

Lígia Isabel Gomes de Pina

Esclerose múltipla: terapêutica com IFN- β

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Lígia Isabel Gomes de Pina

Esclerose múltipla: terapêutica com IFN- β

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Lígia Isabel Gomes de Pina

Esclerose múltipla: terapêutica com IFN- β

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

A esclerose múltipla (EM) é a doença crónica mais comum do sistema nervoso central (SNC) e é caracterizada pela destruição da mielina. Hoje em dia é objecto de inúmeras pesquisas para determinar com precisão as suas causas e definir um tratamento eficaz. A diferente susceptibilidade à doença entre homens e mulheres, negros e caucasianos, jovens e idosos e a distribuição geográfica díspar da EM parece sugerir uma interacção efectiva entre factores genéticos e ambientais. Apesar de ser uma doença auto-imune, o tratamento com imunossuppressores ficou aquém das expectativas e começaram a utilizar-se imunomoduladores como o Interferão beta (IFN- β) de modo a reduzir a frequência e a gravidade dos surtos.

Palavras-chave: esclerose múltipla, auto-imune, mielina, imunomoduladores, interferão beta.

Abstract

Multiple sclerosis is the most common chronic disease of the central nervous system and is characterized by the destruction of myelin. Nowadays is subject of numerous studies to establish accurately the causes and define an effective treatment. The different susceptibility to disease between men and women, blacks and whites, young and old and unequal geographical distribution of MS appears to suggest an effective interaction between genetic and environmental factors. Although it is an autoimmune disease, treatment with immunosuppressive agents is still poor and it was initiated the use of immunomodulators such as interferon beta (IFN- β) to reduce the frequency and severity of the attacks.

Keywords: multiple sclerosis, autoimmune, myelin, immunomodulators, interferon beta.

Agradecimentos

Deixo o meu sincero agradecimento à Prof. Doutora Sandra Soares pela disponibilidade, apoio prestado e orientação na elaboração desta tese.

Quero ainda deixar um obrigado muito especial à minha família e amigos, sempre presentes em todos os momentos.

Dedico este trabalho à minha avó, com muitas saudades.

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
I. INTRODUÇÃO.....	11
1. ESCLEROSE MÚLTIPLA - DEFINIÇÃO.....	12
II. DESENVOLVIMENTO	13
1. EPIDEMIOLOGIA.....	14
2. ETIOLOGIA	16
2.1 <i>Ambiental</i>	16
2.2 <i>Infecciosa</i>	18
2.3 <i>Genética</i>	19
2.4 <i>Auto-imune</i>	21
3. SINTOMAS.....	24
4. FORMAS CLÍNICAS	24
4.1 <i>Benigna</i>	25
4.2 <i>Remitente / recorrente</i>	26
4.3 <i>Progressiva</i>	26
4.3.1 <i>Progressiva primária (PP)</i>	26
4.3.2 <i>Progressiva secundária (PS)</i>	26
5. IMUNOPATOLOGIA	27
5.1 <i>Desmielinização, inflamação e dano axonal</i>	27
6. DIAGNÓSTICO	30
6.1 <i>Electro-fisiológico</i>	32
6.2 <i>Laboratorial</i>	32
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	33
8. TRATAMENTO	33
8.1 <i>Imunossuppressores</i>	34
8.1.1 <i>Corticoesteróides</i>	34
8.1.2 <i>Outros</i>	34
8.2 <i>IMUNOMODULADORES</i>	36
8.2.1 <i>Citoquinas</i>	36
8.2.2 <i>Acetato de glatiramero</i>	37
8.2.3 <i>Outros</i>	37
9. TERAPÊUTICA COM IFN- β	38
9.1 <i>Mecanismo de acção</i>	40
9.2 <i>Eficácia</i>	41
9.2.1 <i>IFN-β-1a</i>	41
9.2.2 <i>IFN-β-1b</i>	42
9.3 <i>Segurança e tolerabilidade</i>	42
9.4 <i>Crítérios de inclusão/exclusão</i>	43
III. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO	45
III. BIBLIOGRAFIA.....	48

