas lesões T2 (lesões permanentes) quando comparadas com o placebo ao fim de 2 anos. (132,134)

Relativamente a efeitos adversos, os mais frequentes são a linfopenia e a ocorrência de infeções, que lhe estão relacionadas.(131) A monitorização da contagem de linfócitos deve ser efetuada antes de cada ciclo de tratamento com cladribina e nos 2 e 6 meses após o início de cada ciclo. Se a contagem for inferior a 800 células/mm³ o tratamento deve ser adiado. Visto que este fármaco reduz as defesas imunitárias do organismo pelo que a probabilidade de aparecimento de infeções é maior, assim, deve descartar-se a necessidade de rastrear a presença de infeção por VIH, tuberculose e hepatite antes de iniciar o tratamento. A vacinação a doentes com anticorpos negativos para o vírus *Varicela-Zoster* é recomendada antes de iniciar o tratamento, sendo este adiado por 4 a 6 semanas.(131,133) Foram também observados nos estudos clínicos e no seguimento a longo prazo de doentes tratados com cladribina a ocorrência de neoplasias malignas, pelo que é recomendado o rastreio e uma vigilância ativa a possíveis sinais de cancro. (131) Uma vez que a cladribina interfere com a síntese do DNA, podem ocorrer efeitos adversos sobre a gametogénese humana, pelo que é aconselhado tanto a homens como mulheres a utilização de métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o último ciclo.(131,133) Antes de iniciar o tratamento, todas as mulheres em idade fértil devem realizar um teste para despiste de uma eventual gravidez. Relativamente à amamentação, embora se desconheça se a cladribina é excretada no leite humano, o aleitamento materno é contraindicado durante o período de tratamento devido a possíveis reações graves nos lactentes, e só pode ser retomado 1 semana após a última dose.(131)

7.1.5.3 Mitoxantrona

A mitoxantrona (Novantrone®) foi a primeira terapêutica de indução a ser aprovada para a EM em 1998 pela EMA para as formas remissivas de EM (EMRR e EMSP) muito ativa associada a rápida evolução da incapacidade, para a qual não existia nenhuma opção terapêutica alternativa, e pela FDA para a EMRR agravante e EMSP acompanhada de surtos.(65,135) Este fármaco é apenas mencionado nas *guidelines* doECTRIMS/EAN como uma opção de tratamento para doentes com EMSP ativa, mas com baixo grau de recomendação.(122) Em Portugal, a norma da DGS e as orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica recomendam a mitoxantrona como terapia de 1ª linha na EMPP e de 2ª linha na EMSP acompanhada de surtos.(13,130) A posologia e as indicações terapêuticas da mitoxantrona encontram-se descritas na Tabela VII.10. O uso da mitoxantrona tem vindo a diminuir devido aos seus graves efeitos adversos, associada à existência de medicamentos alternativos mais eficientes e menos tóxicos.(136)

Tabela VII.10: Posologia e indicação terapêutica da mitoxantrona em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (65,130,135)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Mitoxantrona	Novantrone®	12 mg/m ² de SP; IV; repetir a cada 1-3 meses não excedendo os 72 mg/m ²	1ª linha na EMPP, 2ª linha na EMSP	Formas remissivas de EM muito ativa com rápida evolução da incapacidade	EMRR agravante EMSP ativa

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **IV** – Via Intravenosa; **SP** - Superfície Corporal

A mitoxantrona atua como um agente intercalante, ao interagir com o DNA, através das pontes de hidrogénio, provoca ligações cruzadas e quebras na cadeia. O ácido ribonucleico (RNA), necessário para a síntese proteica, é igualmente afetado por este fármaco, assim como a topoisomerase II, a enzima responsável pelo desenrolamento e reparação do DNA danificado, que é inibida.(135,136) Devido a estas interações é impedida a proliferação celular e induzida a apoptose das células alvo - células imunes

em proliferação como linfócitos B e T, macrófagos e APC.(137) Assim, ocorre uma diminuição na apresentação de antígenos provocada pela apoptose de linfócitos B e APC, como também um decréscimo na secreção de citocinas pró-inflamatórias, e é diminuída a degradação de mielina por macrófagos.(137)

Quanto à eficácia da mitoxantrona comparada a placebo destacam-se dois ensaios clínicos, com duração de 2 anos: um realizado em doentes com EMRR muito ativa, e outro em doentes com EMRR agravante e EMSP.(136,137) No primeiro, a mitoxantrona demonstrou uma redução de 66% na taxa de surto anualizada e uma reduzida percentagem de doentes (7%) exibiu progressão de incapacidade; porém os resultados imagiológicos não apresentaram diferenças significativas entre o número de lesões novas ou aumentadas, comparativamente ao placebo.(136–138) No segundo estudo, verificaram-se reduções na progressão da incapacidade e na taxa de surto anualizada em 64 e 60%, respetivamente, no grupo da mitoxantrona em comparação com o placebo.(136,137,139) Novamente, não foram encontradas diferenças significativas no número de lesões evidenciadas por ressonância magnética entre a mitoxantrona e o placebo.(136,137,139)

Os efeitos adversos mais frequentemente observados com a mitoxantrona incluem a anemia, leucopenia, neutropenia, infeções, amenorreia, alopecia, náuseas e vômitos. A mitoxantrona está também associada a efeitos adversos raros e potencialmente graves como a mielossupressão, cardiotoxicidade manifestada maioritariamente por insuficiência cardíaca congestiva, e leucemia mieloide aguda.(135) É recomendado efetuar uma avaliação cardíaca através de eletrocardiograma e ecocardiograma, onde a fração de ejeção ventricular esquerda deverá ser superior a 55% para que se possa iniciar ou prosseguir o tratamento.(13,135) Devido à mielossupressão, que resulta em anemia, leucopenia, neutropenia e, conseqüentemente, em infeções, é necessária a monitorização de parâmetros laboratoriais hematológicos antes da administração da dose inicial, 10 dias após a administração, antes de cada perfusão subsequente de mitoxantrona, e no caso de serem observados sinais e sintomas de infeção.(13,135) A mitoxantrona possui efeitos teratogénicos, por este motivo, é contraindicada na gravidez e é recomendado tanto a homens como mulheres o uso de métodos contraceptivos eficazes durante e até 4 meses depois da última perfusão.(135)

Relativamente à amamentação, esta é contraindicada durante o tratamento com mitoxantrona, uma vez que o fármaco é excretado no leite materno.(135)

7.1.5.4 Ocrelizumab

O ocrelizumab, comercializado como Ocrevus®, é o primeiro e único MMD aprovado para a EMPP.(65) Foi inicialmente autorizado pela EMA e FDA para as formas remissivas de EM, que incluem a EMRR e EMSP ativa, no ano de 2018 e, posteriormente, em 2020 para a EMPP.(65) Em Portugal, o Infarmed aprovou o ocrelizumab só em 2020 para as mesmas indicações terapêuticas acima referidas.(140) As *guidelines* do ECTRIMS/EAN recomendam este fármaco para a EMRR, EMSP e EMPP.(122) As *guidelines* do NICE consideram o ocrelizumab como opção de tratamento na EMPP, com resultados imagiológicos característicos de atividade inflamatória, e também na EMRR apenas se o alemtuzumab for contraindicado ou inadequado ao doente.(69) Tanto a norma orientadora da DGS como as orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica não englobam este fármaco devido ao facto de a aprovação ser posterior à sua publicação. A posologia e as indicações terapêuticas do ocrelizumab encontram-se descritas na Tabela VII.11.

