

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



A Imunoterapia na Esclerose Múltipla

Pedro Tiago Gomes Costa

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Henriques Lourenço
Ribeiro, Professora Associada

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A Imunoterapia na Esclerose Múltipla

Pedro Tiago Gomes Costa

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Henriques Lourenço
Ribeiro, Professora Associada

2021

Resumo

A esclerose múltipla trata-se de uma doença neurológica crónica, de carácter inflamatório e autoimune. O alvo da doença é a bainha de mielina que circunda os axónios neuronais do sistema nervoso central e caracteriza-se por um quadro de eventos ou recidivas inflamatórias repetidas que, ao provocarem desmielinização progressiva do axónio e dano axonal, culminam numa má condução do impulso nervoso e, eventual, perda da função motora e sensorial. Atualmente, a esclerose múltipla afeta milhões de pessoas ao nível global, com maior incidência nos países desenvolvidos.

Na presente monografia, serão abordados conteúdos como o quadro clínico, fisiopatologia e diagnóstico da esclerose múltipla, como a relação entre o desenvolvimento de esclerose múltipla e o estilo de vida. Com maior ênfase, são abordadas as terapêuticas atuais no tratamento da esclerose múltipla, inseridas no ramo da imunoterapia. Adicionalmente, são referidas as perspetivas futuras para a imunoterapia no combate da esclerose múltipla e fármacos em estudo ou desenvolvimento.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Imunoterapia; Patogénese; Estilo de Vida; Terapêuticas.

Abstract

Multiple Sclerosis is a chronic neurological illness with an inflammatory and autoimmune nature. The target of the disease is the myelin sheath, that surrounds the neuronal axons of the central nervous system, and is characterised by repeated inflammatory events or relapses that, by causing progressive demyelination and axonal damage, culminate in a poor conduction of the nerve impulse and eventual loss of the motor and sensory functions. Currently, it affects millions of people globally, with a greater incidence in developed countries.

In this dissertation, contents such as the clinical picture, pathophysiology and diagnosis of the multiple sclerosis are addressed, as well as the relationship between the development of multiple sclerosis and lifestyle. With greater emphasis, current therapies in the treatment of multiple sclerosis, inserted in the field of immunotherapy, as well as additional therapy are addressed. Additionally, future perspectives for immunotherapy to fight multiple sclerosis and drugs, under current study or development, are mentioned.

Keywords: Multiple Sclerosis; Immunotherapy; Pathogenesis; Lifestyle; Therapies.

Agradecimentos

A redação da presente monografia marca o fim de uma etapa muito importante da minha vida, culminando no término do meu percurso na FFULisboa e a conclusão do meu mestrado. Tudo isto não teria sido possível sem o apoio da minha família e dos meus amigos.

Antes de mais, quero agradecer à minha mãe e ao meu pai, pelo vosso apoio incondicional e por terem sempre as palavras certas nas alturas certas.

Aos meus avós, Alice, Amândio e Carmelinda, obrigado por todo o vosso apoio e por sempre acreditarem em mim e nas minhas capacidades, não estaria onde estou sem vocês.

À minha namorada, Mafalda, obrigado por fazeres parte do meu percurso nos últimos anos, apoiaste-me mais do que alguma vez saberás. Ajudaste-me a crescer e a ver a vida de outra forma, espero um dia conseguir retribuir pelo menos metade daquilo que me proporcionaste.

Ao meu grande amigo, Leandro, não há palavras para descrever a minha gratidão. Sabes o quão foi difícil e, por isso, mesmo quando tu não estavas bem, davas sempre prioridade aos meus problemas ao invés dos teus. Nunca me esquecerei. Espero que as nossas conversas na garagem, partidas de *Warzone* e muito mais se mantenham, por muitos anos! Mano, o resto tu já sabes.

Aos meus amigos, Catarina, Isabel, João Paulo, Mafalda Pereira, Nicole, Patrícia e Sara, quero agradecer a vossa presença nestes cinco anos e por partilharem comigo os melhores momentos da minha vida. Convosco aprendi bastante e vocês sabem, a faculdade não teria sido a mesma sem vocês.

À minha companheira de estágio em Farmácia Comunitária e amiga de longa data, Joana Francisco, obrigado pelo teu companheirismo e amizade, o estágio em Farmácia Comunitária não teria sido o mesmo sem ti, de longe.

Por fim, quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Maria Henriques Ribeiro, pela sua disponibilidade, apoio e conselhos.

Com muita saudade e amor, dedico a presente monografia à minha falecida avó Carmelinda.

Abreviaturas

5'-NTase: 5'-nucleotidase

Ac(s): Anticorpo(s)

ALA: Ácido linoleico

AR: Artrite reumatoide

BHE: Barreira Hematoencefálica

CAT: Catalase

CAM: Moléculas de adesão celular

CYP2C9: Gene codificante de citocromo P450 2C9

DCK: Desoxicitidina cinase

DHA: Ácido docosaheptaenóico

DMTs: *Disease Modifying Therapies*

bDMTs: *Biologic Disease Modifying Therapies*

sDMTs: *Synthetic Disease Modifying Therapies*

EBV: Vírus Epstein-Barr

EM: Esclerose Múltipla

EMA: *European Medicines Agency*

EMB: Esclerose Múltipla Benigna

EMPP: Esclerose Múltipla Progressiva Primária

EMPS: Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

EMSR: Esclerose Múltipla Surto-Remissão

EPA: Ácido eicosapentaenóico

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

GPx: Glutationa peroxidase

GPA: Granulomatose com poliangite

GSH: Glutathiona

HHV-6: Vírus do Herpes Humano Tipo 6

HLA: Antígeno leucocitário humano

IV: Intravenosa ou endovenosa

JCV: Vírus John Cunningham

LCR: Líquido Cefalorraquidiano ou líquor ou líquido cerebrospinal

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

LMP: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

LNH: Linfoma não-Hogkin

MBP: *Myelin Basic Protein*

mcg ou µg: micrograma(s)

mg: miligrama(s)

M-CSF: Fator estimulante de colónias de macrófagos

MPIV: Metilprednisolona via intravenosa

NA: Noradrenalina

NCG: Neuropatia de células granulares

Nrf2: Fator 2-eritroide nuclear

rNMDA: recetor N-metil-D-aspartato

p.e.: por exemplo

PK: Farmacocinética(s)

PUFAs: Ácidos gordos polinsaturados

PV: Pênfigo vulgar

PVN: Núcleo paraventricular hipotalâmico

RM: Ressonância Magnética

ROS: Espécies Reativas de Oxigénio

S1P: Recetor da esfingosina 1-fosfato

SCI: Síndrome Clinicamente Isolada

SCN: Núcleo supraquiasmático

SOD: Superóxido dismutase

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

T_{reg}: Linfócitos-T reguladores

T_H: Linfócitos T-*helper* ou T-auxiliares

UV: Ultravioleta

VCAM-1: Molécula 1 de adesão celular vascular

Índice:

1	Introdução	10
1.1	Objetivo.....	11
2	Materiais e Métodos.....	12
3	Esclerose Múltipla.....	13
3.1	Etiologia	13
3.2	Características Clínicas e Critérios de Diagnóstico	15
3.3	Patogénese.....	20
3.4	Estilo de vida e a Esclerose Múltipla	23
4	Imunoterapia	29
4.1	Interferões	31
4.2	Acetato de glatirâmero	34
4.3	Fumarato de dimetilo	36
4.4	Teriflunomida.....	37
4.5	Moduladores do recetor S1P	38
4.5.1	Fingolimod	38
4.5.2	Siponimod, Ozanimod e Ponesimod	39
4.6	Cladribina.....	41
4.7	Mitoxantrona.....	42
4.8	Anticorpos Monoclonais	43
4.8.1	Natalizumab	44
4.8.2	Alemtuzumab	45
4.8.3	Ocrelizumab	46
4.8.4	Ofatumumab.....	47
4.8.5	Daclizumab	48
5	Terapêuticas adicionais	49
5.1	Terapêutica sintomatológica	49
5.2	Terapêutica de recidivas/exacerbações	49
6	Perspetivas futuras – imunoterapia	52
7	Conclusão.....	55
	Referências Bibliográficas	57

Índice de Figuras:

Figura 1 – Fisiopatologia da Esclerose Múltipla	22
Figura 2 - O impacto da dieta na inflamação e na EM.	25
Figura 3 - Papel da produção de melatonina na regulação imunitária	27
Figura 4 - Proposta de Algoritmo Terapêutico na gestão de Recidiva de EM.....	51

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Sintomas mais comuns de Esclerose Múltipla	15
Tabela 2 – Diagnóstico EM: critérios de McDonald – revisto em 2017.....	19
Tabela 3 – Resumo de características: Interferões aprovados para tratamento de EMSR	32
Tabela 4 – Regimes posológicos e titulações: Interferões	33
Tabela 5 – Resumo de Características: Fumarato de dimetilo.....	37
Tabela 6 – Resumo de Características: Teriflunomida	38

Tabela 7 – Resumo de Características: Moduladores do Recetor S1P	41
Tabela 8 – Resumo de Características: Mitoxantrona	43

1 Introdução

Em 1868, a Esclerose Múltipla foi definida e caracterizada pela primeira vez pelo neurologista francês Jean-Martin Charcot, que a denominou com “la sclerose en plaques”. Charcot foi responsável pela distinção entre a EM e o tremor de *paralysis agitans* (mais tarde, denominado por Doença de Parkinson), identificando os sinais mais característicos da doença de EM: tremor intencional, nistagmo e disartria, conhecidos como a Tríade de Charcot (1). Ao longo dos anos 1800 e 1900, variados métodos terapêuticos foram testados, sem sucesso, para o tratamento da esclerose múltipla. A utilização de arsénio, chumbo e injeção de parasitas da malária, são apenas alguns exemplos das terapêuticas aplicadas. Em 1951, a cortisona, um esteroide, foi usada pela primeira vez para tratar recidivas de EM (também conhecidas como exacerbações, ataques ou surtos de sintomas). Descobriu-se que a cortisona reduz a gravidade da recidiva e encurta a sua duração, mas não tem efeitos a longo prazo na doença (2). Nos anos seguintes, vários outros fármacos foram desenvolvidos e aplicados no combate à EM, tais como: a corticotropina (nos anos 80, mais tarde substituída pela injeção de metilprednisolona), interferão (com aprovação no tratamento da EM pela FDA em 1993), entre outros (1).

A esclerose múltipla trata-se de uma doença neurológica crónica, de carácter inflamatório e autoimune. O alvo da doença é a bainha de mielina que circunda os axónios neuronais do SNC, sendo destruídos tanto a mielina como o axónio em vários graus (3,4). A doença caracteriza-se por um quadro de eventos ou recidivas inflamatórias repetidas que, ao provocarem desmielinização progressiva do axónio e dano axonal, culminam numa má condução do impulso nervoso e, eventual, perda da função motora e sensorial (5).

De uma forma geral, trata-se de uma doença responsável pela maioria dos casos de incapacidade de jovens adultos nos EUA e afeta, maioritariamente, jovens adultos do sexo feminino com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos. Presume-se que menos de 1% de novos diagnósticos ocorram durante a infância e cerca de 2-10% após os 50 anos de idade (6,7). Estima-se que a sua prevalência seja de cerca de 400 000 pessoas afetadas nos EUA e mais de 2 milhões de pessoas afetadas a nível mundial, espectando-se um aumento do número de casos no futuro. A doença parece ser mais comum entre os países do hemisfério norte e verifica-se uma certa suscetibilidade genética por parte de indivíduos com descendência escandinava ou

norte-europeia (8). A África subsariana e o leste asiático são as regiões com menor prevalência, apresentando cerca 2,1 casos por 100 000 habitantes e 2,2 casos por 100 000 habitantes, respectivamente (9).

1.1 Objetivo

Várias terapêuticas têm sido e são utilizadas na indução, aquando recidivas, e na manutenção da remissão da doença, sendo o principal objetivo da presente monografia fornecer uma caracterização da esclerose múltipla, enquanto doença, e permitir uma revisão das terapêuticas atuais e futuras no combate à mesma, com especial foco na imunoterapia.

2 Materiais e Métodos

A elaboração desta monografia baseou-se numa pesquisa eletrónica e on-line exaustiva, que permitiu a obtenção de informação necessária e atualizada, com recurso a bases de dados on-line, principalmente *PubMed* e *Google Scholar*, e a alguns livros científicos. O período de pesquisa decorreu entre fevereiro de 2021 e junho de 2021, incidindo-se nas palavras-chave: Esclerose Múltipla, Patogénese, Estilo de vida e a Esclerose Múltipla, Tratamento, Imunoterapia e Perspetivas futuras.

Adicionalmente, para a pesquisa de informação, de qualidade e atualizada, relativa a fármacos e medicamentos, procedeu-se à utilização da base de dados on-line da Agência Europeia do Medicamento (*EMA - European Medicines Agency*) e a base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED (infomed).

Ao longo da pesquisa foram utilizados critérios de exclusão e inclusão, dando-se prioridade a documentos mais recentes, ou seja, posteriores a 2017, exceto quando não possível, passando-se a dar prioridade a documentos posteriores a 2000. Deste modo, as 74 referências bibliográficas consultadas abrangem o período de 2000 a 2021.

3 Esclerose Múltipla

A EM é uma doença autoimune, inflamatória e desmielinizante do SNC, resultando num comprometimento neurológico intermitente e, subsequentemente, fortemente progressivo. A mielina, o seu alvo, é uma membrana multicamada isoladora, rica em lípidos e proteínas, que circunda e isola os axónios e acelera a condução do impulso nervoso, permitindo uma condução saltatória do potencial de ação, ao longo do axónio, de um nódulo de Ranvier (região não-mielinizada) para outro. Para além disso, fornece também suporte estrutural e estabilidade ao axónio do neurónio. As células formadoras de mielina diferem dependendo do sistema nervoso, sendo os oligodendrócitos no SNC e as células de Schwann no SNP. Um único oligodendrócito pode embainhar vários axónios. Em oposição, uma célula de Schwann, geralmente, mieliniza um único axónio. A formação da bainha de mielina é um processo em espiral em torno do axónio, criando múltiplas bicamadas de membrana fortemente ligadas por interações proteicas carregadas. Uma lesão na mielina resulta numa redução do suporte dos axónios, bem como na redistribuição dos canais iónicos, destabilização dos potenciais de membrana, redução da excitabilidade e, conseqüente, bloqueio da condução nervosa. Inicialmente, os axónios podem adaptar-se e restaurar a condução, explicando as remissões, mas eventualmente ocorre degeneração distal e retrógrada (10).