Índice de Figuras

<u>Figura 1</u> – Distribuição mundial da EM.....	15
<u>Figura 2</u> – Desmielinização.....	21
<u>Figura 3</u> – Formas clínicas da EM.....	25
<u>Figura 4</u> – Processo de adesão e infiltração das células T para o SNC.....	28
<u>Figura 5</u> – Imunopatogénese da EM.....	30
<u>Figura 6</u> – Escala EDSS.....	31
<u>Figura 7</u> – Diferenças estruturais entre IFN- β -1a e IFN- β -1b.....	39
<u>Figura 8</u> – Interação entre IFN- β e o seu receptor.....	41

Lista de Abreviaturas

- AG** – Acetato de glatiramero
AM – Anticorpos monoclonais
APP – Proteína precursora da substância amilóide
BHE – Barreira hematoencefálica
DBP – “D-site-binding protein”
DSS – “Disability Status Scale”
EAE – “Experimental autoimmune encephalomyelitis”
EDSS – “Expanded disability status scale”
EM – Esclerose múltipla
EUA – Estados Unidos da América
FDA – “Food and drug administration”
FS – Sinais funcionais
HLA – Antígenos leucocitários humanos
ICAM – Molécula de adesão intercelular
IFNs – Interferões
IFN- α – Interferão-alfa
IFN- β – Interferão-beta
IFN- γ – Interferão-gama
IgG – Imunoglobulina G
IL – Interleucina
LCR – Líquido cefalorraquidiano
MBP – Proteína básica de mielina
MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade
MOG – “Myelin oligodendrocyte glycoprotein”
MSSS – “Multiple sclerosis severity score”
PP – Progressivo primário
PS – Progressivo secundário
RR – Remitente/recorrente
SNC – Sistema nervoso central
Th – T-helper
TNF – Factor de necrose tumoral
VCAM – Molécula de adesão vascular

I. Introdução

1. Esclerose Múltipla - Definição

A esclerose múltipla (EM) é a doença auto-imune mais comum do sistema nervoso central (SNC) (Paolicelli *et al*, 2009), normalmente progressiva, caracterizada pela inflamação e desmielinização da substância branca (Callegaro, 2001) e, conseqüentemente, degeneração axonal (Pugliatti *et al*, 2006). A ocorrência de sintomas de disfunção neurológica superiores a 24 horas considera-se um surto, sendo que devem afectar partes distintas do SNC e estar separados no tempo em, pelo menos, um mês (Moreira *et al*, 2000). Esta doença surge preferencialmente em jovens adultos, e afecta duas vezes mais mulheres do que homens (Wingerchuk, 2011). A EM provoca, a longo prazo, a incapacidade motora do indivíduo, associando-se também a uma terapia com avultados custos (Sá, 2010); estes são superiores aos custos com outras doenças crónicas, como por exemplo a doença de Alzheimer, devido à maior prevalência e incidência desta doença precisamente entre os jovens adultos, e conseqüente perda de produtividade (Pugliatti *et al*, 2006).

O objectivo desta dissertação de mestrado é efectuar uma revisão bibliográfica de modo a apresentar a doença com base numa bibliografia actualizada assim como os vários tratamentos actualmente disponíveis, focando com especial importância o uso do Interferão- β .

II. Desenvolvimento

1. Epidemiologia

A EM encontra-se distribuída, de forma desigual, em todo o mundo, devido à variação genética e étnica das populações, havendo evidências de que grupos raciais distintos têm taxas de prevalência diferentes desta patologia (Ebers & Goodin, 2007). No entanto, dentro de cada país existem gradientes de prevalência de uma área geográfica para outra, apesar de a população ser relativamente homogénea geneticamente (Ebers & Goodin, 2007).