Tabela VII.11: Posologia e indicação terapêutica do ocrelizumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (65,141)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Ocrelizumab	Ocrevus®	Dose inicial: 300 mg; IV; 1 + 1 (com intervalo de 2 semanas) Dose manutenção: 600 mg; IV; 6 em 6 meses	EMRR, EMSP ativa, EMPP	EMRR, EMSP ativa, EMPP	EMRR, EMSP ativa, EMPP

EMPP - Esclerose Múltipla Primária Progressiva; **EMRR** - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **IV** – Via Intravenosa.

O ocrelizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20. O CD20 é um antigénio expresso na maioria dos linfócitos B, nos linfócitos pré-B, linfócitos B maduros e de memória, mas não é encontrado nas células estaminais

linfóides nem nos plasmócitos. Este antigénio é um marcador que é expresso durante a diferenciação celular, sendo necessário para a ativação e proliferação dos linfócitos B.(142) O efeito imunomodulador deste fármaco é resultado da depleção seletiva dos linfócitos B que expressam à sua superfície o CD20. Ao ligar-se ao CD20, o ocrelizumab provoca a lise dos linfócitos B através de três mecanismos principais: fagocitose celular dependente de anticorpo, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e citotoxicidade dependente do complemento.(142) Posto isto, ocorre uma diminuição do número de linfócitos B em circulação afetando a produção de autoanticorpos, apresentação de antigénios e produção de citocinas pró-inflamatórias, conduzindo a um estado inflamatório menor.(143) No período entre administrações do fármaco, a reconstituição de linfócitos B é assegurada pelas células estaminais linfóides e a imunidade humoral pré-existente é preservada pelos plasmócitos, pois estes dois subtipos celulares não são afetados.(143) Recentemente foram identificados agregados de linfócitos B nas meninges cerebrais de doentes com EM em fase progressiva, na qual predomina a neurodegeneração.(56) Estes dados são sugestivos de que estas células possam desempenhar um papel relevante na neurodegeneração, o que explicaria, provavelmente, o benefício observado em tratamentos de depleção de células B na doença progressiva.(56)

A eficácia do ocrelizumab (600 mg de 6 em 6 meses) em doentes com formas remissivas de EM foi avaliada em dois ensaios clínicos idênticos OPERA I e II em comparação ao IFN- β -1a subcutâneo (44 μ g 3 vezes por semana), durante 96 semanas.(143) Nos ensaios OPERA I e II, a taxa anualizada de surto a 96 semanas foi reduzida em 46 e 47%, respectivamente, pelo ocrelizumab comparativamente ao IFN- β -1a.(144) O número médio de lesões T1, indicadoras de locais de inflamação, identificadas em ressonância magnética foi reduzido em 94% no OPERA I e em 95% no OPERA II pelo ocrelizumab relativamente ao IFN- β -1a.(144) O número médio de lesões T2 novas e/ou aumentadas, locais com formação de placa, foi também diminuído em 77% e 83% pelo ocrelizumab em comparação ao IFN- β -1a, nos ensaios OPERA I e OPERA II, respetivamente. A proporção de doentes que apresentou progressão de incapacidade foi menor com o ocrelizumab do que com o IFN- β -1a. Ao fim de 12 semanas de estudo, apenas 9,1% dos doentes do grupo do ocrelizumab e 13,6% do

grupo do IFN- β -1a aumentaram a sua incapacidade e às 24 semanas, os resultados foram de 6,9% e 10,5%, respetivamente.(142–144) No ensaio ORATORIO foi avaliada a eficácia do ocrelizumab em doentes com EMPP comparativamente a placebo, durante 3 anos.(142,143) A percentagem de variação de volume das lesões T2 em ressonância magnética, desde o início do estudo até à semana 120, revelou que as lesões T2 diminuiram no grupo do ocrelizumab (-3,4%) e aumentaram no grupo placebo (7,4%).(145) Além disso, a perda de volume cerebral (indicadora de neurodegeneração), no mesmo intervalo temporal, foi significativamente menor com o ocrelizumab do que com o placebo, com uma variação percentual média de -0,90% e -1,09%, respetivamente.(143,145) Observou-se uma maior redução na proporção de doentes com progressão de incapacidade que receberam o ocrelizumab ao fim de 12 e de 24 semanas com uma redução de risco relativa de 24 e 25%, respetivamente, quando comparado ao placebo.(141,142,145) A aprovação do ocrelizumab como o primeiro MMD para a EMPP foi fundamentada nestes resultados.(142)

Os efeitos adversos mais comuns são as reações relacionadas com a perfusão, resultantes da libertação de citocinas, e a ocorrência de infeções.(141) As reações relacionadas com a perfusão que geralmente se manifestam por prurido, erupção cutânea, hipotensão ou pirexia, podem ser minimizadas com a administração de pré-medicação, com corticoide ou anti-histamínico e/ou antipirético.(141) As reações imunogénicas ao ocrelizumab não estão relacionadas com as reações atrás descritas após perfusão visto que se trata de um anticorpo monoclonal humanizado (e por isso menos imunogénico) e por exibirem uma frequência mais elevada na primeira administração, diminuindo com as seguintes.(143) As infeções mais frequentes são as infeções do trato respiratório, no entanto a ocorrência de infeções herpéticas, de reativação do vírus da Hepatite B, LMP e neoplasias não devem ser descartadas, embora sejam raras. Assim antes de iniciar a terapêutica com o ocrelizumab, cada doente deverá proceder à avaliação do seu estado imunitário e fazer uma pesquisa ao vírus da hepatite B. Durante o tratamento devem ser vigiados possíveis sinais e sintomas precoces de LMP e neoplasias. Devido à depleção de linfócitos B pode ocorrer linfopenias e diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas, principalmente de imunoglobulina M.(141,142)

O uso de ocrelizumab durante a gravidez e amamentação deve ser evitado, pois este pode atravessar a barreira placentária e em estudos em animais verificou-se a sua excreção no leite. Em mulheres em idade fértil o uso de métodos contraceptivos é recomendado durante o tratamento e até 1 ano depois de concluído.(141)