3.1 Etiologia

Do ponto de vista etiológico, a esclerose múltipla é considerada de origem multifatorial, sem qualquer etiologia concreta, considerando-se que um conjunto de fatores são preponderantes no desenvolvimento da doença. Predisposição genética, exposição a agentes infecciosos (p.e. EBV, HHV-6, *Mycoplasma pneumoniae*), carências vitamínicas (tais como, carência de vitamina B12 ou de vitamina D), hábitos tabágicos, exposição à radiação ultravioleta e dieta, são exemplos de possíveis fatores desencadeantes do desenvolvimento de esclerose múltipla (11).

A predisposição genética encontra-se envolvida na progressão e desenvolvimento de EM. Vários estudos demonstram que o risco de desenvolvimento de EM, em membros da mesma família, depende da informação genética que partilham. Sendo a predisposição de desenvolvimento de EM diretamente proporcional à similaridade genética. No antígeno leucocitário humano (HLA), uma região do

cromossoma 6, existe um grupo de genes associado a um risco aumentado de desenvolvimento de EM. Em contrapartida, os genes HLA-C554 e HLA-DRB1*11, associados ao grupo supramencionado, apresentam efeitos protetores (11).

A homologia molecular entre antígenos nucleares de agentes infecciosos e os componentes da bainha de mielina (lipoproteínas, glicoproteínas, MBP) promove um ataque imunológico à bainha de mielina, quando as células imunitárias (mais concretamente, linfócitos T CD4+) são ativadas por agentes infecciosos (11). De entre os agentes infecciosos relacionados com o desenvolvimento de EM, o EBV é o mais usual. Ser-se EBV-negativo confere proteção no desenvolvimento de EM; por outro lado, ter infeção EBV sintomática (p.e. mononucleose infecciosa) aumenta para o dobro a possibilidade de desenvolvimento de EM. Apesar do mecanismo, através da qual o EBV se encontra relacionado com a EM, ser desconhecido, a homologia molecular é a mais popularmente aceite. No entanto, atualmente, a imortalização ou transformação de linfócitos-B induzida por EBV tem sido descrita como impulsionadora no desenvolvimento de EM (12).

As deficiências vitamínicas, nomeadamente em vitamina D e vitamina B12, são consideradas fatores de risco no desenvolvimento de EM, devido ao papel preponderante nos mecanismos de proliferação e diferenciação celulares, por parte da vitamina D, e ao facto da vitamina B12 tratar-se de um importante fator na génese de componentes da mielina (11).

Dados atuais sugerem uma correlação entre o consumo de tabaco e o desenvolvimento de EM, devido à ação do óxido nítrico e monóxido de carbono inalados aquando o ato de fumar. O óxido nítrico, em determinadas concentrações, pode tornar-se patológico, promovendo peroxidação lipídica e dano mitocondrial resultando na apoptose de oligodendrócitos, degeneração axonal e desmielinização. A exposição a monóxido de carbono potencia uma má oxigenação dos tecidos (isquémia), degradação da MBP e dano axonal com, subsequente, resposta inflamatória por ativação da micróglia “latente” e invasão de linfócitos CD4+ ao SNC e, conseqüente, desmielinização dos axónios (10).

A exposição à radiação UV estabelece uma relação inversamente proporcional com o desenvolvimento de EM, visto que a luz solar é a principal fonte de vitamina D3 aliando-se ao facto de ser responsável por uma, possível, ação imunomoduladora (11).

Segundo alguns relatórios, a dieta também se encontra relacionada com o desenvolvimento de esclerose múltipla. Tendo sido demonstrada uma relação inversamente proporcional entre o risco de desenvolvimento e um consumo elevado de peixe e uma relação diretamente proporcional entre o risco de desenvolvimento e o consumo de produtos calóricos de origem animal, ricos em gorduras. Uma ingestão elevada de alimentos ricos em ácido linoleico apresenta uma diminuição não-significativa do risco e a presença de obesidade em adolescentes do sexo feminino apresenta um aumento significativo do risco de desenvolvimento de EM (10).

3.2 Características Clínicas e Critérios de Diagnóstico

Os sintomas de EM resultam da interrupção dos tratos mielinizados do SNC. A doença é caracterizada por um conjunto variado de sintomas iniciais, que podem ser apenas um ou mais dos seguintes: fraqueza ou destreza diminuída num ou mais membros, distúrbios sensoriais, neurite ótica (perda da visão monocular), diplopia (visão dupla), instabilidade motora e ataxia. Com a evolução da doença, sintomas como disfunção da bexiga, fadiga e sensibilidade ao calor são frequentes na maioria dos doentes. Défices cognitivos são comuns, especialmente em casos mais avançados, incluindo a perda de memória, défice de atenção, dificuldades na resolução de problemas, processamento de informação lento e dificuldade na transição entre tarefas cognitivas (8). Na Tabela 1, encontram-se representados os sintomas mais comuns de EM, divididos em sintomas primários, ou seja, os mais característicos da doença, e em sintomas secundários e terciários, que não advém diretamente da doença, mas estão relacionados com os sintomas primários.

Tabela 1 – Sintomas mais comuns de Esclerose Múltipla

[Adaptado de (9)]

		Distúrbios sensoriais (dormência, formigueiro, prurido, sensação de queimadura)
		Dificuldades locomotoras (devido a fadiga, fraqueza, espasmos, perda do equilíbrio e tremor)

Sintomas primários	Sintomas mais comuns	Problemas visuais (diplopia, visão turva e dor ao movimento ocular)
		Disfunção do sistema urinário e intestinal (obstipação e disfunção da bexiga)
		Prejuízo emocional e cognitivo (dificuldades de aprendizagem e depressão)
		Tonturas e vertigens
		Comprometimento da função sexual
	Sintomas menos comuns	Disfagia
		Disartria
		Dificuldade respiratória
		Perda auditiva
		Convulsões
		Cefaleias
Sintomas secundários	Infeções urinárias	
	Inatividade	
	Imobilidade	
Sintomas terciários	Complicações sociais	
	Complicações vocacionais	
	Complicações psicológicas	
	Depressão	

Cerca de 85% dos doentes, com EM, apresentam um início abrupto da sintomatologia e os sintomas iniciais tanto podem ser graves como vulgares, levando o doente ao não procurar auxílio médico por períodos de tempo relativamente longos. Após o quadro inicial, o decurso clínico da doença é caracterizado por episódios sintomatológicos agudos (exacerbações ou recidivas), progressão gradual da

incapacitação ou uma combinação de ambos (8). A EM pode seguir cinco padrões clínicos, sendo os seguintes:

- Surto-Remissão ou Recidivante Remitente (EMSR): padrão caracterizado por exacerbações sintomatológicas ou surtos de carácter neurológico, seguidos de períodos de remissão com recuperação total ou parcial. É o padrão clínico mais comum entre os afetados, representando cerca de 87% dos doentes que sofrem de EM (8).
- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP): padrão caracterizado por uma progressão gradual de incapacidade com ou sem surtos ou recidivas, que se presentes ocorrem com menor frequência. Considerado muitas vezes como a segunda fase do padrão surto-remissão. Estima-se que cerca de metade dos doentes que sofram de EMSR, desenvolvam EMSP, num período de aproximadamente 15 anos (10,11).
- Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): padrão caracterizado por uma progressão gradual de incapacidade desde o início, acompanhado por uma ou mais recidivas. É relativamente incomum, representando cerca de 15% dos doentes, afetando principalmente indivíduos do sexo masculino e doentes mais velhos (10,13).
- Esclerose Múltipla Progressiva-Recidivante: padrão pouco comum, caracterizado por um decurso progressivo que pode ser acompanhado por uma ou mais recidivas (13).
- Esclerose Múltipla Benigna (EMB): geralmente considerado como um subtipo do padrão surto-remissão, na qual os doentes não desenvolvem qualquer incapacidade motora, ou a mesma é desprezável, mantendo-se funcionais ao longo de anos. Indivíduos jovens do sexo feminino apresentam maior disposição para o desenvolvimento deste padrão clínico, principalmente os que apresentem sinais de neurite ótica ou disfunção sensorial. O diagnóstico de EMB ocorre, de um modo geral, de forma retrospectiva, ou seja, em doentes já falecidos (13).

O diagnóstico de EM é realizado com o auxílio dos critérios de McDonald (2001 e 2005), que permitem um diagnóstico precoce e preciso de EM através da utilização de imagens obtidas por RM, potenciais evocados e alterações imunológicas de bandas oligoclonais no LCR (13,14). A ressonância magnética (RM) tem sido um método

altamente utilizado como suporte para o diagnóstico de EM, quando o quadro sintomatológico não é suficiente, e para procurar características radiológicas atípicas que possam contestar esse mesmo diagnóstico, de forma a obter-se um diagnóstico mais preciso e conclusivo. Esta técnica baseia-se na administração de um agente de contraste à base de gadolínio, que destaca áreas onde ocorreu atividade inflamatória nas últimas semanas (6-8 semanas) e áreas de doença ativa. A técnica de ressonância magnética permitirá analisar a evolução da doença através da avaliação da sua disseminação no tempo e espaço. Os critérios de diagnóstico atuais, bem como a utilização de DMTs, globalizaram a sua utilização, de forma a permitir o diagnóstico precoce, avaliar a evolução da doença (disseminação no espaço e no tempo) e monitorizar a segurança e eficácia dos fármacos (14,15). As lesões podem ser identificadas por vários eventos clínicos, implicando várias localizações no SNC, através de lesões T2-hiperintensas de RM ou ambas. Sendo que as lesões e as suas localizações retratam a disseminação da doença no espaço. A disseminação temporal refere-se ao desenvolvimento de novas lesões ao longo do tempo, podendo também ser caracterizada por múltiplos ataques com relevância clínica (16).

A análise imunológica e bioquímica do LCR tem se demonstrado como uma avaliação valiosa perante determinados quadros clínicos relacionáveis com EM, visto apoiar este mesmo diagnóstico. Idealmente, num doente que sofra de EM, é possível verificar-se a presença de síntese intratecal de anticorpos, que apesar de não ser específica da patologia, suporta o seu diagnóstico. A demonstração qualitativa de duas ou mais bandas oligoclonais LCR-específicas indica de forma confiável a síntese intratecal de anticorpos (14). A presença de bandas oligoclonais LCR-específicas pode ainda preencher o critério de disseminação no tempo, visto que a sua síntese intratecal de anticorpos se encontra associada a um aumento do risco do aparecimento de um segundo surto (16). Para além da presença de síntese de Acs, outros parâmetros bioquímicos, denominados de achados atípicos, encontram-se alterados no LCR de um doente com EM, tais como: uma elevada concentração de proteínas ($> 100 \text{ mg/dL}$), pleocitose ($> 50 \text{ leucócitos/mm}^3$) e a presença de neutrófilos, eosinófilos e células atípicas. No entanto, os mesmos não são específicos de EM e poderão induzir a outros diagnósticos diferentes (14).

Na Tabela 2, encontram-se representados os critérios de diagnóstico, com base na revisão realizada em 2017 e publicada em 2018 pela Revista *Lancet Neurobiology*.

Tabela 2 – Diagnóstico EM: critérios de McDonald – revisto em 2017

[Adaptado de (16)]

Surtos	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Informação adicional necessária
≥ 2	≥ 2	Não é necessária ^a
≥ 2	1 ^b	Não é necessária
≥ 2	1	Disseminação no espaço demonstrada por um novo surto implicando um novo local no SNC ou por RM.
1	≥ 2	Disseminação no tempo demonstrada por um novo surto ou por RM ou demonstração de bandas oligoclonais LCR-específicas.
1	1	Disseminação no espaço demonstrada por um novo surto implicando um novo local no SNC ou por RM e disseminação no tempo demonstrada por um novo surto ou por RM ou demonstração de bandas oligoclonais LCR-específicas.
Esclerose Múltipla Progressiva Primária		
<p>Requisito primário: 1 ano de progressão de incapacidade (determinado de forma prospectiva e retrospectiva) independentemente da recidiva.</p> <p>Mais dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ou mais lesões T2-hiperintensas características de EM em 1 ou mais das seguintes regiões cerebrais: região periventricular, região cortical, região justacortical ou região infratentorial; • 2 ou mais lesões T2-hiperintensas na medula espinhal; • Presença de bandas oligoclonais LCR-específicas. 		
<p>^a – Apesar de não ser necessária qualquer informação adicional, devem ser obtidas imagens cerebrais via ressonância magnética em caso de suspeita de diagnóstico de EM.</p> <p>^b – 1 lesão e uma nítida evidência histórica de um ataque anterior envolvendo uma lesão num local anatómico distinto.</p>		

No caso de o quadro clínico, apresentado pelo doente, seja de acordo com os critérios de McDonald e não houver melhor explicação para o mesmo, o diagnóstico a realizar é o de EM. Quando um doente apresenta o seu primeiro episódio sintomático ou surto, o mesmo é designado de Síndrome Clinicamente Isolada (SCI), tratando-se um de episódio clínico monofásico com sintomas relatados pelo doente e achados que refletem um evento desmielinizante inflamatório focal ou multifocal no SNC, com ausência de infeção ou febre e com duração de, pelo menos, 24h. Após o SCI, o doente pode ou não recuperar dos danos causados pela desmielinização. Caso a suspeita de EM seja em virtude de uma SCI e os critérios de McDonald não sejam atendidos, o diagnóstico de EM é possível. No entanto, se durante a avaliação clínica surge um diferente diagnóstico, que melhor explique o quadro clínico, o diagnóstico de EM deve ser excluído. É de referir, que os critérios de McDonald são ferramentas que permitem identificar EM ou a sua alta probabilidade em doentes com SCI, onde outros diagnósticos tenham sido excluídos, não tendo sido desenvolvido para diferenciar a EM de outras patologias ou condições (14).