A EM é mais comum em indivíduos caucasianos, demonstrando uma baixa incidência em negros e orientais (Moreira *et al*, 2000). Algumas populações (esquimós, maoris da Nova Zelândia, lapões e índios da América do Norte) revelam, aparentemente, uma resistência a esta doença (Moreira *et al*, 2000). A distribuição da EM revela que é extremamente invulgar antes da puberdade e após os 60 anos, situando-se aos 30 anos o seu pico (Moreira *et al*, 2000).

Nos Estados Unidos da América (EUA) existe uma distribuição desigual de EM, sendo superior nos estados mais a norte, verificando-se a sudoeste uma prevalência de 22 casos em 100000 pessoas e a nordeste 106 casos em 100000 pessoas (Ebers & Goodin, 2007). Apesar de as ondas de imigração de muitos países para os EUA não poderem ser excluídas nesta interpretação, estes resultados sugerem que factores ambientais e a própria latitude poderão estar intimamente relacionados com o desenvolvimento desta doença, visto que mesmo a nível europeu se verifica, na generalidade, que a prevalência da EM aumenta com a latitude (Ebers & Goodin, 2007).

Antes da década de 80, e baseado em dados de mortalidade e registos hospitalares, Portugal e Espanha estavam incluídos numa zona de frequência média-baixa de EM

(Pugliatti *et al*, 2006). A partir do início da década de 90, e juntamente com a modernização do serviço nacional de saúde, foram realizados vários inquéritos em Espanha que revelaram uma prevalência de 32 casos por 100000 na província de Teruel (Pugliatti *et al*, 2006).

Em Portugal existem poucos dados epidemiológicos sobre a EM, no entanto, em 1983 foi realizado um estudo retrospectivo onde se verificou uma prevalência de 12,9 casos por 100000, na região de Lisboa (Sá, 2010). Já na região de Santarém, realizou-se em 1998, um estudo prospectivo durante 5 anos onde se obteve uma prevalência de 46,3 casos por 100000 (Sá *et al*, 2006).

Dados relativos à distribuição mundial da EM podem ser observados na figura 1.