7.1.5.5 Ofatumumab

O ofatumumab, comercializado como Kesimpta®, é o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano administrado por via subcutânea para a EM.(146) Considera-se que a formulação farmacêutica em causa é mais vantajosa para o doente visto que permite a auto-administração e é mais cómoda, pois os outros anticorpos monoclonais têm de ser necessariamente administrados num hospital e estão associados a maiores períodos de perfusão.(147) Em 2020, o ofatumumab foi aprovado pela FDA para o tratamento de formas remissivas de EM, que incluem o SCI, EMRR e EMSP ativa. Mais tarde em 2021, foi aprovado para as mesmas indicações terapêuticas pela EMA.(146) Devido ao facto de ser um fármaco com aprovação relativamente recente ele é apenas mencionado nas *guidelines* mais atualizadas do NICE como uma opção terapêutica no tratamento da EMRR ativa em adultos.(69) Em Portugal este medicamento ainda não foi aprovado pelo Infarmed. Na Tabela VII.12 encontram-se sumariadas a posologia e as indicações terapêuticas do ofatumumab.

Tabela VII.12: Posologia e indicação terapêutica do ofatumumab em Portugal, Europa e Estados Unidos da América. (65,148)

Formulação	Nome Comercial	Dose, Via de Administração, Posologia	Indicação Terapêutica		
			Portugal	EU	EUA
Ofatumumab	Kesimpta®	Dose inicial: 20 mg; SC; semana 0, 1 e 2 (na semana 3 não toma) Dose manutenção: 20 mg; SC; 1x/mês (a começar na semana 4)	-	SCI, EMRR, EMSP ativa	SCI, EMRR, EMSP ativa

EMRR - Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; **EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; **EU** - Europa; **EUA** - Estados Unidos da América; **SC** – Via Subcutânea; **SCI**- Síndrome Clínico Isolado.

O ofatumumab atua de forma idêntica ao ocrelizumab, é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que estimula a depleção de linfócitos B através de citotoxicidade dependente do complemento e, em menor extensão, pela citotoxicidade celular

dependente de anticorpos. O ofatumumab interage com diferentes epítomos do CD20, mais próximos da membrana, aos quais o ocrelizumab não se liga, sendo que esta proximidade favorece a citotoxicidade dependente do complemento.(149)

Relativamente à eficácia do ofatumumab (20 mg/mês), esta foi comparada à teriflunomida (14 mg/dia) em dois ensaios clínicos idênticos de fase três, o ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II, em doentes com EMRR e EMSP durante 2 anos e meio.(150) O ofatumumab comparado com a teriflunomida demonstrou uma redução significativa na taxa de surtos anualizada de 50,5% no estudo ASCLEPIOS I e de 58,5%, no estudo ASCLEPIOS II.(151) O risco de progressão confirmada de incapacidade a 3 e 6 meses, obtido pela análise conjunta dos dois estudos, reduziu com o ofatumumab em 34,4% e 32,5%, respetivamente, relativamente à teriflunomida.(151) Este fármaco também demonstrou benefícios nas ressonâncias magnéticas quanto à diminuição do número de lesões T1, que se traduziu numa redução de 97,5% no ASCLEPIOS I e de 93,8% no ASCLEPIOS II, quando comparado à teriflunomida. Este efeito também se observou para as lesões T2 novas ou aumentadas uma vez que estas foram reduzidas em cerca de 82 e 84,5% nos dois estudos.(151) Em suma, estes ensaios clínicos demonstraram superioridade do ofatumumab face à teriflunomida na taxa de surtos, na progressão de incapacidade e na redução do número de lesões T1 e T2 evidenciados por ressonância magnética.(149–151)

Quanto a efeitos adversos, nos mais comuns constam infeções do trato respiratório e urinário e reações relacionadas com a injeção (sistémicas ou locais). Tal como no ocrelizumab, pode ocorrer uma diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas, principalmente de imunoglobulina M.(148) As reações relacionadas com a injeção sistémicas são mais frequentes na primeira injeção e incluem sintomas como febre, cefaleias, mialgia, arrepios e fadiga. A administração de pré-medicação não é recomendada, pois mostrou pouco benefício nos ensaios clínicos anteriormente mencionados.(148,150) Por outro lado, as reações no local de injeção que se manifestam por eritema, dor, prurido e edema, podem ser minimizadas se for ensinado ao doente qual a correta técnica de administração por um profissional de saúde.(148) Uma vez que o ofatumumab está associado a um risco aumentado de infeções, o estado imunitário do doente deve ser avaliado antes de iniciar a

terapêutica; se o doente possuir uma infecção ativa, a administração deve ser evitada e retomada quando esta estiver resolvida. Por ter ocorrido reativação do vírus da hepatite B e de LMP em doentes que recebiam outros anticorpos anti-CD20, como são exemplo o ocrelizumab e o rituximab, deve ser realizada a pesquisa ao vírus da hepatite B antes de iniciar o tratamento e monitorizar sinais e sintomas sugestivos de LMP.(148,150)

Durante a gravidez o ofatumumab deve ser evitado, pois nos estudos conduzidos em animais mostrou-se que o fármaco pode atravessar a placenta e causar depleção nos linfócitos B no feto.(148) Porém, poderá ser utilizado apenas se o benefício para a mãe superar o potencial risco para o feto. Por conseguinte, é recomendado a utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e 6 meses após o seu término às mulheres em idade fértil.(148) Quanto à amamentação, a excreção de anticorpos IgG, como o ofatumumab, no leite é mais acentuada nos primeiros dias após o nascimento e rapidamente decresce para níveis baixos, pelo que pode ser utilizado unicamente se for necessário para a mãe.(148)