3.3 Patogénese

A EM trata-se de uma doença que envolve a ativação do sistema imunológico, no entanto, tem-se vindo a mostrar que envolve outros fatores contribuídos pelo SNC. Os linfócitos T naive que escaparam a tolerância periférica, ou seja, mecanismos de controlo de autorreação, são recrutados e ativados por autoantígenos, para serem mostrados às células apresentadoras de antígenos. Na presença de um ambiente favorável, seja genético, hormonal, infeccioso, casos de imunodeficiência ou multifatorial, dar-se-á um aumento da produção de linfócitos-T autorreativos que produzem anticorpos ou ativam células-T citotóxicas antígeno-específicas. Caso os mecanismos de tolerância específica não consigam controlar os linfócitos-T autorreativos por meio de células supressoras, tais como as T_{reg}, desenvolver-se-á uma doença autoimune. De forma mais concreta, aplicada à EM, as células dendríticas iniciam e direcionam respostas imunes inatas e adquiridas, promovendo o desenvolvimento de células produtoras de citocinas que atuam ao nível do SNC e, que ao atingirem o SNC, induzem a neuroinflamação (17). As células imunitárias, que residem no SNC, são ativadas após dano no tecido nervoso, notavelmente a micróglia ou células microgliais, que regulam positivamente as moléculas de classe I e classe II do MHC (*major histocompatibility complex*), as moléculas coestimuladoras

membranares e secretam citocinas e quimiocinas, que permitem a entrada e infiltração de células T (T-CD4 e T-CD8), células B, monócitos, macrófagos e células tipo-dendríticas no SNC. As células imunitárias infiltradas, especialmente macrófagos ativados e micróglia, secretam excitotoxinas (p.e. glutamato), espécies reativas de oxigênio, citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico e metaloproteinases matriz, que criam um ambiente neurotóxico e, conseqüentemente, promovem a destruição da bainha de mielina que circunda os axônios neuronais (18). O glutamato, um neurotransmissor excitatório, desempenha um papel crítico em várias funções do tecido cerebral, tais como a aprendizagem e memória. No entanto, a sua liberação excessiva induz a uma sobreestimulação dos rNMDA e, conseqüente, produção e acumulação de ROS. As ROS tratam-se de espécies altamente reativas que reagem com os lípidos membranares dos axônios e promovem disfunção mitocondrial com, conseqüente, falha energética e apoptose. Apesar de o SNC apresentar um elevado número de enzimas com efeito antioxidante, tal como a glutatona, estes mesmo mecanismo podem ficar saturados, impedindo assim neutralização das ROS. Assim, o glutamato apresenta um papel preponderante na neurodegeneração, sendo um dos principais responsáveis pela disfunção do tecido nervoso (19). Os linfócitos-T autorreativos têm a capacidade de atravessar a BHE e a sua migração para o tecido nervoso inicia uma cascata inflamatória, seguida por desmielinização e dano axonal. Estas células residem em lesões desmielinizantes perivenosas que geram placas desmielinizantes distintas situadas na substância branca. As lesões de EM, aparecem na matéria branca, dentro no nervo ótico, gânglios basais, tronco cerebral e medula espinhal (18).

A fisiopatologia da EM, esquematizada na Figura 1, envolve dois passos principais: a degeneração da bainha de mielina com formação de lesões no SNC e inflamação, que, em conjunto, destroem o tecido nervoso (18). O tecido nervoso lesado forma áreas denominadas de placas de esclerose múltipla, tratando-se de placas inflamatórias locais, que se encontram nos vários tipos de esclerose múltipla. No entanto, apesar de presentes nos vários tipos de esclerose múltipla, variam ao longo do tempo, quantitativamente e qualitativamente, mostrando uma grande heterogeneidade na estrutura e padrões imunopatológicos de desmielinização e patologia de oligodendrócitos entre as formas remitente recorrente e as formas progressivas da doença. Os estadios iniciais das formas remitentes recorrentes são marcados por uma importante desmielinização e um grau variável de perda axonal e gliose reativa

(microglia ativada). Em geral, os doentes apresentam placas inflamatórias focais com axônios desmielinizados, número reduzido de oligodendrócitos, proliferação de astrócitos com gliose subsequente, axônios segmentados e infiltrados periventriculares e parenquimatosos de linfócitos e macrófagos. As formas progressivas são caracterizadas por uma atrofia difusa das substâncias branca e cinzenta com inflamação de baixo grau e ativação microglial nas bordas das placas. Como consequência da neuroinflamação, ativação microglial e da lesão dos axônios e da mielina, ocorre desmielinização secundária. De um modo geral, os doentes com perfil progressivo apresentam-se homogêneos, com perda de oligodendrócitos, destruição preferencial de axônios de pequeno calibre, astrogliose e desmielinização (20). As células B ou linfócitos B também apresentam um papel preponderante na progressão da EM, visto que a depleção de células B trata-se de uma possível terapêutica de sucesso. Estas células, tais como plasmoblastos e células plasmáticas, são encontradas nas lesões e no LCR da maioria dos pacientes com EM, sendo o seu número correlacionável com a atividade das lesões (21).

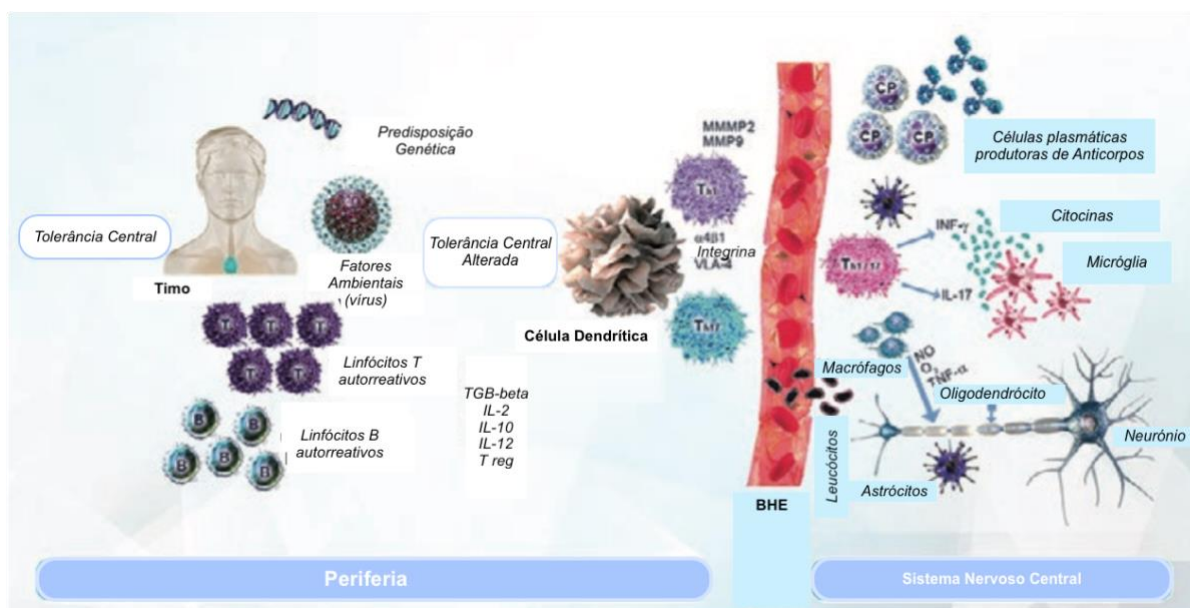


Figura 1 – Fisiopatologia da Esclerose Múltipla

[Adaptado de 17]

BHE: barreira hematoencefálica; **INF:** interferão; **IL:** interleucina; **MMP:** metalopeptidase; **NO:** óxido nítrico; **Th:** linfócito T-auxiliar; **T_{reg}:** linfócito T-regulador; **TGF:** fator de crescimento transformante; **TNF:** fator de necrose tumoral; **VLA:** *very late antigen*

3.4 Estilo de vida e a Esclerose Múltipla

Como descrito no ponto 3.2 Etiologia, os hábitos e estilo de vida, ou seja, os fatores ambientais, têm bastante influência no desenvolvimento e progressão de EM, com a predisposição genética apenas responsável por uma fração do aumento de suscetibilidade. Estudos recentes indicam que cerca de 200 *loci*, envolvidos nas respostas imunes inatas e adaptativas, estão relacionados com risco genético de suscetibilidade à EM e que os tipos de células mais prováveis de contribuir para o desenvolvimento de EM são ricas em elementos *cis*-reguladores, particularmente as células T e as células B. Para além do descrito anteriormente, estudos realizados com gémeos e com migrantes, demonstram que os fatores epigenéticos ou ambientais desempenham um papel mais preponderante na EM que os fatores genéticos (21).

A dieta e a obesidade, bem como a flora intestinal, são fatores no desenvolvimento de EM. Por exemplo, um índice de massa corporal elevado é diretamente proporcional ao risco de progressão e avanço de EM em crianças e adultos. A flora intestinal contribui para a diminuição da inflamação ao nível do SNC, através da produção de certos metabolitos. Como por exemplo, a *Lactobacillus reuteri* que produz compostos indólicos, a partir do aminoácido triptofano, que afetam diretamente a atividade dos astrócitos e restringem a neuroinflamação do SNC em ratos. Ainda relacionado com a dieta, vários estudos têm demonstrado que, uma elevada ingestão de sódio pode ser um fator importante por influenciar a autoimunidade em humanos e ratos. Por exemplo, em doentes com EMSR na Argentina, o aumento da ingestão de sódio foi associado a uma exacerbação aprimorada da doença e ao aparecimento de novas lesões. Tal fenómeno pode ser explicado por um desequilíbrio dos mecanismos imunitários, motivados por um ambiente rico em sódio, com o aumento da ação imunitária de certas células e a supressão de células reguladoras, tais como as células T-reguladoras. Um ambiente rico em sódio desregula ainda a atividade de macrófagos, aumentando a sua atividade e poder de infiltração tecidual acompanhados de um aumento da síntese de quimiocinas mielo-atrativas CCL2 e CXCL10, e afeta a permeabilidade da BHE através da diminuição da expressão de proteínas que compõem as zonas de oclusão ou *tight junctions*, que são responsáveis pela regulação da permeabilidade do endotélio da BHE (21).

O consumo elevado de alimentos ricos em gordura, principalmente saturada, e ácidos gordos ómega-6, encontra-se associado a alterações na linhagem de células T e na ativação de macrófagos e micróglia “latente”, exacerbando a neuroinflamação na EM. Tal como também promove o aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), responsáveis por um aumento da inflamação por estimulação dos mecanismos inatos e adaptativos. Em contraste, uma ingestão elevada de ácidos gordos polinsaturados ómega-3 (PUFAs), tais como o ácido linoleico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), está correlacionada com uma menor incidência de EM, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, por ativação do recetor do peroxissoma anti-inflamatório, e supressão da desmielinização ao nível do SNC. A adição de flavonoides à dieta apresenta também efeitos muito benéficos, não só pela ação antioxidante, mas também pela sua ação imunomoduladora e neuroprotetora, pois reduzem a ativação e migração de macrófagos, bem como a absorção de mielina por parte dos mesmos. Para além disso, podem promover a apoptose de células T e a diferenciação e proliferação de células T_{H1} (21).

Como se pode observar, pela análise da Figura 2, a grande maioria dos compostos pró-inflamatórios apresentam a capacidade de promover a proliferação de linfócitos T_{H17}, responsáveis por secretarem citocinas pró-inflamatórias (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22) e M-CSF, desequilibrar a função barreira da BHE, através da expressão de granzima B, e por causar dano direto aos neurónios cerebrais de doentes com EM. Estando, estes linfócitos, presentes no LCR de doentes com EMSR durante o primeiro evento desmielinizante. Para além disso, é comum aos compostos pró-inflamatórios o potencial de suprimir a ação de linfócitos T_{reg}, responsáveis pela supressão da atividade células autorreativas, suprimindo o efeito protetor e restaurador conferido pelos mesmos em quadros de EM (21).

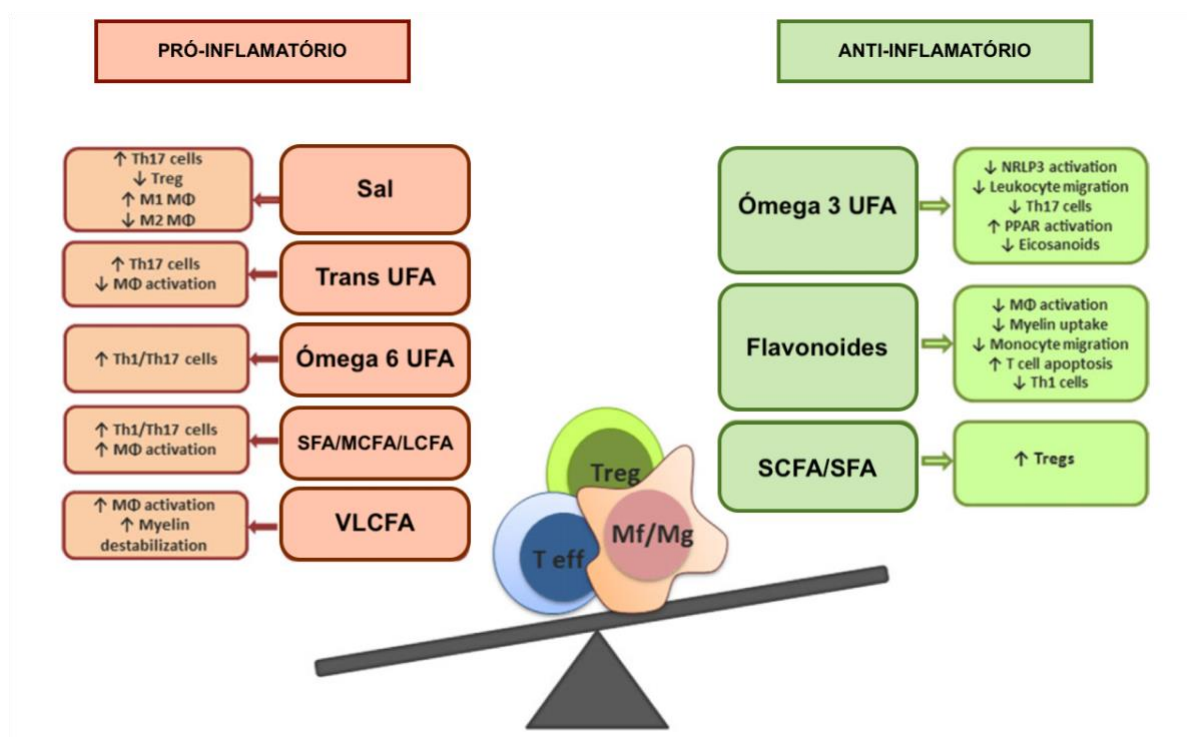


Figura 2 - O impacto da dieta na inflamação e na EM.