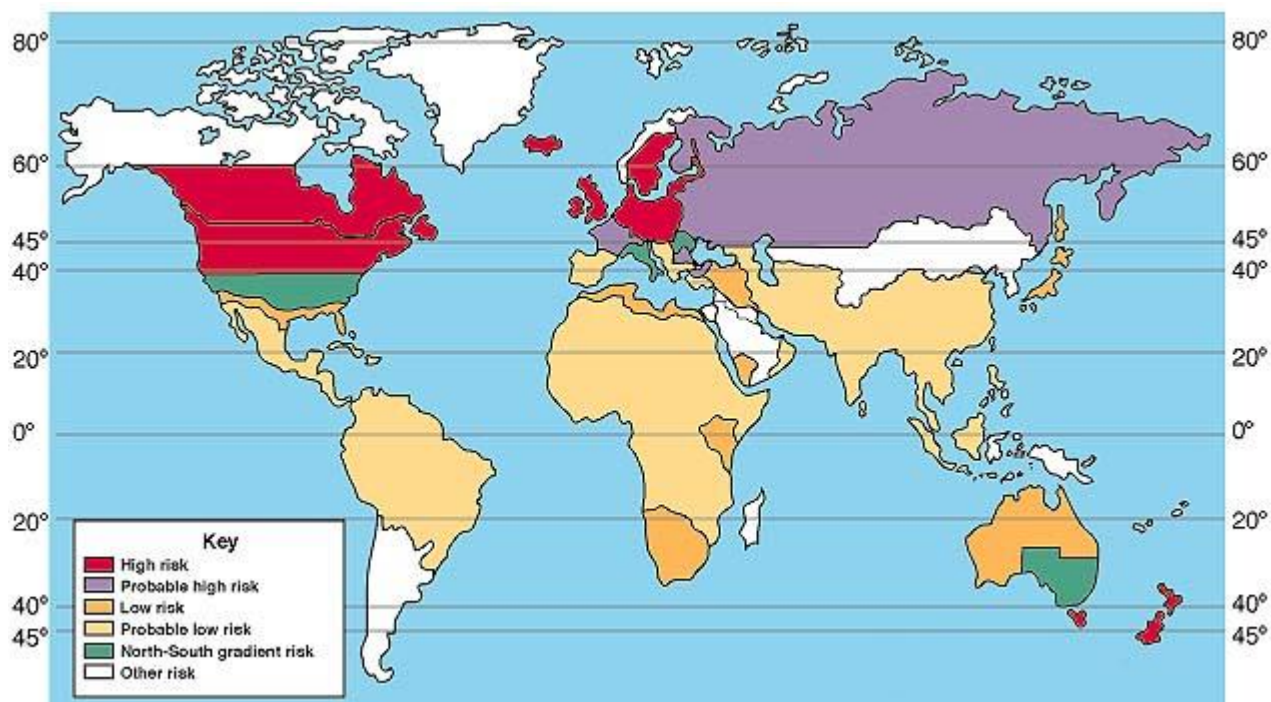


Figura 1 – Distribuição mundial da EM (adaptado de The Multiple Sclerosis Research Center, 2012).

2. Etiologia

A EM é uma doença complexa com uma etiologia multifactorial, em que os factores ambientais actuam em conjunto com a predisposição genética para o desenvolvimento da mesma (Marrie, 2004).

2.1 Ambiental

A nível ambiental, alguns investigadores apontam baixos níveis de vitamina D associados ao risco aumentado do desenvolvimento da EM (Wingerchuk, 2011). A exposição à luz ultravioleta e consequentemente os níveis de vitamina D diminuem com o aumento da distância ao equador, pelo que tal pode explicar o gradiente latitudinal de prevalência da EM e também a observação de que o risco de desenvolvimento desta doença diminui para os indivíduos que migram de zonas de alta latitude para regiões de baixa latitude (Wingerchuk, 2011). A verificação de que a própria vitamina D possui propriedades imunomoduladoras também apoia esta observação (Wingerchuk, 2011). A maioria das pessoas com EM tem níveis séricos de vitamina D relativamente mais baixos que o normal, e estes tendem a diminuir ao longo do tempo (Wingerchuk, 2011).

Existem duas formas de vitamina D, a vitamina D₃ e a vitamina D₂, sendo que as duas formas podem ser obtidas através da dieta, mas apenas a vitamina D₃ pode ser sintetizada na pele através da radiação ultravioleta (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010); posteriormente, esta converte-se na sua forma activa para exercer a sua actividade biológica (Raghuwanshi *et al*, 2008). A vitamina D é transportada do sangue para o fígado, por uma proteína específica chamada *D-site-binding protein* (DBP), onde é hidroxilada pela enzima 25-hidroxilase, formando 25-hidroxivitamina-D₃, sendo esta a forma predominante de vitamina D no sangue (Raghuwanshi *et al*, 2008).

Posteriormente, esta forma de vitamina D é transportada pela DBP para os rins onde é convertida pela enzima 25-hidroxivitamina-D3-1-alfa-hidroxilase para a forma de vitamina D activa hormonalmente, a 1,25-dihidroxivitamina-D3 (Raghuwanshi *et al*, 2008). Verificou-se, também, que em ratos mutados, com o fenótipo 1-alfahidroxilase inactivado, existe uma disfunção imunológica, o que sugere a existência de mecanismos auto-reguladores que compensam esta deficiência (Raghuwanshi *et al*, 2008). Além das muitas funções fisiológicas da vitamina D como, por exemplo, a regulação do cálcio, verifica-se que esta também exerce alguns efeitos sobre a activação e diferenciação de células do sistema imune (Raghuwanshi *et al*, 2008).