7.2 Orientações terapêuticas no tratamento atual da EM

Atualmente não existe nenhum método padronizado que sustente a tomada de decisão da escolha do medicamento certo para um doente com EM. É um processo complexo que requer uma avaliação cuidadosa dos resultados obtidos nos ensaios clínicos, exigindo não só uma correta extrapolação dos dados aferidos dos doentes rigorosamente selecionados e incluídos nos ensaios para os doentes da prática clínica (muito heterogêneos entre si), como também uma integração plena das informações de estudos de pós-comercialização.(152) Além disso, a escolha do MMD adequado é também condicionada pelas características do doente e presença de co-morbilidades, pela gravidade e atividade da doença, pelo perfil de segurança do medicamento e também pela sua acessibilidade.(122) As *guidelines* terapêuticas apresentam um papel igualmente importante na seleção do MMD adequado, uma vez que sistematizam informação e efetuam recomendações sobre os variados fármacos utilizados na EM. As *guidelines* doECTRIMS/EAN discutem a eficácia dos MMD, a monitorização da

resposta ao tratamento, a estratégia de tratamento em caso de resposta inadequada, estratégias de tratamento em caso de problemas de segurança, tratamentos a longo prazo e tratamento em situações especiais, como a gravidez.(122,152) As *guidelines* da AAN oferecem recomendações sobre como iniciar os MMD, incluindo sobre quem os deve iniciar, também sobre a sua troca em caso de progressão da doença e de quando os parar ou suspender.(152,153) As *guidelines* da NICE apresentam os vários MMD utilizados e em que condições se recomenda o seu uso, não especificando se se tratam de abordagens de 1ª ou 2ª linha.(69) A norma portuguesa da DGS sistematiza os diferentes fármacos dividindo-os em linhas de abordagem para as diferentes apresentações clínicas de EM na idade adulta e pediátrica, estabelecendo recomendações de monitorização, algoritmos clínicos e de avaliação da resposta ao tratamento.(13) No entanto, estas *guidelines* não são suficientes para o médico efetuar uma decisão, uma vez que para além de diferirem entre si, encontram-se, na sua maioria, desatualizadas (não englobam a totalidade de opções terapêuticas disponíveis), poucas estratificam os fármacos em linhas de abordagem de 1ª ou 2ª linha ou classificam os MMD consoante a sua eficácia. Devido à escassez de estudos comparativos de eficácia entre os MMD torna-se mais complicado preferir um medicamento em detrimento de outro.(152) As *guidelines* doECTRIMS/EAN recomendam iniciar o tratamento com fármacos moderadamente eficazes e escalonar para os altamente eficazes em situações mais ativas ou de progressão de doença, porém não os diferenciam.(122) Definem-se como fármacos moderadamente eficazes aqueles que diminuem em cerca de 30% a taxa anualizada de surtos, como são exemplo o fumarato de dimetilo, o AG, as formulações de INF- β e a teriflunomida.(154) O alemtuzumab, a cladribina, o fingolimod, o natalizumab, o ocrelizumab, o ofatumumab e o ozanimod são fármacos classificados como altamente eficazes, pois reduzem em mais de 50% a taxa anualizada de surtos.(154)

Ao longo dos anos os ensaios clínicos tem sofrido algumas mudanças, principalmente na introdução de comparadores ativos, como o INF- β ou teriflunomida, em vez de placebo nos ensaios clínicos de fase 2 e 3.(155) Os ensaios clínicos com comparadores ativos apresentam-se como alternativa ao placebo, uma vez que conseguem aferir o efeito terapêutico, embora a dimensão da amostra tenha necessariamente de ser

maior para detetar diferenças significativas.(155) Esta alteração deve-se sobretudo ao facto de se considerar eticamente inaceitável submeter os doentes a um tratamento, com possibilidade de ocorrer uma considerada progressão da doença, estando disponíveis várias opções terapêuticas na clínica. No entanto, os ensaios comparativos com placebos ainda acontecem, e são considerados éticos, apenas quando os doentes recusam ou não toleram os fármacos disponíveis ou a terapia estabelecida não está disponível no país onde ocorre o ensaio.(155)

Em suma, a decisão médica é dificultada pela heterogeneidade entre as diferentes guidelines e pelos fatores inerentes ao doente, estando igualmente dependente do perfil de segurança do medicamento e da sua acessibilidade. As orientações terapêuticas devem ser atualizadas periodicamente, tendo em consideração os novos dados da literatura e informações da prática clínica com vista a padronizar uma abordagem terapêutica nos diversos países.(152)

7.3 Terapêuticas modificadoras da doença – Futuro

7.3.1 Terapêuticas *Off-label*

Nos últimos anos verificou-se um enorme desenvolvimento de fármacos para a EM, porém, em algumas situações recorre-se a outros fármacos já disponíveis na clínica mas cuja aprovação não contempla como possível indicação terapêutica a EM, sendo esta prática comumente designada como uso *off-label*. A utilização de medicamentos *off-label* deve ser motivada pela necessidade de preservar a saúde do doente e apenas considerada quando os MMD *on-label* são intolerados e inadequados ao doente, ou quando se revelam indisponíveis ou inacessíveis (em termos monetários) pela entidade de saúde responsável.(156) Os dois fármacos mais utilizados em regime *off-label* são o rituximab e a azatioprina segundo o mais recente estudo epidemiológico da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (2020).(1,156) O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que provoca a depleção de linfócitos B tal como o ofatumumab e ocrelizumab. Encontra-se aprovado para o tratamento de várias patologias como o Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crónica e Artrite Reumatóide.(67,147) Em diversos ensaios clínicos proporcionou uma redução da

frequência de surtos bem como da inflamação no SNC. Relativamente aos efeitos adversos os mais comuns são as reações à infusão, infeções (incluindo infeções oportunistas como a LMP), reações alérgicas, cefaleias e fadiga. Devido ao facto de se tratar de um anticorpo quimérico estas reações adversas são mais comuns do que no ofatumumab e ocrelizumab, cuja composição é de natureza maioritariamente humana.(67,157) Antes do aparecimento do primeiro MMD, a azatioprina era amplamente utilizada na EM devido aos seus efeitos imunossupressores através da diminuição da ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos B e T.(67) No entanto, os resultados obtidos nos ensaios clínicos são contraditórios dado que alguns estudos que não mostram qualquer superioridade da azatioprina em monoterapia relativamente ao placebo, ou em associação com o IFN- β e outros revelam que este fármaco quando combinado com o IFN- β diminui a taxa anualizada de surto, o número de lesões e a progressão da doença.(67)

7.3.2 Terapêuticas em desenvolvimento

Com o progresso na compreensão dos processos patológicos da doença identificaram-se alvos terapêuticos promissores que levaram à aplicação de fármacos já existentes, como é o caso dos inibidores da tirosina cinase de Bruton (BTK), já utilizados em oncologia.(158) Esta enzima participa na sinalização intracelular quando o recetor dos linfócitos B é ativado pela apresentação de antígenos e em processos de sobrevivência, ativação, proliferação e diferenciação em plasmócitos. Além disso, nos macrófagos e na microglia esta enzima está envolvida em processos de sinalização intracelular que conduzem à libertação de citocinas pró-inflamatórias. Os inibidores da BTK são capazes de transpor a BHE, e assim os processos inflamatórios conduzidos pelos linfócitos B (dentro e fora do SNC), macrófagos e microglia são mitigados.(158) O evobrutinib e tolebrutinib, fármacos inibidores da BTK, demonstraram reduções significativas nas lesões identificadas em ressonância magnética comparativamente ao placebo, mas não na redução de surtos ou na progressão da doença nos ensaios clínicos de fase 2 em doentes com EMRR e EMSP.(158) Tendo em conta estes resultados imagiológicos positivos estes fármacos avançaram para ensaios clínicos de fase 3.(158) No futuro, estes fármacos poderão ser combinados aos anticorpos

monoclonais contra linfócitos B de forma a promover a sua eficiente depleção no SNC e na periferia.(149) Por outro lado, os inibidores da BTK são menos propícios a desencadear reações de imunogenicidade, em relação aos anticorpos monoclonais, não comprometendo deste modo a sua atividade terapêutica.(158)