[Adaptado de 21]

M ϕ : macrófagos; **NLRP3**: proteína recetora *NOD-like 3*; **Th**: linfócitos T-auxiliares; **T_{regs}**: linfócitos T-reguladores; **PPAR**: recetores ativados por proliferadores do peroxissoma; **Mg**: micróglia; **Mf**: macrófagos; **T_{reg}**: linfócitos T-reguladores; **T_{eff}**: linfócitos T-efetores; **UFA**: ácidos gordos insaturados; **SFA**: ácidos gordos saturados; **SCFA**: ácidos gordos de cadeia curta; **MCFA**: ácidos gordos de cadeia média; **LCFA**: ácidos gordos de cadeia longa; **VLCFA**: ácidos gordos de cadeia muito longa;

Por outro lado, as alterações do ritmo circadiano estão associadas a alterações no estado de saúde dos indivíduos, nomeadamente no aumento da incidência de doenças autoimunes. A exposição a luz artificial em momentos não-naturais, privação de sono e o trabalho por turnos, fora do horário “tradicional” das 9h às 17h, levam a um desalinhamento do sono e do ritmo circadiano. É de ressaltar que alterações no ritmo circadiano promovem o desenvolvimento de condições graves da saúde, tais como: doenças cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, determinados tipos de cancro, distúrbios gastrointestinais e risco potencial para a reprodução. Estudos da última década revelam que o trabalho por turnos é um fator de risco no desenvolvimento de doenças autoimunes, tais como psoríase, artrite reumatoide, lúpus

eritematoso, distúrbios tiroideios e, também, a esclerose múltipla. Apesar do mecanismo fisiopatológico não ser totalmente compreendido, é aceite que ocorre alterações na expressão de genes, os genes *clock*, responsáveis pela regulação do ritmo circadiano e alterações na secreção de melatonina devido a privação e a distúrbios de sono (21).

A melatonina trata-se de uma hormona, secretada pela glândula pineal, responsável pela regulação dos ciclos de sono através da indução do mesmo, havendo uma maior expressão de melatonina à noite e uma diminuição da sua expressão durante o dia, como também apresenta um efeito imunomodulador. O efeito imunomodulador conferido à melatonina deve-se ao facto da sua presença potenciar a produção de células T_{R1} imunossupressores e a sua ausência potenciar a produção de células T_{H17} com efeito pró-inflamatório (21). Tendo sido também demonstrado, recentemente, um efeito antioxidante, por aumento dos níveis de fatores antioxidantes (SOD, CAT, GSH e GPx), e anti-inflamatório, por redução de citocinas pró-inflamatórias, da melatonina durante os estadios de desmielinização e remielinização em modelos de ratos com EM induzida por cuprizona. Complementarmente, a melatonina atenua os deficits de comportamento motor, incluindo a distância percorrida total e a velocidade, durante o estadio de desmielinização em ratos fêmea e macho (22).

Tal como esquematizado na Figura 3, a exposição à luz artificial induz a distúrbios do sono, pois a informação fótica da retina é enviada para o núcleo supraquiasmático (SCN), o principal sistema regulador do ritmo circadiano, e de lá para o hipotálamo. Quando o sinal é positivo, o SCN secreta ácido g-aminobutírico, responsável pela inibição dos neurónios que fazem sinapse no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN). Consequentemente, o sinal para a glândula pineal é interrompido e a melatonina não é secretada. Em oposição, na ausência de luz, o SCN secreta glutamato, neurotransmissor excitatório responsável pelo envio da informação até ao PVN. O PVN comunica com os segmentos torácicos superiores da coluna vertebral, que transmitem o sinal final à glândula pineal por meio de fibras pós-sinápticas simpáticas, que libertam NA. A NA ao atingir a glândula pineal, estimula os pinealócitos a converterem triptofano em melatonina, que é secretada diretamente para a corrente sanguínea (23).

Cerca de 60% dos doentes com EM referem ter distúrbios do sono, principalmente menos tempo de sono e má qualidade do mesmo. Em adição, vários

estudos demonstram que os níveis de melatonina no soro, plasma e urina são mais baixos em doentes com EM em comparação com a população controlo. Por isso, os doentes com EM encontram-se mais suscetíveis a inflamação, devido a uma deficiente secreção de melatonina e a uma exacerbação da produção de células T_H17 . Acredita-se ainda que a secreção de melatonina encontra-se inversamente relacionada com o número de recidivas ou surtos. Assim, no outono e no inverno ocorre uma maior secreção de melatonina e, por isso, ocorre um menor número de recidivas durante esta época. No entanto, acredita-se que sejam necessários mais estudos de forma a caracterizar-se de forma clara o mecanismo através do qual o ciclo circadiano e a privação de sono influenciam o mecanismo patológico da EM (21).

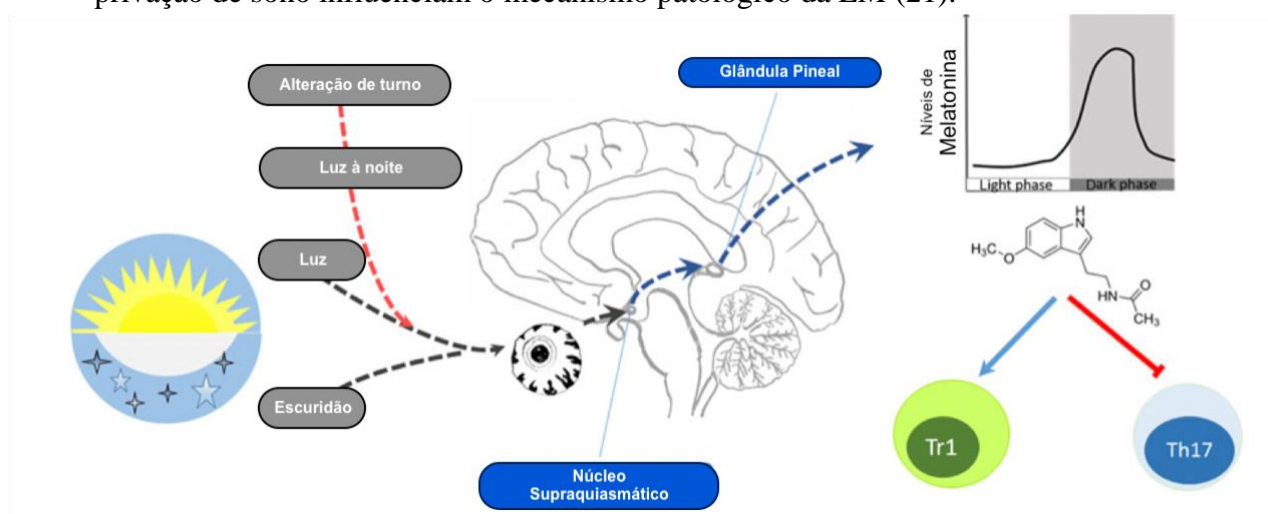


Figura 3 - Papel da produção de melatonina na regulação imunitária

[Adaptado de 21]

Tr1: linfócito T-regulador 1; **Th17:** linfócito T-auxiliar 17.

Algumas alterações no estilo de vida podem reduzir significativamente as comorbilidades associadas à EM e melhorar os resultados. Com base em dados observacionais e num pequeno estudo piloto, a atividade física encontra-se associada a uma melhoria dos sintomas, a efeitos anti-inflamatórios e a um aumento do volume cerebral (16). Uma dieta pobre em sal e gorduras saturadas e rica em flavonoides e ómega-3 PUFAs aliada a um ritmo circadiano regulado parece evitar a inflamação e, por consequência, reduzir a incidência e gravidade da doença de EM (21). Em alguns casos, a suplementação com vitamina D poderá ser recomendada, no entanto, não existem quaisquer dados que suportem os efeitos da suplementação da vitamina D na EM. As pessoas que sofrem de EM são encorajadas a manterem-se ativas em atividades

intelectuais, visto que estas mesmas atividades se encontram ligadas com uma melhoria da função cognitiva. A cessação tabágica é também importante, pois se encontra relacionada com um agravamento do prognóstico (16).

Apesar dos estudos existentes, são necessários mais ensaios clínicos imparciais, controlados, e estudos prospetivos aleatórios que incluam um elevado número de participantes, de forma a que seja possível fornecer recomendações assertivas relativamente ao estilo de vida a adotar. Com o avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares que desencadeiam e promovem a EM, pode ser possível, no futuro, o desenvolvimento de uma dieta assertiva que possa controlar o desenvolvimento e progressão do quadro clínico (21).

4 Imunoterapia

A imunoterapia insere-se no campo de imunologia que pretende identificar e encontrar tratamentos para determinados tipos de doenças através da indução, aprimoração ou supressão da resposta imunitária. O principal objetivo do tratamento de doenças autoimunes, onde se insere a EM, é controlar a autorreatividade imunitária através da supressão do sistema imunitário. A imunossupressão pode ser específica ou não, dependendo se é suprimida a atividade de determinadas células imunitárias ou se é suprimido o sistema imunitário de forma generalizada (24).

A maioria dos tratamentos para a EM são de longo prazo, atuando, principalmente, através de um efeito imunossupressor, no entanto, tais terapêuticas aumentam o risco de desenvolvimento de infecções e cancro. As opções de tratamento envolvem variados tipos de fármacos, tais como, interferões, acetato de glatirâmero, anticorpos monoclonais e moduladores do recetor esfingosina-1-fosfato. Tais opções terapêuticas são essenciais, pois têm permitido a redução, de forma drástica, o número de surtos e a progressão da doença (18).

O grande ponto de viragem no tratamento da EM deu-se com a descoberta de substâncias imunomoduladoras, nos anos 90. Até então, o tratamento da mesma estava cingido ao uso de corticosteroides, à ciclofosfamida e ao metotrexato. O primeiro fármaco DMT descoberto e aprovado, para EMSR, foi o interferão beta-1 (IFN- β 1), tendo sido o primeiro grande avanço na terapêutica da EM (18). A terapêutica com DMTs permite modificar o avanço da doença, através da supressão ou modulação da função imunitária, apresentando, principalmente, uma atividade anti-inflamatória, na fase recidivante (4). No entanto, a desmielinização, que conduz a incapacidade crónica, continua a ser um grande obstáculo (18). Adicionalmente, reduzem a frequência de surtos, reduzem a acumulação de lesões de RM e estabilizam, atrasam e, em certos casos, melhoram a incapacidade dos doentes. Os interferões e o acetato de glatirâmero foram as primeiras terapêuticas DMTs a serem aprovadas, apresentando boa tolerância e reduzindo, modestamente, a frequência dos surtos. Ensaio pré-clínicos em encefalite autoimune experimental (EAE), um modelo animal de EM, auxiliaram na compreensão das etapas cruciais de patologias autoimunes do SNC, especialmente, a expansão periférica precoce de células imunitárias autorreativas em tecidos linfóides secundários, com subsequente infiltração das células ativadas no SNC e génese de lesões

inflamatórias na matéria branca. Por esses estudos, foi demonstrado que as células T desempenham um papel crítico na patogênese da EAE, no entanto, ensaios clínicos com abordagens exclusivamente contra células T, mostraram-se ineficazes na EMSR. Contudo, estratégias terapêuticas que inibem o acesso de linfócitos no SNC, por meio de bloqueio da adesão (natalizumab) ou por sequestro de linfócitos em órgãos linfoides primários (moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato), foram considerados eficazes tanto na EAE como na EM. Com a descoberta de modelos de doença que reproduziam mais eficientemente o padrão de dano tecidual, da EM, foi possível relacionar a imunidade humoral com a patogênese e abrindo caminho para terapêuticas depletoras de células B anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab e ofatumumab). As terapêuticas depletoras de células B anti-CD20 foram bem-sucedidas no limitar o aparecimento de novos surtos e na progressão silenciosa, na EMSR, e na redução da progressão da incapacidade, na EMPP. Assim, na última década, foi possível observar-se uma mudança do panorama fisiopatológico da EM, desde à doença mediada por células T até à melhor compreensão do papel das células B. Grandes avanços substanciais têm sido desenvolvidos na terapêutica da EMSR, no entanto, as terapêuticas dos subtipos progressivos da doença continuam muito limitadas (4).

Existem duas estratégias terapêuticas principais, na abordagem terapêutica da EMSR, baseando-se nos riscos e na eficácia dos DMTs. Inicialmente, a estratégia terapêutica mais comum seria a estratégia de escalonamento, iniciando-se o tratamento com um fármaco menos potente e com menos efeitos adversos e passando-se para outros fármacos mais potentes dependendo da atividade da doença. A abordagem de escalonamento pode minimizar os riscos, reduzindo os efeitos adversos, no entanto, pode ser subterapêutica, ou seja, o fármaco inicial poderá não ser o correto, para a fase em questão, e não há controlo da atividade da doença. Outra estratégia, é iniciar-se o tratamento com um fármaco mais eficaz para a fase em que ocorre o diagnóstico, para um melhor controlo dos surtos e adiar a acumulação de incapacidade. Contudo, os doentes são expostos a um maior risco de incidência de efeitos adversos e alguns doentes podem não necessitar de uma terapêutica tão intensiva. Para além do mencionado anteriormente, dados observacionais sugerem que a iniciação do tratamento com um fármaco mais eficaz, na altura do diagnóstico, reduz o risco de conversão de EMSR para EMPS (16).

Quando um indivíduo inicia o tratamento com fármacos modificadores de doença, o tratamento será crônico, ou seja, para o resto da vida, a não ser que a terapêutica não seja suficiente ou que o doente desenvolva efeitos adversos graves que obriguem a uma modificação terapêutica. Vários estudos observacionais sugerem ainda benefícios na descontinuação terapêutica de DMTs, caso o doente esteja estável, clínica e radiologicamente, por um período superior ou igual a 4 anos. No entanto, são necessários mais dados que suportem esta informação (16).