A ligação entre a vitamina D e as células básicas do sistema imune tem muito interesse pelo facto de esta ter um papel muito importante na auto-imunidade em geral e, muito em particular, na EM (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010). A vitamina D (1,25-dihidroxivitamina-D3) demonstra ter propriedades anti-infecciosas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, anti-proliferativas e actua como neurotransmissor em doenças auto-imunes, como por exemplo a EM (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010). Os macrófagos, linfócitos B e células T activadas contêm receptores de vitamina D e como tal esta vitamina possui um papel importante na sua activação, assim como inibe a produção de citocinas inflamatórias e promove o desenvolvimento de células T citotóxicas, o que resulta num efeito anti-inflamatório (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010).

Outro factor ambiental considerado por muitos autores é o fumo do cigarro e, de acordo com Handel e seus colaboradores (2011), o fumo do tabaco está seguramente associado com a susceptibilidade à EM, no entanto este factor ambiental *per si* tem pouca probabilidade para explicar a variação global da prevalência desta doença. A exposição

passiva ao fumo parece também aumentar o risco de desenvolvimento da doença, sendo que o óxido nítrico presente no fumo do tabaco parece ter um papel activo na desmielinização e perda axonal (Handel *et al*, 2011). De acordo com estudos epidemiológicos, os fumadores tem um risco mais elevado, em cerca de 40 a 80%, de desenvolver EM do que indivíduos não fumadores (Mikaeloff *et al*, 2007). Em França, foi realizado um estudo que demonstrou que crianças com EM, fumadoras passivas, tinham um risco superior de manifestar um primeiro surto de EM antes dos 16 anos (Mikaeloff *et al*, 2007). O fumo do cigarro parece ter um efeito directo na barreira hematoencefálica (BHE) e efeitos tóxicos no SNC, assim como na desmielinização (Mikaeloff *et al*, 2007).

2.2 Infeciosa

Desde a descoberta da EM que variadas infecções foram propostas como causa do desenvolvimento da doença (Kakalacheva & Lünemann, 2011). Foi também este pressuposto que levou ao desenvolvimento dos primeiros tratamentos com imunomoduladores, aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), nomeadamente o Interferão-beta (IFN- β), conhecido pela sua actividade antiviral (Kakalacheva e Lünemann, 2011).

Uma das hipóteses existentes é que um determinado agente infeccioso pode causar uma infecção assintomática persistente, que anos mais tarde poderá resultar em sintomas neurológicos da EM, num conjunto de indivíduos infectados (Wingerchuk, 2011). Entre os microrganismos suspeitos encontram-se, entre outros, os seguintes: varicela zóster, rubéola, vírus Epstein-Barr, vírus do herpes humano, micoplasma e sarampo (Hilas *et al*, 2010).

Após exposição viral, os episódios de desmielinização são mais prováveis, principalmente após infecção das vias respiratórias superiores provocadas por adenovírus e infecções gastrointestinais (Compston, 1999). Cerca de 27% dos novos episódios da EM estão relacionados com infecções e 9% das presumidas infecções são seguidas por recaídas (Compston, 1999). O risco de desenvolvimento da doença aumenta em indivíduos que desenvolveram infecções virais numa infância mais tardia, principalmente em infecções provocadas pelo vírus Epstein-Barr (Compston, 1999).

Este vírus, após permanecer latente ao longo da vida, modula o próprio sistema imune humano, o que o torna um importante candidato para o desenvolvimento de doenças auto-imunes, incluindo a EM (Lünemann *et al*, 2007).