A grande maioria dos MMD continua a ter como alvo a atividade inflamatória da doença o que se traduz numa escassez de opções terapêuticas para as formas progressivas de EM, como sejam a EMPP e EMSP. O desenvolvimento de terapias que promovem a remielinização e a neuroprotecção tem sido uma realidade nos últimos anos, podendo estas interromper a progressão da doença e potencialmente reverter alguma incapacidade acumulada nos doentes.(157) Dos fármacos candidatos à promoção da remielinização encontram-se, como exemplo, a clemastina e as células estaminais.(157) Num estudo de *screening* realizado com fármacos já existentes, a clemastina, um anti-histamínico, foi identificada como um agente capaz de estimular a diferenciação das células progenitoras dos oligodendrócitos e conseqüentemente a remielinização.(157) Num ensaio clínico de fase 2, que investigou o potencial remielinizante da clemastina em doentes com EM e evidências de neuropatia ótica desmielinizante crónica, verificou-se uma pequena melhoria na condução nervosa do nervo ótico quando comparados ao placebo.(157,159) O desenho experimental assumiu um carácter cruzado em que os doentes, divididos em dois grupos distintos, mantiveram o seu tratamento habitual ao qual foi adicionada a clemastina: um grupo foi tratado com clemastina durante 90 dias seguido de 60 dias de placebo, enquanto que o outro recebeu placebo ao longo de 90 dias seguido de 60 dias de clemastina. Realizou-se o teste de potenciais evocados visuais para a medição da velocidade de condução do impulso nervoso do nervo ótico, do qual se evidenciou uma redução do atraso de latência de 1,7 ms/olho nos indivíduos que tomaram clemastina relativamente ao placebo em ambos os grupos analisados.(159) Os investigadores interpretam esta melhoria como resultante de um processo de remielinização no nervo ótico.(159) As células estaminais, nomeadamente do tipo mesenquimal, têm capacidade de atravessar a BHE e de se diferenciar em neurónios, astrócitos e oligodendrócitos. Além disso, têm um papel imunomodulador devido à secreção de fatores anti-inflamatórios e neurotróficos que melhoram a sobrevivência celular e a

função neurológica, sendo por estes motivos muito atrativas do ponto de vista terapêutico para a EM.(160) Esta terapia celular mostrou resultados promissores num ensaio clínico onde, além dos MMD habituais, foram administradas por via intratecal células mesenquimais a doentes com EMSP e EMPP.(161) Verificaram-se melhorias na incapacidade em 40% dos doentes (avaliada pelo valor correspondente à escala de EDSS no início e fim do tratamento), e também na força muscular em 70% dos doentes, estando esta última associada a uma melhoria da velocidade na marcha.(161) No entanto, o uso de células estaminais está associado a alguns riscos, incluindo a infeção no local de administração, toxicidade relacionada à infusão (devido às substâncias dos meios de cultura) e o risco teórico de formação de neoplasias ou tecidos ectópicos.(157,160) Por outro lado, ainda é escassa a informação disponível necessária à definição de métodos padronizados relativamente à dosagem adequada, via de administração (intratecal ou intravenosa), protocolo de cultura das células e procedimentos de armazenamento prévios à administração.(157,160)

Relativamente às terapias emergentes para a neuroprotecção têm-se como exemplo o ibudilast e o ácido α -lipólico.(157) O ibudilast, um inibidor de fosfodiesterases, capaz de ultrapassar a BHE, exerce uma série de efeitos imunomoduladores no cérebro, através da inibição do fator inibitório de migração dos macrófagos e do *toll like receptor* (presente nas células do sistema imune inato), reduzindo a neurodegeneração.(157,162) Este fármaco retardou significativamente a taxa de atrofia cerebral, que se associa à incapacidade cognitiva e física na EM, aferido através dos resultados obtidos num ensaio clínico de fase 2 em indivíduos com formas progressivas da doença.(157,162) A taxa de atrofia cerebral, estimada pela diferença no volume de parênquima cerebral num ano, foi de - 0,0010 com ibudilast e de -0,0019 com placebo, o que se traduz numa perda de tecido cerebral de aproximadamente 2,5 mL menor com o ibudilast em contraposição com o placebo. Assim, o ibudilast diminuiu significativamente a taxa de atrofia cerebral em cerca de 48% comparativamente ao placebo, evidenciando o seu potencial neuroprotetor.(157,162) Por último o ácido α -lipólico, um cofator para as reações de oxidação-redução mitocondriais (reduzindo o stress oxidativo), exibindo potencial para promover uma ação neuroprotetora. Nos estudos realizados na EAE diminuiu a migração de células

inflamatórias para a medula espinhal e inibiu a ativação da microglia e macrófagos.(157,163) Num ensaio clínico realizado em doentes com EMSP, o ácido α -lipólico reduziu a taxa de atrofia cerebral em 68% quando comparado com o placebo (-0,21 vs -0,65), estando igualmente associado a uma melhoria na velocidade de marcha.(163)

Estes são apenas alguns dos exemplos das terapias mais promissoras para a EM, mas é ainda necessário um maior investimento na compreensão da sua fisiopatologia para que se possam descobrir e desenvolver novos tratamentos que tenham como alvo tanto a componente inflamatória como a não inflamatória da doença. O investimento na área da remielinização e neuroprotecção é necessário, principalmente para limitar a neurodegeneração e a progressão da patologia. Futuramente, estas terapias remielinizantes e neuroprotetoras poderiam ser associadas aos MMD nas formas remissivas da doença obtendo-se um espectro de atuação mais amplo.

VIII. Papel do Farmacêutico

O farmacêutico está presente em todas as etapas do ciclo do medicamento, desde o seu desenvolvimento, formulação, ensaios clínicos, até à sua dispensa ao doente. No entanto, neste capítulo, são os papéis do farmacêutico hospitalar e comunitário que serão abordados dada a sua maior proximidade com o doente.