4.1 Interferões

Os interferões (IFN) tipo 1 consistem num grupo de IFNs que auxiliam na regulação do sistema imunitário. O IFN- β é principalmente produzido por fibroblastos, mas outras células como as NK, as células T, as células B e macrófagos também secretam IFN- β (18). Os interferões tratam-se de citocinas com atividade anti-viral e anti-proliferativa ou anti-tumoral, tal como também são eficaz na redução da frequência dos surtos, em doentes com EM, por ação imunomoduladora (18,25). O IFN- β atua através da regulação da expressão de citocinas pró- e anti-inflamatórias no cérebro e reduz o número de células inflamatórias que atravessam a BHE. Como consequência, ocorre uma diminuição da inflamação ao nível dos neurónios, um aumento da produção de fatores de crescimento nervoso (NGF) e maior sobrevivência neuronal. Adicionalmente, o IFN- β mostra-se eficaz na redução da população de linfócitos Th17 e de citocinas IL-17, elementos conhecidos por estarem envolvidos no processo fisiopatológico da EM. Os IFNs não apresentam efeitos neuroprotetores diretos, no entanto, a sua ação direta sob o perfil de linfócitos Th1-CD4+ resulta numa redução da desmielinização de neurónios, que previne a formação de danos neuronais adicionais. A administração de IFN- β é por via subcutânea ou intramuscular, tendo como objetivo, em doentes com EMSR, a redução da frequência, duração e severidade dos surtos, contudo, apresenta pouca eficácia no impedimento da incapacidade a longo prazo (18). Ao longo da terapêutica, é importante a monitorização, a cada 6 meses, da função hepática, creatinina sérica e proceder à realização de hemogramas (16,25). Apesar dos seus efeitos favoráveis, ao nível da progressão, em doentes surto-remissão, os efeitos secundários são limitadores, variando entre dores corporais, reações dermatológicas, febre, mialgias, sintomas sugestivos de gripe e efeitos mais graves como ideais suicidas, alucinações, convulsões e problemas hepáticos. Devido aos efeitos secundários mais

graves, vários doentes têm que interromper o tratamento, visto o risco superar o benefício (18). A heterogeneidade da doença e o seu decurso progressivo natural da EMSR podem levar a períodos de doença ativa, mesmo durante o tratamento, sendo importante averiguar se se deverá a falta de resposta à terapêutica. Clinicamente, tal exigirá a análise da presença de anticorpos neutralizantes. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes aos IFNs sugere perda da eficácia clínica e trata-se de uma razão válida para a interrupção ou substituição da terapêutica. Com existência de várias alternativas, isso poderá não ser um problema, no entanto, em mulheres jovens que desejam engravidar, pode ser problemático. Especialmente, se as mesmas já tenham desenvolvido anticorpos neutralizantes, visto os IFNs serem reconhecidos como a linha terapêutica mais segura. Assim, na escolha da terapêutica, é importante ter-se em consideração a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (25).

Na Tabela 3 – Resumo de características: Interferões aprovados para tratamento de EMSR encontram-se representados os tipos de IFN- β presentes no mercado para o tratamento de EMSR, com os diferentes nomes comerciais, vias de administração e características dos mesmos.

Tabela 3 – Resumo de características: Interferões aprovados para tratamento de EMSR

[Adaptado de (25–30)]

Produto	Substância ativa	Via de administração	Características PK	Produção
Plegridy®	Peginterferão β -1a	SC ou IM	$T_{1/2} = 78 \pm 15h$ $T_{m\acute{a}x} = 1-1,5$ dias	Recombinante de CHO-K1 ligado covalentemente com metoxi-polietilenoglicol
Betaferon® /Extavia®	IFN β -1b	SC	$T_{1/2} = 5h$ $T_{m\acute{a}x} = 1-8h$	Recombinante de <i>E. coli</i>
Avonex®	IFN β -1a	IM	$T_{1/2} = 10h$ $T_{m\acute{a}x} = 5-15h$	Recombinante de CHO-K1
Rebif®	IFN β -1a	SC	$T_{1/2} = 50-60h$ $T_{m\acute{a}x} = 8h$	Recombinante de CHO-K1

IFN – interferão; **SC** – subcutânea; **IM** – intramuscular; **T_{1/2}** - tempo de semivida; **T_{máx}** – tempo a que se atinge a concentração máxima; **CHO** – células de ovário de hamster chinês.

Cada interferão apresenta características farmacocinéticas diferentes, assim, apresentam diferentes posologias. Em geral, todos apresentam um regime de titulações iniciais, isto é, um incremento gradual da dose, ao longo das administrações, até se atingir a dose total recomendada. Assim, na Tabela , estão descritos os regimes posológicos para cada tipo de interferão e sua formulação e os respectivos regimes de titulação.

Tabela 4 – Regimes posológicos e titulações: Interferões

[Adaptado de (25–30)]

Produto	Posologia	Titulação	
		Dia(s)	Dose
Plegridy®	125µg/2 semanas	0	63 µg
		14	94 µg
		28 e seguintes	125 µg (dose total)
Betaferon®/Extavia®	250µg/dias alternados	Dia(s)	Dose
		1, 3, 5	62,5 µg
		7, 9, 11	12 µg
		13, 15, 17	187,5 µg
		≥ 19	250 µg (dose total)
Avonex®	30µg/semana	Dia(s)	Dose
		0	7,5 µg
		7	15 µg
		14	22,5 µg
		≥ 28	30 µg (dose total)

Rebif®	44µg 3x/semana ¹	Semana(s)	Dose
		1-2	8,8 µg 3x/semana
		3-4	22 µg 3x/semana
		5+	44 µg 3x/semana

¹ – Doentes que não tolerem a dose mais elevada, de 44 µg três vezes por semana, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa, de 22 µg três vezes por semana, de acordo com o critério do médico especialista. Para este regime, também se aplica um regime de titulação. Sendo que nas primeiras 2 semanas são administrados 20% da dose final, nas semanas 3-4 são administrados 50% da dose final e a partir da 5ª semana, inclusive, são administrados 100% da dose final (22 µg 3x/semana).

Para todos os diferentes tipos de interferões, é recomendada a administração de um analgésico antipirético, antes da administração e 24h após cada administração, para reduzir os sintomas gripais associados à administração dos mesmos (26,27,29,30).

Apesar da natureza da doença, a não adesão à terapêutica é um problema comum aos interferões, não permitindo atingir-se o efeito terapêutico e um aumento do risco de aparecimento de recidivas. Mais recentemente, o interferão β-1a foi modificado por peguilação (Plegridy®), uma adição de uma cadeia de polietilenoglicol ao grupo alfa-amino do resíduo de aminoácido N-terminal, resultando num aumento do tempo de semivida e, conseqüentemente, um intervalo posológico mais alargado. O mecanismo de ação mantém-se, sendo mediado pela porção proteica da molécula, no entanto, apresenta uma estabilidade química superior às outras formulações. Implicando assim, menos administrações (quando comparado aos outros interferões), menos desconforto e maior adesão à terapêutica (25,26). A adição da cadeia de polietileno protege a proteína dos mecanismos de degradação e proteólise e permite um aumento da biodisponibilidade da mesma. Adicionalmente, a diminuição da degradação da molécula de interferão mostrou diminuir a probabilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (25).

4.2 Acetato de glatirâmero

O acetato de glatirâmico (GA), também conhecido como copolímero-1, foi desenvolvido como um análogo sintético da MBP, um presumível autoantigénio

relacionado com o mecanismo fisiopatológico da EM (31). Demonstrou-se eficaz na supressão de EAE, tendo sido introduzido em ensaios clínicos de forma a prevenir a progressão da doença, visto ligar-se à MHC classe II e inibir a ativação de células T-encefalitogénicas. Adicionalmente, desvia as células Th1 para células Th2 que apresentam uma resposta supressora de inflamação e ativam linfócitos T_{reg} da periferia (18). O GA trata-se de uma mistura padronizada de polipéptidos, aleatoriamente polimerizados, de quatro L-aminoácidos presentes na MBP: o L-glutamato, a L-lisina, a L-alanina e a L-tirosina, num rácio molar de 0,14:0,34:0,43:0,09, respetivamente. A massa molecular média do GA é de 5-9 kDa (31). A posologia recomendada é de 20 mg, administrada por injeção subcutânea uma vez por dia, não havendo, até ao momento, uma duração para o tratamento. A duração do tratamento, a longo prazo, deve ser tomada por um médico especialista (32).

Apesar de estabelecido como uma primeira linha terapêutica da EMSR, é maioritariamente utilizado como terapêutica de 2^a linha, por falta de eficácia, aparecimento de efeitos secundários intoleráveis ou desenvolvimento de anticorpos neutralizantes a outros agentes de 1^a linha (p.e. interferões). Tendo sido relatados casos de melhoria sintomatológica e redução da ocorrência de surtos em doentes cuja terapêutica foi modificada de IFNs para GA (31).

Uma das grandes mais valias deste fármaco é a possibilidade da sua combinação com outros DMTs, em doentes com EMSR; no entanto, a possibilidade de interações medicamentosas afeta significativamente a sua eficácia e segurança. A combinação clínica mais comum é a associação de GA ao IFNs. Dados obtidos ao longo de três anos, não demonstraram eficácia superior da administração de IFNs + GA em comparação com GA em monoterapia. Contudo, foi demonstrada uma eficácia superior da administração de IFNs + GA quando comparado com IFNs em monoterapia. Adicionalmente, não foram registados alertas relativos à segurança das combinações.

Durante algum tempo, o GA encontrava-se contraindicado, na União Europeia, na gravidez. No entanto, estudos realizados pela EUROCAT e a *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* concluíram que a exposição ao GA, ao longo da gravidez, não apresenta riscos significativamente superiores, de aparecimento de anomalias congénitas, em comparação com os rácios da população em geral. Tendo sido considerado como seguro durante a gravidez e ausente de efeitos teratogénicos. A contra-indicação para a gravidez acabou por ser removida, na UE, a dezembro de 2016

(31). Apesar de considerado como seguro, como medida de precaução, é de evitar a utilização de GA durante a gravidez, salvo se os benefícios superarem os riscos para o feto (32).

Mostrou-se eficaz na redução, de até 30%, do aparecimento de novas lesões e da sintomatologia, no entanto, fracassa, em termos de eficácia a longo prazo, no atraso da progressão de incapacidade. Os efeitos secundários variam entre efeitos ligeiros, tais como febre e calafrios, até efeitos secundários mais graves (problemas cardiovasculares, digestivos, musculares e respiratórios) (18).

Estudos farmacocinéticos não foram realizados em doentes, no entanto, dados *in vitro* demonstram que a substância é absorvida rapidamente e degradada em fragmentos no tecido subcutâneo (32).

4.3 Fumarato de dimetilo

O fumarato de dimetilo (DMF), também conhecido como BG-12, é um éster metílico do ácido fumárico, com ação imunomoduladora, anti-inflamatória e antioxidante, aprovado pela FDA, em 2013. Foi o primeiro fármaco de primeira linha administrado por via oral a ser aprovado para o tratamento de EMSR (18,33). Em estudos clínicos de fase III, demonstrou eficácia na redução da frequência de surtos e no atraso da progressão de incapacidade, em doentes com EMSR. O mecanismo de ação do DMF não é totalmente compreendido, mas reduz a migração de células inflamatórias através da BHE e ativa o fator 2-eritroide nuclear (Nrf2). O fator Nrf2 é responsável pela regulação de proteínas que protegem as células do stress oxidativo, por aumento dos níveis de glutathione, e da inflamação, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (18,34).

É administrado oralmente, em cápsula, na dose inicial de 120 mg, duas vezes por dia. Após uma semana, a dose deverá ser aumentada para 240 mg (dose manutenção recomendada), duas vezes por dia (34). Os efeitos adversos mais comuns são o rubor e distúrbios gastrointestinais (náuseas, diarreia e dor abdominal). No entanto, após o 1º mês, a incidência dos efeitos adversos diminui notavelmente (35). A redução temporária da dose para 120 mg, duas vezes por dia, pode aliviar a ocorrência destes efeitos secundários, no entanto, recomenda-se que, após 1 mês, a dose de manutenção (240 mg) seja retomada. O DMF deve ser tomado com alimentos, devido a maior tolerabilidade no que concerne ao rubor e efeitos gastrointestinais indesejados (34). A

administração prévia de AAS pode aliviar o rubor, no entanto, o seu uso prolongado não é recomendado (35). Os dados sobre a sua utilização durante a gravidez são inexistentes ou limitados, por isso, não é recomendada a sua utilização durante a gravidez, excetuando-se quando o benefício supera o, eventual, risco para o feto (34).

Tabela 5 – Resumo de Características: Fumarato de dimetilo

[Adaptado de (34)]

Produto	Substância ativa	Via de administração e Dose recomendada	Características PK
Tecfidera®	Fumarato de dimetilo	Oral 240 mg 2x/dia	$T_{1/2} \approx 1h$ $T_{máx} = 2-2,5h$

$T_{1/2}$ - tempo de semivida; $T_{máx}$ – tempo a que se atinge a concentração máxima

4.4 Teriflunomida

A teriflunomida é um metabolito ativo da leflunomida (DMT imunossupressor utilizado para artrite reumatoide), aprovado em 2012 pela FDA em 2013 pela EMA, para o tratamento de doentes com EMSR (18). O mecanismo de ação não é totalmente compreendido, no entanto, inibe a atividade da enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase, bloqueando a síntese de novo da pirimidina, e inibe a proliferação de linfócitos B e T (18,35,36). A inibição da proliferação de linfócitos T e B permite reduzir a sua disponibilidade, dos mesmo, para atravessar a BHE e contribuir para um aumento do dano no SNC (37). Adicionalmente, exerce propriedades anti-inflamatórias, por inibição das células T produtoras de IFN-gama. Devido às suas propriedades, a teriflunomida permite uma redução da frequência dos surtos, das lesões e atraso a progressão da incapacidade (18).

A teriflunomida é administrada por via oral, em comprimido revestido por película, na dose de 14 mg, uma vez por dia. Pode ser administrada com ou sem alimentos (36). Os efeitos secundários mais comuns são a efeitos hepáticos (elevação de ALT), redução da contagem de glóbulos brancos, aumento da pressão arterial, reações alérgicas, dormência nos membros, alopecia, náuseas e diarreia (18,35). Dados relativos à sua utilização durante a gravidez são limitados, no entanto, a teriflunomida

pode causar toxicidade reprodutiva e defeitos congénitos graves e, por isso, é contraindicada a sua utilização por mulheres grávidas (36).

O tempo de semivida da teriflunomida é relativamente longo, cerca de 19 dias, e a sua eliminação é lenta, demorando, em média, 8 meses para que se atinjam concentrações plasmáticas inferiores a 0,02 mg/L. Assim, em casos de interrupção da terapêutica, por efeitos adversos graves (lesão hepática grave ou risco de infeção), deve ser considerada a administração de colestiramina ou carvão, para acelerar a eliminação da teriflunomida do organismo (36).