Praticamente todos os doentes com EM são seropositivos para o vírus Epstein-Barr e o risco de desenvolvimento da doença é duas a três vezes maior nos indivíduos que adquiriram o vírus numa idade jovem, nomeadamente com mononucleose infecciosa (Kakalacheva & Comabella, 2010). Quando se comparam indivíduos com sintomas primários de infecção com pessoas em que o resultado para esta infecção viral é negativo, verifica-se que o risco de EM é vinte vezes maior (Kakalacheva & Comabella, 2010). Para além disso, doentes com EM apresentam uma resposta humoral de imunoglobulina G (IgG) contra o antigénio de Epstein-Barr mais elevada, sendo que estes antigénios são expressos, durante uma infecção latente, anos antes do início da EM (Kakalacheva & Comabella, 2010).

2.3 Genética

De acordo com Kakalacheva e Lünemann (2011), verifica-se que o risco de desenvolver EM é superior para pessoas que têm familiares com a doença, relacionando-se com o

número de genes que são compartilhados com os membros da família diagnosticados. No entanto, e apesar de os gémeos monozigóticos terem maior concordância (cerca de 25%) do que gémeos dizigóticos (apenas 2-3 %), a concordância é inferior a 100%, indicando que a genética, sozinha, não pode explicar o desenvolvimento da patologia (Compston, 1999; Nexo *et al*, 2011).

As associações genéticas com a EM verificam-se ao nível do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC), principalmente o MHC classe II, sendo os haplótipos mais frequentes HLA-DRB1 e HLA-DRB2 (Ramagopalan *et al*, 2009). O MHC é um conjunto de genes que estão envolvidos nas respostas imunológicas, nomeadamente que codificam proteínas expressas na superfície de vários tipos de células, sendo que estas moléculas são conhecidas por antígenos leucocitários humanos (HLA) (Peakman & Vergani, 1999). As moléculas HLA encontram-se envolvidas no reconhecimento do antígeno pelos linfócitos T, sendo que o linfócito T reconhece apenas o antígeno apresentado como um péptido curto dentro de uma fenda física criada pela molécula HLA (Peakman & Vergani, 1999).

Ainda em relação ao MHC, verifica-se que o alelo HLA-DR2 no cromossoma 6p21 está associado com a EM (Haines *et al*, 2002), principalmente em indivíduos caucasianos (Nessler & Brück, 2010; Ramagopalan *et al*, 2009).

Outra base de influência genética na EM está associada ao receptor do gene da IL-7 (CD127) (Teutsch *et al*, 2003). A IL-7 é um importante factor de crescimento de células T e B e tem sido demonstrado que aumenta a proliferação e reactividade das células aos antígenos da mielina, na EM (Teutsch *et al*, 2003).

2.4 Auto-imune

A etiologia auto-imune da EM advém do facto comprovado de que o sistema imunitário do doente ataca a mielina e os antígenos dos oligodendrócitos do próprio (Hilas *et al*, 2010). A desmielinização e a própria inflamação dão origem aos danos axonais que se traduzem em lesões no SNC (Hilas *et al*, 2010).

Os oligodendrócitos sintetizam e mantêm a bainha de mielina no SNC (Compston & Coles, 2002). A mielina compacta consiste numa membrana condensada, em espiral à volta de axónios para formar o isolamento segmentado da bainha necessário para a condução axonal saltatória (Compston & Coles, 2002). Os axónios parcialmente desmielinizados conduzem impulsos a uma velocidade mais reduzida (Compston & Coles, 2002) (Figura 2).