O doente de EM tem geralmente acesso à sua medicação através dos serviços farmacêuticos dos hospitais. O papel do farmacêutico hospitalar inicia-se no momento em que efetua a validação da prescrição onde é verificada a adequação da medicação ao doente, quanto à seleção do fármaco, dosagem e via de administração, posologia, existência de interações farmacológicas ou eventuais contraindicações.(164) No ato da dispensa, o farmacêutico necessita de ter acesso aos dados do doente, à sua história clínica e perfil farmacoterapêutico, para que possa monitorizar a medicação, detetar duplicação de fármacos, prever interações ou reações adversas. É neste momento que desempenha um dos mais importantes contactos com o doente, em que lhe transmite informações e presta aconselhamento personalizado, tendo como principal objetivo promover a utilização correta dos medicamentos, ensinar as corretas técnicas de administração, verificar e estimular a adesão à terapêutica e esclarecer possíveis dúvidas.(164,165) Com o aparecimento de novos MMD e de terapia de controlo sintomático o tempo que os médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde despendem com a gestão da medicação aumenta.(165) Assim, torna-se necessário a presença de um especialista do medicamento, o farmacêutico, integrado numa equipa multidisciplinar com o intuito de oferecer suporte técnico-científico aos profissionais e assim cooperar, proporcionando um melhor acompanhamento ao doente. O farmacêutico hospitalar assume deste modo um papel importante ao nível da mitigação dos resultados clínicos negativos da farmacoterapia (inefetividade e insegurança associada ao medicamento) e na promoção da adesão dos doentes à terapêutica, contribuindo para a obtenção de melhores resultados clínicos.(165)

Recentemente, devido à pandemia de COVID-19 o papel do farmacêutico comunitário ganhou maior importância, pois os medicamentos dispensados nas farmácias hospitalares em regime de ambulatório passaram a ser entregues na farmácia comunitária, para evitar deslocações aos hospitais.(166) O doente de EM

pode recorrer também a um farmacêutico comunitário tanto para um aconselhamento em transtornos menores ou dispensa de outra medicação crónica, quer para controlo sintomático da EM ou outras patologias. Por outro lado, alguns dos MMD estão associados a efeitos adversos que necessitam de tratamento farmacológico, tais como infeções.(167) Visto que alguns dos doentes são polimedicados o farmacêutico deverá estar ao corrente da totalidade da medicação por eles tomada para aconselhar um medicamento não sujeito a receita médica adequado, detetar possíveis interações e reações adversas. Além disso, o farmacêutico comunitário deve promover a adesão à terapêutica para diminuir a ocorrência de surtos, agravamento da EM ou descompensação de outras patologias.

Em suma, tanto o farmacêutico hospitalar como comunitário são importantes para o melhor acompanhamento do doente com EM, ajudam-no a alcançar melhores resultados clínicos, e assim melhorar a sua qualidade de vida.

IX. Conclusão

A EM é uma doença crónica, inflamatória, autoimune e degenerativa atualmente sem cura. O seu tratamento assenta fundamentalmente no alívio sintomático, com medicamentos específicos para o sintoma em causa, na prevenção de surtos ou diminuição da sua frequência e atraso da progressão da doença, com recurso a MMD. Assim, com a introdução dos MMD tornou-se possível contribuir para uma melhor qualidade de vida do doente.

Os MMD atualmente aprovados modulam o sistema imune, inibem a migração de células imunitárias para o SNC e eliminam os linfócitos B e T autorreativos, exibindo um perfil de segurança característico. Ao longo dos anos, tem-se verificado um crescente desenvolvimento de novos fármacos que atuam em distintos níveis da EM, na sua maioria de natureza biológica e biotecnológica, devido ao crescente conhecimento sobre a doença e o aparecimento de novas tecnologias. Contudo, a grande maioria dos MMD continua a ter como principal objetivo limitar a atividade inflamatória da doença ao invés de prevenir ou impedir a neurodegeneração, existindo uma escassez de opções terapêuticas para as formas progressivas de EM.

O desenvolvimento de terapias que promovem a remielinização e a neuroprotecção representa uma vertente de tratamento no futuro, pois poderá limitar a progressão da doença e potencialmente reverter alguma incapacidade acumulada nos doentes. A clemastina, as células estaminais, o ibudilast e o ácido α -lipólico são alguns dos exemplos de terapias promissoras de promoção de remielinização e da neuroprotecção.

É de salientar também o importante papel dos farmacêuticos hospitalar e comunitário no acompanhamento do doente com EM. Os farmacêuticos promovem a utilização correta dos medicamentos, ensinam as corretas técnicas de administração, esclarecem possíveis dúvidas, verificam e estimulam a adesão à terapêutica contribuindo para uma menor ocorrência de surtos, agravamento da EM ou descompensação de outras patologias. Estes profissionais ajudam o doente a alcançar melhores resultados clínicos, e assim melhorar a sua qualidade de vida.

X. Referências Bibliográficas

1. The Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS, 3rd edition. 2020. Disponível em: www.atlasofms.org (Consulta em Abril de 2021)
2. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *J Neural Transm.* **2013**;120(10):1459–62.
3. Lane M, Yadav V. Multiple Sclerosis. Em: Joseph Pizzorno, Michael Murray, editores. *Textbook of Natural Medicine*. 5.^a ed. Elsevier; **2020**. p. 1587-1599.e3.
4. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS - National Multiple Sclerosis Society. 2020. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS> (Consulta em Março de 2021)
5. Calabrese M, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2018**;378(2):169–80.
6. Yamout B, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* **2020**;37(June 2019):101459.
7. Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM). Esclerose Múltipla. 2020. Disponível em: <https://spem.pt/esclerose-multipla/> (Consulta em Março de 2021)
8. National Multiple Sclerosis Society. Research News & Progress. 2020. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Research/Research-News-Progress> (Consulta em Março de 2021)
9. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain.* **2018**;141(12):3482–8.
10. Multiple Sclerosis Trust. The History of MS. 2018. Disponível em: <https://mstrust.org.uk/a-z/history-ms> (Consulta em Julho de 2021)
11. Murray TJ. *Multiple Sclerosis- The history of a disease*. Nova Iorque: Demos Medical Publishing; **2005**. 19 p.
12. Multiple Sclerosis Association of America. History of Multiple Sclerosis. Disponível em: <https://mymsaa.org/ms-information/overview/history/> (Consulta em Julho de 2021)
13. Direção Geral da Saúde. Norma DGS: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. Direção Geral da Saúde. **2015**.
14. World Health Organization, The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas Multiple Sclerosis resources in the world 2008. **2008**.
15. European Multiple Sclerosis Platform. Assessing the gaps in care for people with multiple sclerosis across Europe - MS Barometer 2020. **2021**.

16. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. **2016**;172(1):3–13.
17. Simpson S, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2019**;90(11):1193–200.
18. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. **2013**.184-92
19. Marrie RA, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. **2015**;85(3):240–7.
20. Lunde HMB, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: A 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2017**;88(8):621–5.
21. Machado A, et al. Multiple sclerosis: social and economic implications. *Acta Med Port*. **2010**;23(4):631–40.
22. Kobelt G, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J*. **2017**;23(8):1123–36.
23. Sá MJ, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult Scler J*. **2017**;23(2):143–54.
24. Schaeffer J, et al. Multiple Sclerosis. *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*. **2015**. p. 497–520.
25. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. **2018**;38(2):212–25.
26. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. **2018**;378(2):169–80.
27. Cyprian F, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. **2019**;10(2739):1-17.
28. Zhang P, et al. The risk of smoking on multiple sclerosis: A meta-analysis based on 20 626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ*. **2016**;2016(3).
29. Thompson AJ, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. **2018**;391(10130):1622–36.
30. Hayes CE, Ntambi JM. Multiple Sclerosis: Lipids, Lymphocytes, and Vitamin D. *Immunometabolism*. **2020**;2(3).
31. Nemazannikova N, et al. Is there a link between vitamin B and multiple sclerosis? *J Med Chem*. **2018**;14(2):170–80.
32. NICE National Institute for Health and Care Excellence UK. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel CG186. **2014**;(October):20–2.
33. Li X, Yuan J, Han J, Hu W. Serum levels of Homocysteine, Vitamin B12 and Folate in Patients with Multiple Sclerosis: an Updated Meta-Analysis. *Int J Med Sci*. **2020**;17(6):751-761.
34. Multiple Sclerosis Trust. Glial cells. 2018. Disponível em:

- <https://mstrust.org.uk/a-z/glia-cells> (Consulta em Maio de 2021)
35. Mallucci G, et al. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* **2015**;127:1–22.
 36. Abreu PM, Sá MJ, Guimarães J. Esclerose Múltipla: epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. *Sinapse.* **2012**;12(1):5–14.
 37. Glass CK, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell.* **2010**;140(6):918–34.
 38. Weiner HL. The Challenge of Multiple Sclerosis: How Do We Cure A Chronic Heterogeneous Disease?. *Ann Neurol.* **2009**;65(3):239–48.
 39. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol.* **2012**;142(1):2–8.
 40. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology.* **2014.** p. 89–99.
 41. Weber MS, Hemmer B, Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* **2011**;1812(2):239–45.
 42. Patel J, Balabanov R. Molecular mechanisms of oligodendrocyte injury in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Mol Sci.* **2012**;13(8):10647–59.
 43. Absinta M, Lassmann H, Trapp BD. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* **2020**;33(3):277–85.
 44. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2017**;88(2):137–45.
 45. Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Biomedicines.* **2019**;7(14).
 46. National Multiple Sclerosis Society. Multiple Sclerosis. **2021.** Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org> (Consulta em Maio de 2021)
 47. Esclerose Múltipla Info. Esclerose Múltipla. Disponível em: <https://www.esclerosemultipla.info> (Consulta em Maio de 2021)
 48. Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM). Esclerose Múltipla - Sintomas. 2020. Disponível em: <https://spem.pt/esclerose-multipla/sintomas-esclerose-multipla/> (Consulta em Maio de 2021)
 49. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* **2014**;83(3):278–86.
 50. Eshaghi A, et al. Identifying multiple sclerosis subtypes using unsupervised machine learning and MRI data. *Nat Commun.* **2021**;12(1):1–12.
 51. Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol.* **2014**;72(1):1–5.

52. Multiple Sclerosis Trust. MS Types. Disponível em: https://my-ms.org/ms_types.htm (Consulta em Junho de 2021)
53. Nacional Multiple Sclerosis Society. Relapsing-remitting MS. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS> (Consulta em Junho de 2021)
54. Nacional Multiple Sclerosis Society. Secondary progressive MS. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS> (Consulta em Junho de 2021)
55. Nacional Multiple Sclerosis Society. Primary progressive MS. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Primary-progressive-MS> (Consulta em Junho de 2021)
56. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *J Am Med Assoc.* **2021**;325(8):765–79.
57. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **2018**;17(2):162–73.
58. Prescott J, et al. Current Strategies in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care.* **2018**;3–12.
59. Nacional Multiple Sclerosis Society. Managing Relapses. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Managing-Relapses> (Consulta em Julho de 2021).
60. Rolfes L, et al. Therapeutic Apheresis in Acute Relapsing Multiple Sclerosis: Current Evidence and Unmet Needs - A Systematic Review. *J Clin Med.* **2019**;8(10):1623.
61. Tobin WO. Management of multiple sclerosis symptoms and comorbidities. *Contin Lifelong Learn Neurol.* **2019**;25(3):753–72.
62. Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla. Tratamento. Disponível em: <https://spem.pt/esclerose-multipla/tratamento/> (Consulta em Julho de 2021).
63. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* **2020**;133:1380–1390.
64. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat Rev Neurol.* **2015**;11(3):134–142.
65. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med.* **2021**;289(6):771–91.
66. Ponce P, Mendes J. *Manual de Terapêutica Médica.* 3.^a ed. LIDEL, editor. Lisboa: LIDEL; **2017**. 290–304 p.
67. Costello K, Kalb R. The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. *Mult Scler Coalit.* **2019**
68. Filipi M, Jack S. Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Efficacy, Safety, and Tolerability Update. *Int J MS Care.* **2020**;22(4):165–72.

69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disease modifying therapies for multiple sclerosis. Vol. 363. **2021**.
70. Betaferon®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Junho de 2021)
71. Extavia®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Junho de 2021)
72. Avonex®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Junho de 2021)
73. Rebif®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Junho de 2021)
74. Plegridy®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Junho de 2021)
75. Giovannoni G, Munschauer FE, Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2002**;73(5):465–9.
76. Zuben E. Sauna. Immunogenicity of Protein-based Therapeutics FDA. Food and Drug Administration. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/immunogenicity-protein-based-therapeutics> (Consulta em Julho de 2021)
77. Creeke PI, Farrell RA. Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- β in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. **2013**;6(1):3-17.
78. Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav*. **2017**;7(6):1–8.
79. Centro de Informação do Medicamento. Terapêuticas Farmacológicas na Esclerose Múltipla. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*. **2017**;Julho-Setembro:1–6.
80. Duquette P, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. **1993**;43(4):655–61.
81. Ebers GC, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis PRISMS. *Lancet*. **1998**;352(9139):1498–504.
82. Calabresi P, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. **2014**;13(7):657–65.
83. Batista S, et al. Recomendações Sobre a Abordagem da Esclerose Múltipla na

- Gravidez, Parto e Pós-Parto: Posição de Consenso do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla e da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal. *Acta Med Port.* **2018**;33(9):611-21.
84. Arends RJ, et al. Comparison of Copaxone® and Synthon's therapeutically equivalent glatiramer acetate. *Pharmazie.* **2019**;74(8):449–61.
85. Copaxone®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Consulta em Julho de 2021).
86. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(2):1-15.
87. Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination e The fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: A critical review. *J Autoimmun.* **2014**;(54):81–92.
88. Johnson K, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* **1995**;45(7):1268–76.
89. Comi G, et al. European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* **2001**;49(3):290-97
90. Comi G, et al. The heritage of glatiramer acetate and its use in multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelinating Disord.* **2016**;1(6):1–13.
91. Khan O, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* **2013**;73(6):705–13.
92. Kourakis S, et al. Dimethyl Fumarate and Its Esters: A Drug with Broad Clinical Utility?. *Pharmaceuticals.* **2020**;13(306):1-15.
93. Tecfidera®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021).
94. Yadav SK, et al. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med.* **2019**;97(4):463–72.
95. Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* **2012**;367(12):1098–107.
96. Fox RJ, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2012**;367(12):1087–97.
97. Aubagio®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021).