Tabela 6 – Resumo de Características: Teriflunomida

[Adaptado de (36)]

Produto	Substância ativa	Via de administração e Dose recomendada	Características PK
Aubagio®	Teriflunomida	Oral 14 mg 1x/dia	$T_{1/2} \approx 19$ dias $T_{m\acute{a}x} = 1-4h$

$T_{1/2}$ - tempo de semivida; $T_{m\acute{a}x}$ – tempo a que se atinge a concentração máxima

4.5 Moduladores do recetor S1P

4.5.1 Fingolimod

O fingolimod é um modulador do recetor da esfingosina 1-fosfato (S1P) dos linfócitos, atuando como um antagonista, causando a internalização do recetor e redução da infiltração de linfócitos autorreativos no SNC, por impedimento da migração de linfócitos do sistema linfático para a circulação periférica (18,35,38). Com base em ensaios clínicos humanos de fase III em doentes com EMSR, o fingomolid demonstrou-se mais eficaz quando comparado com o IFN β -1a e placebo, reduzindo a frequência de exacerbações, progressão da incapacidade, a perda de volume cerebral e apresentou menos efeitos adversos (18).

Aprovado pela FDA em 2010 e foi a primeira terapêutica oral disponível para doentes com EMSR (18). A sua administração é por via oral, em cápsula, na dose recomendada de 0,5 mg, uma vez por dia (38). Os efeitos adversos do fingomolid devem-se ao facto de este atuar ao nível do recetor S1P, que se encontra presente em

vários tecidos. Assim, é importante monitorizar a administração da primeira toma, por alterações do ciclo cardíaco e pressão sanguínea (35,38).

O fingomolid pode ser utilizado por população pediátrica, variando a dose administrado consoante o peso corporal:

- Peso corporal \leq 40 kg: 0,25 mg, uma vez por dia.
- Peso corporal \geq 40 kg: 0,5 mg, uma vez por dia.

Os doentes pediátricos que iniciam o tratamento com cápsulas de 0,25 mg e que atinjam um peso corporal \geq 40 kg, durante o tratamento, a dose deve ser aumentada para os 0,5 mg e deve-se proceder, de novo, a uma monitorização de primeira toma (38).

Dados pós-comercialização, revelam que o fingomolid apresenta toxicidade reprodutiva e aumenta, para o dobro, o risco de malformações congénitas. Além disso, o recetor S1P, antagonizado pelo fingomolid, está envolvido na formação vascular durante a embriogénese. Assim, a utilização de fingomolid durante a gravidez é contraindicada (38).

4.5.2 Siponimod, Ozanimod e Ponesimod

O siponimod, ozanimod e ponesimod são moduladores seletivo do recetor S1P, mais concretamente dos recetores S1P-1 e S1P-5, atuando como antagonistas. Os seus mecanismos de ação são idênticos ao do fingomolid (39,40). No entanto, por se tratarem de moduladores seletivos, estão associado a menos efeitos adversos, quando comparados com o fingolimod (41,42).

O siponimod é usado no tratamento da esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP). Antes de se iniciar o tratamento, os doentes devem ser genotipados para o CYP2C9, de forma a determinar-se o seu fenótipo de metabolização (39). A genotipagem deve-se ao facto de um fenómeno de acumulação do fármaco em doentes com os genótipos CYP2C9*2/*3 e CYP2C9*3/*3, indicando a necessidade de uma dose mais baixa para os doentes com estes genótipos (41). A dose recomendada para doentes CYP2C9*2*3 ou *1*3, é de 1 mg, uma vez por dia. Contudo, o siponimod não deve ser utilizado em doentes com genótipo CYP2C9*3*3. Para todos os outros genótipos CYP2C9, a dose recomendada é de 2 mg, uma vez por dia (39).

O tratamento com siponimod deve ser iniciado com um regime de titulação com a duração de 5 dias:

- Dias 1-2: 0,25 mg/dia.
- Dia 3: 0,5 mg/dia.
- Dia 4: 0,75 mg/dia.
- Dia 5: 1,25 mg/dia.
- Dia 6 e seguintes: 2 mg/dia.

O ozanimod está aprovado para o tratamento da EMSR. A sua administração é por via oral, em cápsula, na dose recomendado de 0,92 mg, uma vez por dia (40). Contrariamente ao siponimod, não é necessária genotipagem prévia do CYP2C9. A sua metabolização sobre ação do CYP2C8, que apresenta menos interações e menos riscos (43). É recomendado o seguinte um incremento gradual da dose no início do tratamento:

- Dias 1-4: 0,23 mg/dia.
- Dias 5-7: 0,46 mg/dia.
- Dias 8 e seguintes: 0,92 mg/dia.

O ponesimod é a mais recente terapêutica de moduladores S1P aprovada pela EMA, comercializado sob o nome comercial de Ponvory® e obtendo aprovação para comercialização a 21 de maio de 2021 (44). O Ponvory® encontra-se indicado no tratamento de doentes adultos com EMSR ativa, definida clínica e imagiológicamente. Tal como os anteriores, é recomendado um regime de titulação durante 14 dias, sendo o seguinte:

- Dia 1 e 2: 2 mg/dia
- Dia 3 e 4: 3 mg/dia
- Dia 5 e 6: 4 mg/dia
- Dia 7: 5 mg/dia
- Dia 8: 6 mg/dia
- Dia 9: 7 mg/dia
- Dia 10: 8 mg/dia
- Dia 11: 9 mg/dia
- Dias 12, 13 e 14: 10 mg/dia

Após a conclusão do regime gradual de incremento de dose, a dose de manutenção recomendada é de 20 mg/dia (45).

Os dados sobre a utilização de siponimod e ozanimod durante a gravidez, em humanos, são limitados ou não existem. Contudo, estudos realizados em animais revelam toxicidade embrionária e fetal, assim, a utilização durante a gravidez é contraindicada (40). Embora não existirem dados sobre a utilização de ponesimod na gravidez, a sua utilização é contraindicada por mulheres gravidez, visto que, com base na experiência clínica, os moduladores S1P se encontram relacionados com um aumento do risco de malformações congénitas major (45).

Tabela 7 – Resumo de Características: Moduladores do Recetor S1P

[Adaptado de (38–40,45)]

Produto	Substância ativa	Via de administração e Dose recomendada	Características PK
Gilenya®	Fingomolid	Oral 0,5 mg 1x/dia	$T_{1/2}$ = 6-9 dias $T_{máx}$ = 12-16h
Mayzent®	Siponimod	Oral 2 mg 1x/dia	$T_{1/2}$ = 30h $T_{máx}$ = 4h
Zeposia®	Ozanimod	Oral 0,92 mg 1x/dia	$T_{1/2}$ = 6-8h $T_{máx}$ = 21h
Ponvory®	Ponesimod	Oral 20 mg/dia	$T_{1/2}$ = 33h $T_{máx}$ = 2-4h

$T_{1/2}$ - tempo de semivida; $T_{máx}$ – tempo a que se atinge a concentração máxima

4.6 Cladribina

A cladribina é um análogo nucleósido de purinas sintético, mais especificamente, da desoxiadenosina, atuando como um pró-fármaco. A substituição de cloro no anel da purina, confere à cladribina resistência à enzima adenosina desaminase, no entanto, sofre fosforilação intracelular pela enzima desoxicidina cinase (DCK). Após a fosforilação, a forma ativa, cladribina trifosfato, acumula-se no meio intracelular, resultando numa disrupção do metabolismo celular, dano de ADN e, consequente, apoptose. Os linfócitos da periferia e possivelmente no interior do SNC

são as células mais afetadas pela cladribina, devido à sua razão DCK para 5'-NTase elevada que favorece a acumulação de cladribina trifosfato (46,47).

Atualmente, a cladribina é comercializada na UE sob o nome comercial de Mavenclad[®], tendo obtido aprovação de comercialização a 22 de agosto de 2017 (48). A administração é por via oral e em termos posológicos, a dose recomendada depende do peso corporal e o tratamento consiste em dois ciclos ao longo de 2 anos. A dose recomendada é de 3,5 mg/kg de peso corporal, durante 2 anos, na qual a cada ano são administrados 1,75 mg/kg de peso corporal. No primeiro ano, o doente fará um ciclo de tratamento, 2 semanas de tratamento espaçadas de 1 mês. Cada semana de tratamento corresponde a 4-5 dias nos quais o doente recebe uma dose diária de cladribina, em função do peso corporal. No segundo ano, o doente repete o ciclo de tratamento. Após o fim dos dois ciclos de tratamento, não são necessários mais tratamentos nos dois anos seguintes (ano 3 e 4). Uma repetição terapêutica, após o 4º ano, não foi estudada (47,48).

Os efeitos secundários mais comuns, que podem afetar 1 em 10 pessoas, são linfopenia, infeções por VZV, exantema, alopecia e neutropenia. Devido aos seus efeitos depletos da população linfocítica, a cladribina não deve ser administrada a doentes com infeção ativa, doentes imunocomprometidos ou doentes oncológicos. Adicionalmente, deve ser evitado em doentes com função hepática reduzida e grávidas (48).

4.7 Mitoxantrona

A mitoxantrona é um inibidor da topoisomerase tipo II, perturbando a síntese de ADN e o processo de reparação de ADN de células cancerígenas, no entanto, as células normais também são afetadas. É principalmente utilizado no tratamento de certos tipos de cancro, particularmente, o linfoma não-Hodgkin, leucemia mieloide aguda, cancro de mama e cancro da próstata (18). Adicionalmente, é um potente imunossupressor, suprimindo a atividade de linfócitos T, B e macrófagos e diminui a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α e IL-2) (18).

A mitoxantrona é indicada no tratamento de doentes com EM recorrente e altamente ativa associada a progressão rápida da incapacidade, quando existem opções terapêuticas alternativas (49). O tratamento com mitoxantrona deve ser iniciado após uma avaliação da relação benefício-risco, especialmente tendo em conta os riscos

hematológicos e cardíacos. Não devendo ser iniciado por doentes que já foram tratados com mitoxantrona anteriormente. A dose recomendada é de 12 mg/m² de superfície corporal, administrada em perfusão endovenosa de curta duração (5-15 minutos), podendo ser repetida a cada 1 a 3 meses (49). No entanto, efeitos adversos graves estão associados à terapêutica com mitoxantrona, variando entre náuseas, vômitos, alopecia e cardiotoxicidade, leucemia, infertilidade, leucopenia e trombocitopenia. Como resultado, a sua utilização tem diminuído ao longo do tempo. Devido ao risco de leucemia e de cardiotoxicidade, existe um limite de dose cumulativo ao longo da vida, não devendo exceder os 72 mg/m². Pela sua genotoxicidade e potencial teratogénico, a utilização da mitoxantrona é contraindicada em mulheres que estejam a amamentar e em mulheres grávidas (18,49).

Tabela 8 – Resumo de Características: Mitoxantrona

[Adaptado de (49)]

Produto	Substância ativa	Via de administração e Dose recomendada	Características PK
Novantrone®	Mitoxantrona	Perfusão IV (5-15 min.) 12 mg/m ²	T _{1/2} = 10-40h (foram reportados valores de 7-12 dias)

T_{1/2} - tempo de semivida

4.8 Anticorpos Monoclonais

As terapêuticas com anticorpos monoclonais são as terapêuticas com maior eficácia, quando comparadas com os outros DMTs, reduzindo a frequência dos surtos em 68%, em comparação com placebo, e em 46 a 59%, em comparação com os interferões β-1a (16). A utilização destes fármacos modificou a abordagem terapêutica da EM, devido à sua especificidade para certas moléculas-alvo envolvidas na patogénese da EM. A sua aprovação é maioritariamente para o tratamento da EMSR, no entanto, a aprovação do fármaco ofatumumab, que demonstrou efeitos benéficos do decurso da EMPP, permite preencher um vazio terapêutico no tratamento da EMPP. Apesar de dificilmente promoverem uma cura, os anticorpos monoclonais são uma valiosa ferramenta terapêutica para melhorar a vida dos doentes com EM (50).

4.8.1 Natalizumab

O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua como antagonista da $\alpha 4$ integrina, uma molécula de adesão celular, impedindo a migração de leucócitos para o SNC (18,51). É comercializado sob o nome comercial de Tysabri[®], tendo recebido aprovação de comercialização na UE a 27 de junho de 2006 (52). As integrinas são recetores transmembranares que permitem adesão da célula à matriz extracelular, regulando o ciclo, o crescimento, a diferenciação e a migração celulares. Estes recetores encontram-se presentes em vários tipos de células imunitárias (linfócitos B e T, células NK, monócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos) (18). Em estados inflamatórios, tais como a EM, as células endoteliais são ativadas por citocinas, ocorrendo a expressão de inúmeras moléculas de adesão celular (CAMs) ao longo do endotélio vascular. As CAMs, especialmente as P-selectinas, as E-selectinas e a molécula 1 de adesão celular vascular (VCAM-1), vão permitir a adesão dos linfócitos ao endotélio, preparando a sua migração pela BHE. A VCAM-1 atua como um ligando dos recetores $\alpha 4$ integrina, expressos pela células imunitárias, permitindo a sua migração pela BHE e a alterando o fenótipo de linfócitos, causando ativação e proliferação (51). A ação de antagonista de natalizumab bloqueia a interação entre as CAMs e os recetores $\alpha 4$ integrina e, conseqüentemente, bloqueia a migração transendotelial para o SNC. O bloqueio da migração resultará numa diminuição da inflamação, ao nível do SNC e a efeitos neuroprotetores (18).

O natalizumab é indicado em doentes como EMSR muito ativa após tratamento prévio ou em rápida evolução. É administrado sob a forma de perfusão IV na dose de 300 mg, uma vez por mês. A terapêutica deve ser reavaliada passado 6 meses, no caso de o doente não apresentar resposta positiva ao tratamento. Antes do início do tratamento, os doentes devem ser alertados para os riscos da terapêutica com natalizumab, com especial foco no risco aumento de desenvolvimento de LMP. Os doentes devem ser testados para a presença de anticorpos antivírus John Cunningham, visto que doentes anticorpos anti-JCV positivos apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de LMP e NCG. Assim, o natalizumab encontra-se contraindicado em doentes com LMP ou em doentes imunocomprometidos. Ao fim de 2 anos, a continuação da terapêutica deve ser reavaliada e a relação benefício-risco analisada. Caso seja decidido continuar, os doentes devem ser novamente informados sobre o risco da terapêutica (53).

Os efeitos secundários mais comuns, podendo afetar 1 em 10 pessoas, são infeções do trato urinário, infeções da nasofaringe, cefaleias, tonturas, náuseas, dores articulares e fadiga. Alguns doentes podem desenvolver anticorpos persistentes contra o natalizumab, comprometendo a eficácia do fármaco (52).

4.8.2 Alemtuzumab

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52, exercendo efeitos imunomoduladores através da depleção e repopulação de linfócitos. A CD52 é uma molécula da superfície celular, expressa em níveis elevados na superfície de linfócitos T e B e, com menor expressão, em células NK, monócitos, células dendríticas, macrófagos e eosinófilos. A função da CD52 não é bem conhecida, no entanto, acredita-se que se encontre envolvida na co-estimulação e migração de células T. A ligação do alemtuzumab à CD52 causa uma depleção da população de células CD52-positivas, especialmente linfócitos, por citólise dependente de anticorpos mediada por células, citólise dependente de complemento ou indução da apoptose. A ação a longo termo do alemtuzumab apresenta efeitos balanceadores do sistema imunitário com alteração qualitativa da população de linfócitos, por repopulação de linfócitos com novas características. Assim, a redução da população de linfócitos T e B circulantes e, subsequente, repopulação permitem a redução dos surtos e redução da progressão da doença (54).

O fármaco encontra-se comercializado sob o nome de Lemtrada[®], obtendo aprovação para comercialização na UE a 12 de setembro de 2013 (55). É indicado no tratamento da EMSR muito ativa após tratamento prévio ou em rápida evolução. A dose recomendada é de 12 mg/dia, administrados por perfusão IV, de 4 horas, ao longo de 2 ciclos de tratamento inicial e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais (55,56). O primeiro ciclo de tratamento é de 12 mg/dia durante 5 dias, seguidos, após 1 ano, de um segundo ciclo de tratamento de 12 mg/dia durante 3 dias. Se necessário, podem ser realizados, no máximo, mais 2 ciclos de tratamento de 12 mg/dia durante 3 dias, espaçados de 1 ano entre eles (56).

Os efeitos secundários mais comuns, podendo afetar 1 a cada 5 pessoas, são exantema, cefaleias, febre e infeções do trato respiratório. No entanto, os efeitos adversos mais importantes são o possível desenvolvimento de condições autoimunes (tiroide, trombocitopenia imunitária e dano renal), leucopenia, reações à administração

e infecções (55). Não se sabe se o alemtuzumab possa apresentar fetotoxicidade, assim, deverá ser utilizado por mulheres grávidas apenas se o benefício justificar o possível risco para o feto (56).

4.8.3 Ocrelizumab

O ocrelizumab trata-se de um anticorpo monoclonal desenvolvido de forma a reconhecer e a ligar-se à molécula CD20, uma proteína transmembranar expressa predominantemente em linfócitos B e com funções ainda desconhecidas. O fármaco promove a depleção da população de linfócitos B CD20-positivos, por mecanismos de citólise celular dependentes de complemento ou dependentes de anticorpos (57). Atingindo os linfócitos B, o ocrelizumab permite uma redução da sua atividade e, assim, alivia os sintomas associados à EM e reduz a sua velocidade de progressão. Adicionalmente, o ocrelizumab mostrou-se mais eficaz que os IFNs β -1a na redução da taxa do número de surtos, em doentes EMSR, e providencia tratamento para a EMPP, uma condição para a qual os tratamentos são limitados (58).

Atualmente, o ocrelizumab é vendido sob o nome comercial de Ocrevus[®], com aprovação de comercialização na UE desde 8 de janeiro de 2018 (58). É indicado para o tratamento de doentes com EMSR ativa, clínica e imagiologicamente definida, e EMPP inicial (59). A dose inicial recomendada é de 600 mg, administrada em duas perfusões distintas. Uma primeira perfusão de 300 mg, seguida de uma segunda perfusão de 300 mg, após 2 semanas da primeira perfusão. As doses subsequentes são de 600 mg, administrados numa única perfusão de 6 em 6 meses. A primeira dose subsequente deve ser administrada 6 meses após a primeira perfusão da dose inicial (59). Antes de cada administração, é necessária uma pré-medicação de um corticosteroide (100 mg MPIV ou equivalente) associado a um anti-histamínico, para reduzir a frequência e a intensidade de possíveis reações graves associadas à perfusão (58,59). A adição de um antipirético (p.e., paracetamol), à pré-medicação, também pode ser considerada.

Os efeitos secundários mais comuns, afetando 1 em 10 pessoas, são reações associadas à perfusão, tais como: prurido, exantema e dificuldades respiratórias, e infecções. O ocrelizumab encontra-se contra-indicado em doentes com infeção ativa, doentes imunocomprometidos ou doentes oncológicos (58).

Adicionalmente, encontra-se disponível também o rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20. O rituximab apresenta um mecanismo de ação idêntico ao do ocrelizumab, promovendo a depleção de linfócitos B. No entanto, na UE, o rituximab não apresenta indicação terapêutica para o tratamento de EM, cingindo-se ao tratamento de LNH, LLC, AR, GPA e PV(60,61).

4.8.4 Ofatumumab

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, desenvolvido para reconhecer a proteína CD20 e ligar-se à mesma. Com um mecanismo de ação idêntico ao ocrelizumab, o ofatumumab estabelece a ligação a linfócitos B CD20-positivos e causa a lise destas células, pelos mesmos mecanismos de lise celular supramencionados. Uma das grandes vantagens do ofatumumab está relacionada com a sua administração e formulação, que é subcutânea, podendo ser autoadministrado pelo doente através de uma seringa ou caneta pré-cheia. A EM sendo uma doença crónica necessitará de administrações farmacológicas frequentes, assim, a autoadministração permite uma melhor adesão à terapêutica em comparação com outros fármacos que necessitam de administrações em unidades de saúde (62). O ofatumumab demonstrou ser mais eficaz que a teriflunomida, na redução do número de surtos, e no atraso do agravamento dos sintomas (63).

Atualmente, o ofatumumab é comercializado sob o nome comercial de Kesimpta®, com aprovação de comercialização na UE desde 26 de março de 2021 (63). O ofatumumab tem aprovação no tratamento de doentes com EMSR ativa, clínica e imagiologicamente definida. A dose recomendada é de 20 mg, administrada por via subcutânea, com uma administração inicial nas semanas 0, 1 e 2, seguida de uma administração mensal subsequente, a partir da semana 4. Os locais habituais para a injeção são o abdómen, a coxa e a zona exterior do braço, no entanto, a primeira injeção deve ser realizada com o apoio de um profissional de saúde (64).

Os efeitos secundários mais comuns, podendo afetar 1 em 10 pessoas, são infeções do trato respiratório superior (nariz e faringe), infeções do trato urinário, reações no local de administração (rubor, dor, prurido e edema) e reações relacionadas com a administração (febre, cefaleias, mialgias, calafrios e fadiga). A utilização de ofatumumab é contraindicada em doentes com infeções severas ativas, doentes severamente imunocomprometidos ou doentes oncológicos (63).

4.8.5 Daclizumab

O daclizumab trata-se de um fármaco monoclonal humanizado anti-CD25, o recetor IL-2 expresso na superfície de células T. A ligação do daclizumab ao recetor CD25, impede a acoplação da IL-2 à superfície dos linfócitos T e, conseqüentemente, bloqueia a sua ativação (18).

O fármaco foi autorizado no tratamento em doentes com EMSR em 2016, no entanto, em 2017, por dano hepático mediado por células imunitárias, a sua utilização foi restringida a doentes que não obtiveram resposta a, pelo menos, dois outros DMTs ou que não toleram outros DMTs. Adicionalmente, existem evidências que o daclizumab possa estar envolvido no desenvolvimento de outros distúrbios imunitários, como a discrasia sanguínea, tiroidite ou glomerulonefrite (65).

Após 12 relatórios de distúrbios cerebrais inflamatórios severos (encefalite e meningoencefalite) associados à administração de daclizumab, a nível mundial, a EMA recomendou a suspensão imediata e a retirada do mercado europeu do daclizumab (comercializado como Zinbryta®). Para proteger a saúde dos doentes, a autorização comercial do daclizumab encontra-se suspensa, legalmente, desde 8 de março de 2018 e o fármaco foi retirado de farmácias e hospitais (65).

5 Terapêuticas adicionais

5.1 Terapêutica sintomatológica

A abordagem terapêutica para o alívio sintomático envolve todas as terapêuticas aplicadas com o intuito de melhorar a sintomatologia do doente e as complicações a ela inerentes (p.e. ataxia, distúrbios motores, fraqueza e distúrbios cognitivos). Geralmente, estas abordagens não são específicas para a EM, sendo os mais específicos aqueles que têm como intuito a interferência com o processo fisiopatológico, p.e. facilitando a remielinização axonal e aumentar a condutividades axonal (66).

Um dos exemplos destes fármacos é a fampridina, um fármaco aprovado para comercialização na UE a 20 de julho de 2011 e comercializado sob o nome comercial de Fampyra®. A fampridina apresenta indicação para a melhoria da marcha em doentes com EM, com distúrbios motores. A fampridina é um bloqueador dos canais de potássio que atua em neurónios danificados, impedindo a saída de potássio da célula. Este bloqueio permite a continuidade da transmissão do impulso nervoso, ao longo do neurónio, até ao músculo (67). A posologia recomendada é de um comprimido de 10 mg, duas vezes por dia, intervalados por um período de 12 horas. Os comprimidos não devem ser administrados concomitantemente com alimentos (68). Os efeitos adversos mais comuns são a ocorrência de infeções do trato urinário (cerca de 12%) e efeitos neurológicos (convulsões, insónias, ansiedade, tonturas, tremores, etc.) (67).

5.2 Terapêutica de recidivas/exacerbações

O decurso natural da maioria das exacerbações de EM, geralmente, termina com um período de reparação seguido de uma remissão clínica e mais favorável para uma recuperação completa. Após uma recidiva, poderá persistir um deficit residual, que acabará por contribuir para a progressão de EM. No entanto, o tratamento de recidivas ajudará a encurtar a duração e a incapacidade que advém das exacerbações (69). O tratamento de recidivas trata-se de um tratamento agudo, ou seja, de emergência, com o objetivo de reduzir a inflamação conferida pela agudização e, conseqüentemente, a duração da mesma. Os corticosteroides via intravenosa ou *per os*, plasmaferese, injeções de hormona adrenocorticotrópica ou injeções intravenosas de imunoglobulinas são as abordagens mais comuns (18,66,69,70).

No entanto, a abordagem de primeira linha é a administração intravenosa de corticosteroides, especialmente a metilprednisolona por infusão, reduzindo a duração da recidiva por redução da inflamação. A redução da inflamação é conferida pelo mecanismo de ação dos corticosteroides e as alterações imunológicas que provocam, ocorrendo linfocitopenia, particularmente, de linfócitos B, havendo uma redução do seu número e da sua disponibilidade nos focos de inflamação. Uma diminuição da disponibilidade de linfócitos B, nos focos inflamatórios, reduz o número de células secretoras IgG ao nível do SNC. Assim, ocorre uma diminuição dos focos ativos em RM. O *Cochrane Data Base of Systemic Review* analisou variados artigos, chegando à conclusão que as administrações de metilprednisolona via IV ou *per os* apresentam eficácias idênticas e não apresentam diferenças significativas a nível clínico, radiológico ou farmacológico (69). Sendo que, a MPIV necessita de repetidas infusões e é mais cara, torna-se menos prática. No entanto, é amplamente utilizada, na prática clínica, a utilização de MPIV, em regime hospitalar, seguida de 5 dias corticoterapia oral, de forma a reduzir gradualmente a dosagem e a proceder ao desmame. Tendo sido demonstrado que este regime, de MPIV seguido de 5 dias de corticoterapia oral, não têm impacto negativo sob a resolução da recidiva (70). A plasmaferese é utilizada raramente e, de um modo geral, em situações de recidivas resistentes a corticosteroides, auxiliando na recuperação. As medidas de tratamento das agudizações apesar de eficazes na redução da duração da recidiva e de promoverem uma rápida recuperação, não apresentam qualquer efeito neuroprotetor a longo prazo (18,69).

O tratamento das recidivas é fulcral na gestão da doença em doentes que sofrem de EM. É, geralmente, aceite que as recidivas leves possam não necessitar de tratamento imediato, no entanto, recidivas moderadas a graves devem ser tratadas e geridas com recurso aos fármacos de primeira linha (corticoterapia ou ACTH). O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, porém, pode ser iniciado após 1-2 meses do início dos sintomas.

A seguinte proposta de algoritmo (Figura 4), baseada em princípios geralmente aceites, permite auxiliar na gestão de um episódio de recidiva.

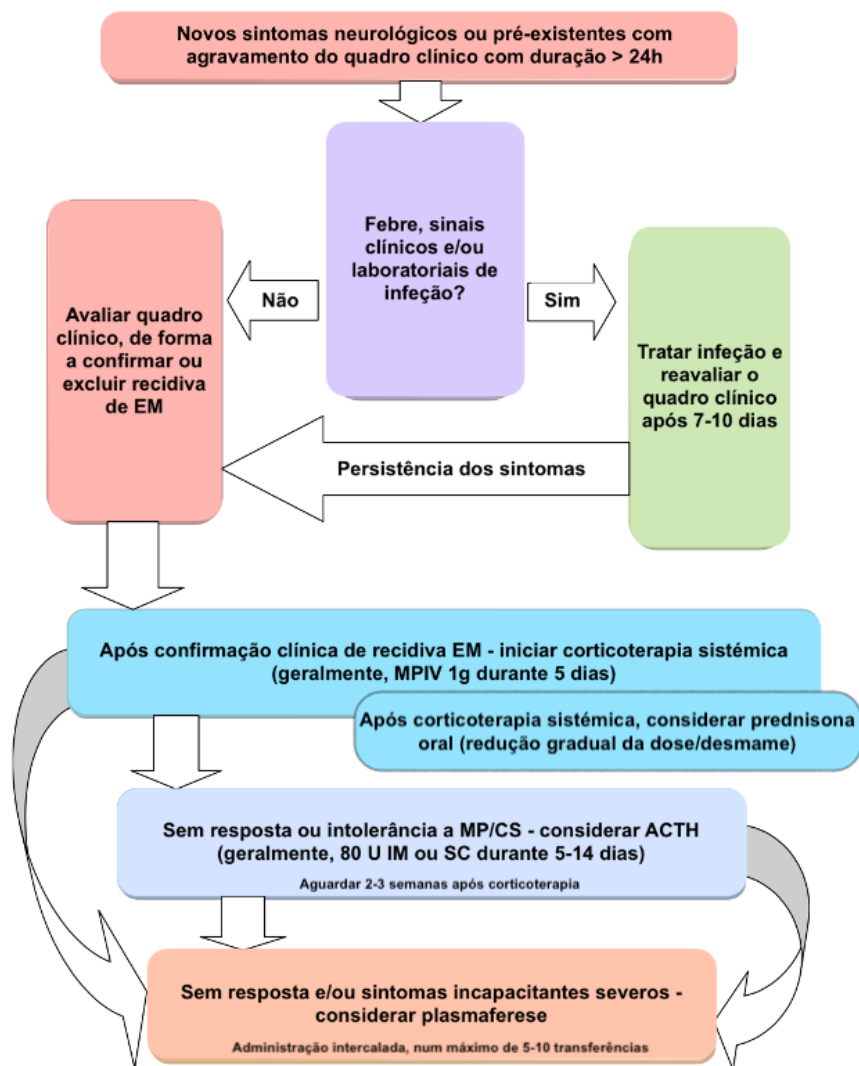


Figura 4 - Proposta de Algoritmo Terapêutico na gestão de Recidiva de EM

[Adaptado de 69]

EM: esclerose múltipla; **MPIV:** metilprednisolona via intravenosa; **MP:** metilprednisolona; **CS:** corticosteroides; **ACTH:** hormona adrenocorticotrófica; **IM:** intramuscular; **SC:** subcutânea

De destacar que não existe nenhum consenso relativamente ao impacto das recidivas a longo prazo, o seu significado em termos de prognóstico ou da importância do seu tratamento. No entanto, na perspetiva do doente, de forma a aumentar a sua qualidade de vida, é importante assegurar o encurtamento da duração destes episódios e espaçar temporalmente, o mais possível, as crises (69).