98. Miller AE. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegener Dis Manag.* **2016**;7(1):9–29.
99. Scott L. Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* **2019**;79(8):875–86.
100. O'Connor P, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* **2011**;365(14):1293–303.
101. Confavreux C, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **2014**;13(3):247–56.
102. Miller A, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **2014**;13(10):977–86.
103. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* **2019**;15(1):53–8.
104. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance. 2021.
105. Gilenya®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021)
106. Mayzent®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021)
107. Zeposia®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021)
108. Fronza M, et al. An Overview of the Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* **2021**;15:1993–2004.
109. Cohan S, et al. Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Biomed.* **2020**;8(227).
110. Kappos L, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* **2010**;362(5):387–401.
111. Cohen JA, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2010**;362(5):402–15.
112. Chitnis T, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2018**;379(11):1017–27.
113. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* **2018**;391(10127):1263–73.

114. Cohen J, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **2019**;18(11):1021–33.
115. Comi G, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **2019**;18(11):1009–20.
116. Wexler M. Under-the-skin Injection of Tysabri Approved in Europe. Multiple Sclerosis News Today. 2021. Disponível em: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/news-posts/2021/04/08/european-commission-new-subcutaneous-administration-tysabri-natalizumab-treatment-relapsing-remitting-multiple-sclerosis/> (Consulta em Agosto de 2021).
117. Tysabri®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021).
118. Khoy K, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol.* **2020**;11(549842):1–7.
119. Brandstadter R, Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* **2017**;13:1691–702.
120. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* **2006**;354(9):899–910.
121. Kapoor R, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* **2018**;17(5):405–15.
122. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* **2018**;24(2):96–120.
123. Syed Y. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* **2021**;81(1):157–68.
124. FDA. Lemtrada®. Highlights of prescribing information. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103948s51821bl.pdf (Consulta em Agosto de 2021).
125. INFARMED. Restrição da utilização do Lemtrada (alemtuzumab). 2019. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed-/journal_content/56/15786/3115618 (Consulta em Agosto de 2021).
126. Lemtrada®. Resumo das Características do Medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021).
127. Li Z, et al. Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol.* **2018**;194(3):295–314.

128. Cohen JA, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. **2012**;380(9856):1819–28.
129. Coles AJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. **2012**;380(9856):1829–39.
130. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações: utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla. 2019. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/4.1%2BEsclerose%2BM%FF%FFItpila/243a322e-2473-4bcd-ba43-71a8b317beba> (Consulta em Agosto de 2021)
131. Mavenclad®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021)
132. Rammohan K, et al. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs*. **2020**;80(18):1901–28.
133. Deeks E. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs*. **2018**;32(8):785–96.
134. Giovannoni G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. **2010**;362(5):416–26.
135. Novantrone®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021)
136. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. **2021**;23(19):1–21.
137. Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. **2014**;14(6):607–16.
138. Millefiorini E, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. **1997**;244(3):153–9.
139. Hartung H-P, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. **2002**;360(9350):2018–25.
140. Infarmed. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar- Ocrelizumab. 2020. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+público+de+avaliação+de+Medicamento+Ocrevus+%28DCI+ocrelizumab%29+2020/5f7e7157-561c-6e22-5582-199404eedb1f?version=1.0> (Consulta em Agosto de 2021)
141. Ocrevus®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus->

- epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021).
142. Mancinelli CR, Rossi N De, Capra R. Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy, and Pharmacology. *Ther Clin Risk Manag.* **2021**;17:765–76.
 143. Syed Y. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* **2018**;32(9):883–90.
 144. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2016**;376(3):221–34.
 145. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2017**;376(3):209–20.
 146. Multiple Sclerosis News Today. Kesimpta (Ofatumumab) for Multiple Sclerosis. 2021. Disponível em: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/ofatumumab-for-multiple-sclerosis/> (Consulta em Agosto de 2021).
 147. Florou D, et al. Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sci.* **2020**;10(10):758–71.
 148. Kesimpta®. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pt.pdf (Consulta em Agosto de 2021).
 149. Milo R. Ofatumumab – A Potential Subcutaneous B-cell Therapy for Relapsing Multiple Sclerosis. *Touch Med Media.* **2020**;15(1):27–35.
 150. Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20—Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics.* **2021**.
 151. Hauser SL, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* **2020**;383(6):546–57.
 152. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther.* **2018**;7(2):189–94.
 153. Rae-Grant A, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology.* **2018**;90(17):777–88.
 154. Samjoo IA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* **2021**;10(6):495–507.
 155. Zhang Y, et al. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* **2019**;12(1):1–14.
 156. Laurson-Doube J, et al. Ethical use of off-label disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler J.* **2021**;27(9):1403–10.
 157. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* **2021**;39(1):21–33.

158. Contentti EC, Correale J. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: a promising emerging treatment option for multiple sclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. **2020**;25(4):377–81.
159. Green AJ, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. **2017**;390(10111):2481–9.
160. Mansoor SR, Zabihi E, Ghasemi-Kasman M. The potential use of mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis. *Life Sci*. **2019**;235(116830).
161. Harris VK, et al. Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. **2018**;29:23–30.
162. Fox RJ, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. **2018**;379(9):846–55.
163. Spain R, et al. Lipoic acid in secondary progressive MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. **2017**;4(5).
164. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmácia Hospitalar. 1999. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boas_praticas_farmacacia_hospitalar_1999_20386447515b3249f13a886.pdf (Consultado em Setembro de 2021).
165. Schultz J, Weber C, Kamholz J. The Emerging Role of Pharmacists in the Multidisciplinary Care of Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. **2016**;18(5):219-20.
166. Serviço Nacional de Saúde. Medicamentos Farmácia hospitalar – SNS. 2020 Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/04/08/medicamentos-farmacia-hospitalar/> (Consultado em Setembro de 2021)
167. Thelen J, et al. Polypharmacy in Multiple Sclerosis : current knowledge and future directions. *Mo Med*. **2021**;118(3):239–45.