6 Perspetivas futuras – imunoterapia

O grande objetivo das terapêuticas para doenças autoimunes é o desenvolvimento de novos meios com capacidade de suprimir o sistema imunitário, de forma seletiva, permitindo que continue ativo para o controlo de infeções e tumores. Assim, aumentando a seletividade terapêutica, é possível atingir métodos com potencial de causar efeitos adversos diminuído (24).

Novas imunoterapias emergentes, como a utilização de células estaminais ou péptidos, têm como objetivo o restauro da tolerância imunitária, evitando a utilização de fármacos sem especificidade imunossupressora (18). A utilização de transplantes de células estaminais hematopoéticas ou mesenquimais têm demonstrado um potencial terapêutico, apesar de não ser comuns na prática clínica (16). As células multipotentes hematopoéticas são bastante comuns no tratamento de malignidades hematológicas, no entanto, a sua utilização expandiu-se para as doenças autoimunes. O seu mecanismo de ação consiste na renovação das células hematológicas, promovendo uma redução da inflamação associada à doença (18). Relativamente às células estaminais mesenquimais, estas apresentam efeitos imunomoduladores, neuroprotetores, neuroregeneradores e baixa imunogenicidade. Os efeitos benéficos tornam esta terapêutica muito promissora na abordagem de doentes com EM em estadio inicial ou até mesmo em estádios mais avançados. Adicionalmente, devido ao seu potencial remielinizante, esta terapêutica pode ser efetiva em doentes com EM progressiva, para qual as opções terapêuticas ainda são muito escassas (71,72). Vários estudos têm sido realizados em modelos de EAE e em ratos, no entanto, recentemente também em ensaios clínicos com humanos. Os resultados são promissores, mostrando uma correlação entre a utilização destas células e a redução de lesões cumulativas no SNC (18). Apesar de terapêuticas promissoras, mais estudos são necessários de forma a atestar a segurança da sua utilização a longo prazo, a fornecer dados comparativos entre a utilização de células estaminais e a utilização de anticorpos monoclonais e os custos envolvidos (72).

Outra abordagem em estudo, para promover a remielinização dos tecidos, é a transplantação de células estaminais da glia. A sua aplicação tem sido explorada em danos no cérebro e na medula espinhal, mais concretamente a utilização de células

precursoras de oligodendrócitos, que demonstraram efeitos neuroprotetores e preservação axonal e da mielina, em modelos animais (73).

A utilização de anticorpos monoclonais com atividade contra a moléculas repulsivas axonais, tais como a RGMa (elezanumab) e a Nogo-A (NG-101 ou AXER-204), encontra-se em estudo, com o intuito de promover o crescimento axonal e a sua regeneração. Contudo, a grande limitação concerne à EM progressiva, onde a cascata de dano continua presente, tornando improvável que o crescimento axonal seja efetivo sem que haja um controlo prévio da causa do dano (73).

Atualmente, muitos avanços têm ocorrido no que concerne à terapêutica oral, com descoberta de novos fármacos e novos alvos terapêuticos, principalmente com a aprovação do siponimod e do ozanimod por parte da EMA. Em adição, novos moduladores do recetor S1P encontram-se atualmente em desenvolvimento, como o amiselimod, cerafilimod e CS-0777. As suas vantagens, em comparação com os moduladores S1P já existentes, são um maior tempo de semivida, a sua seletividade e um perfil de risco cardiovascular mais favorável, no caso do amiselimod, tornando-o uma ótima opção terapêutica para doentes associados com um elevado risco cardiovascular (74).

As enzimas tirosina cinases regulam vários processos celulares básicos, como a proliferação, diferenciação, crescimento e metabolismo. Encontrando-se também envolvidas na sinalização celular de células T e B e na ativação de outras células. Pela sua atividade, estudos pré-clínicos demonstram um perfil terapêutico eficaz dos inibidores de tirosina cinase na redução da neuroinflamação. Integrando esta classe farmacológica, atualmente, encontrando-se em estudos de fase 3, o evobrutinib demonstrou efeitos positivos ao nível dos doentes com EMSR (74).

O desenvolvimento de novos fármacos permite a oferta de compostos com mais segurança, melhor tolerabilidade e abrindo novas oportunidades, como o escalonamento terapêutico e a indução. No entanto, ensaios clínicos de longo prazo ainda não apresentaram resultados para estes conceitos. Positivamente, os tratamentos simultâneos ou sequenciais podem aumentar a eficácia a longo prazo, no entanto, podem desencadear um aumento da imunossupressão. Contudo, mais pesquisa, nos próximos anos, é necessária para avaliar adequadamente os tratamentos simultâneos.

Independentemente, todos os novos fármacos permitirão um melhor controlo da atividade da doença (74).

7 Conclusão

A esclerose múltipla é uma doença multifatorial e autoimune de carácter inflamatório e desmielinizante. Devido ao seu mecanismo fisiopatológico, a esclerose múltipla trata-se de uma doença que retira qualidade de vida aos indivíduos afetados e, a longo prazo, os mesmos desenvolvem problemas motores, que os incapacitam para o resto das suas vidas. Todos os anos, milhares de indivíduos são diagnosticados com esclerose múltipla, de forma mais evidente no mundo ocidental, sendo expectável que este número aumente nos próximos anos. O aumento da incidência da esclerose múltipla encontra-se correlacionado com o estilo de vida dos países desenvolvidos, onde um elevado número de indivíduos sofre de distúrbios alimentares e problemas ao nível do seu ciclo circadiano.

Assim, é importante o desenvolvimento de terapêuticas e métodos eficazes no controlo da esclerose múltipla. Ao longo das décadas, têm surgido grandes avanços, onde as terapêuticas atuais são eficazes e permitem um controlo quase completo da forma surto-remissão da doença, no entanto, as formas progressivas da doença continuam com um arsenal terapêutico muito escasso.

No futuro, com avanço do conhecimento e da tecnologia, é expectável que sejam desenvolvidos novos fármacos e métodos terapêuticos, que abranjam todas as formas da doença, em especial a forma progressiva, mais seletivos e, assim, com menos efeitos adversos. Idealmente, a meta é a descoberta de uma possível cura, contudo, não está para breve, pois muita informação sobre a esclerose múltipla continua por desbravar e mais estudos devem ser realizados.

Referências Bibliográficas

1. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med.* 2005;98(6):289–289.
2. Multiple Sclerosis Association of America. History of Multiple Sclerosis [Internet]. 2020. Available from: <https://mymsaa.org/ms-information/overview/history/>
3. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(3):1–16.
4. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med* [Internet]. 2020;133(12):1380-1390.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
5. Ferrari C. Peripheral Inflammation and Demyelinating Diseases. 2016;
6. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev.* 2003;25(4):229–32.
7. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Ceccarelli A, Livrea P. Early onset multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(8):1006–11.
8. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):1–13.
9. Doshi A, Chataway J. Multiple Sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Northfield Il).* 2017;17(6):530.
10. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Multiple Sclerosis multiple sclerosis. 2020;271–300.
11. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1–10.
12. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27–40.
13. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):226–30.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–73.
15. Tomassini V, Sinclair A, Sawlani V, Overell J, Pearson OR, Hall J, et al. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(10):2917–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09930-0>
16. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA* [Internet]. 2021 Feb 23;325(8):765. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776694>
17. Cuevas-García CF, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA. Current advances in multiple sclerosis immunopathology. *Gac Médica Mex.* 2019;154(5):498–506.
18. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, De Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sci.* 2017;7(7):1–27.
19. Trinh TA, Seo YH, Choi S, Lee J, Kang KS. Protective effect of osmundacetone against neurological cell death caused by oxidative glutamate toxicity. *Biomolecules.* 2021;11(2):1–13.
20. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (review). *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3163–6.
21. Matveeva O, Bogie JFJ, Hendriks JJA, Linker RA, Haghikia A, Kleinewietfeld M. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417(1):71–86.
22. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: Insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules.* 2020;10(8):1–26.
23. Cipolla-Neto J, Do Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Vol. 39, *Endocrine Reviews.* 2018. 990–1028 p.
24. Wraith DC. The future of immunotherapy: A 20-year perspective. *Front Immunol.* 2017;8(NOV).

25. Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2017;7(6):1–8.
26. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Plegridy. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pt.pdf
27. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Betaferon. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pt.pdf
28. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Extavia. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_pt.pdf
29. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Avonex. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pt.pdf
30. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Rebif. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pt.pdf
31. Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. *Mult Scler Int.* 2019;2019:1–19.
32. INFARMED. Resumo das Características de Medicamento: Copaxone. 2020; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
33. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(12):1240–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.001>
34. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Tecfidera. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pt.pdf
35. Tavares de Almeida P. Terapêuticas farmacológicas na esclerose múltipla. 2017;1–3. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-jul-set-2017/>
36. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Aubagio. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pt.pdf
37. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(12):381–96.
38. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento: Gilenya. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pt.pdf
39. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Mayzent. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_pt.pdf
40. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Zeposia. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pt.pdf
41. Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2019;28(12):1051–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1676725>
42. Rasche L, Paul F. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018;19(18):2073–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1540592>
43. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs* [Internet]. 2021;81(2):207–31. Available from:

- <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>
44. EMA. Ponvory: EPAR - Medicine overview. Rebif (interferon beta-1a [Internet]. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ponvory-epar-medicine-overview_en.pdf
 45. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Ponvory. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pt.pdf
 46. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874–87.
 47. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Mavenclad. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pt.pdf
 48. EMA. Mavenclad: EPAR - Medicine overview. Ema [Internet]. 2017;44(0). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mavenclad-epar-summary-public_en.pdf
 49. EMA. Resumo das Características de Medicamento: Novantrone e nomes associados. 2016; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_en.pdf
 50. Graf J, Aktas O, Rejdak K, Hartung HP. Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis: An Update. *BioDrugs* [Internet]. 2019;33(1):61–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0327-9>
 51. Brandstadter R, Sand IK. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1691–702.
 52. European Medicines Agency (EMA). Tysabri: EPAR - Medicine overview. 2020;44(0):1–2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-medicine-overview_en.pdf
 53. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Tysabri. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pt.pdf
 54. Li Z, Richards S, Surks HK, Jacobs A, Panzara MA. Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2018;194(3):295–314.
 55. European Medicines Agency. Lemtrada: EPAR - Medicine overview. 2019;31(0):3. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lemtrada-epar-medicine-overview_en.pdf
 56. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Lemtrada. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pt.pdf
 57. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1–6.
 58. European Medicines Agency - EMA. Ocrevus: EPAR - Medicine overview. 2018;44(0):1–2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ocrevus-epar-summary-public_en.pdf
 59. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Ocrevus. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pt.pdf
 60. Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;17(4):393–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1257385>
 61. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Rituximab. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truxima-epar-product-information_pt.pdf

62. Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-cd20 agents for multiple sclerosis: Spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sci.* 2020;10(10):1–13.
63. European Medicines Agency (EMA). Kesimpta: EPAR - Medicine overview. 2021;44(0):1–2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kesimpta-epar-medicine-overview_en.pdf
64. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Kesimpta. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pt.pdf
65. EMA. Multiple sclerosis medicine Zinbryta suspended in the EU (08/03/2018). 2018;44(March):1–2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zinbryta-article-20-procedure-multiple-sclerosis-medicine-zinbryta-suspended-eu_en.pdf
66. EMA. Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Guideline [Internet]. 2015;44(2):20. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5
67. EMA. Fampyra: EPAR - Medicine overview. 2017; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/fampyra-epar-summary-public_en.pdf
68. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Fampyra. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-product-information_pt.pdf
69. Berkovich R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis [Internet]. *Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis: From Disease Mechanisms to Clinical Applications.* Elsevier Inc.; 2016. 307–326 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801914-6.00024-6>
70. Nazareth T, Datar M, Yu TC. Treatment Effectiveness for Resolution of Multiple Sclerosis Relapse in a US Health Plan Population. *Neurol Ther* [Internet]. 2019;8(2):383–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40120-019-00156-5>
71. Abbasi-Kangevari M, Ghamari SH, Safaeinejad F, Bahrami S, Niknejad H. Potential therapeutic features of human amniotic mesenchymal stem cells in multiple sclerosis: Immunomodulation, inflammation suppression, angiogenesis promotion, oxidative stress inhibition, neurogenesis induction, MMPs regulation, and remyelination stim. *Front Immunol.* 2019;10(FEB):1–8.
72. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Correction to: Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: a Review of Current Literature and Future Directions for Transplant Haematologists and Oncologists (Current Hematologic Malignancy Reports, (2019), 14, 2, (127-135),. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(2):136.
73. Villoslada P, Steinman L. New targets and therapeutics for neuroprotection, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2020;29(5):443–59. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1757647>
74. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(4):336–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30391-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30391-6)