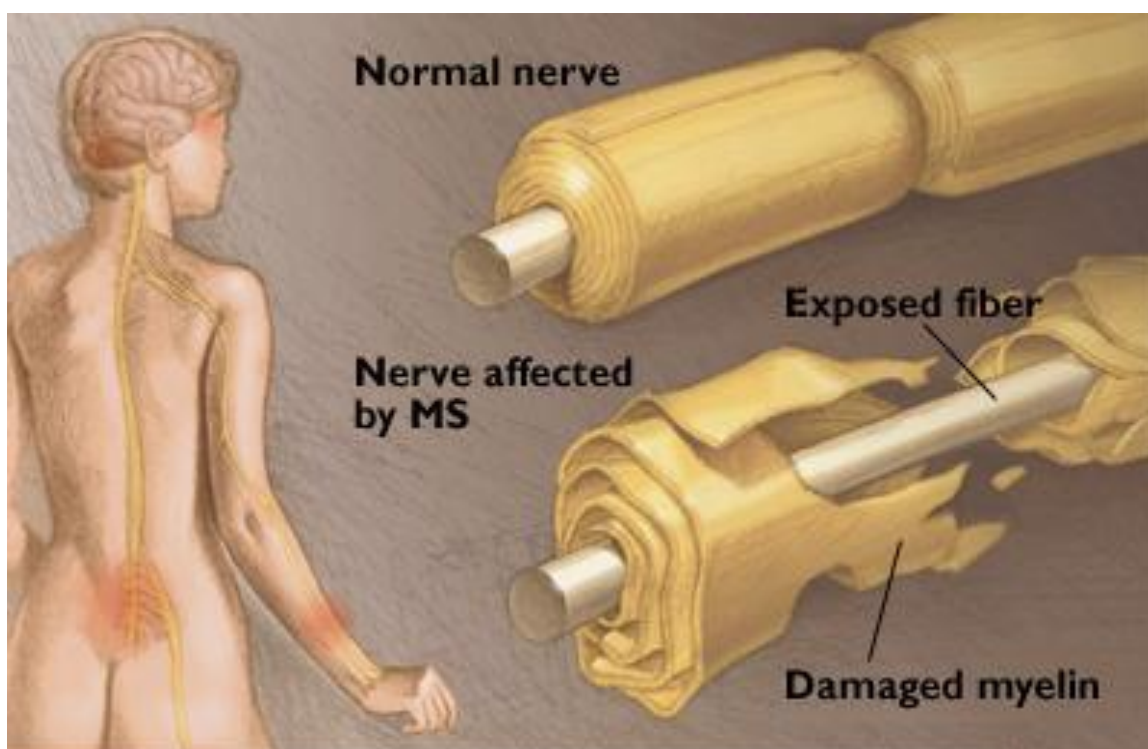


Figura 2 – Desmielinização (MayoClinic, 2012).

Em pacientes com EM têm sido detectados anticorpos e linfócitos T auto-reactivos activados contra antigénios de mielina e variados investigadores consideram os linfócitos *T-helper*, nomeadamente os linfócitos Th1 CD4+, mediadores da doença inflamatória desmielinizante (Grigoriadis & Hadjigeorgiou, 2006). No entanto, os antigénios específicos indutores da EM não foram identificados, sendo esta a principal crítica a esta hipótese, até porque, e apesar da inflamação ser uma característica primária da desmielinização, esta última pode preceder a mesma. (Grigoriadis & Hadjigeorgiou, 2006).

Os linfócitos T CD4+ quando são estimulados pelo antigénio, através do MHC classe II, diferenciam-se numa célula produtora de citocinas, principalmente as interleucinas (IL), IL-2 e Interferão-gama (IFN- γ) ou então IL-4, IL-5 e IL-10 (Tamashiro & Santos, 2005). Estes produtos específicos das células T activadas ligam-se através de receptores específicos à superfície de outras células do sistema imune, fornecendo sinais adicionais para o seu crescimento e diferenciação, pelo que as células T dependem da expressão das citocinas do linfócito *T helper* para completar a sua diferenciação em células efectoras (Tamashiro & Santos, 2005). Os linfócitos Th podem ser do tipo Th1 e Th2, sendo que cada um deles produz citocinas diferentes e conseqüentemente provocam uma resposta imune diferente (Tamashiro & Santos, 2005). Os Th1 estão envolvidos nas respostas imunes pró-inflamatórias e os Th2 estão mais envolvidos no auxílio da produção de determinadas imunoglobulinas pelos linfócitos B e uma resposta anti-inflamatória (Tamashiro & Santos, 2005).

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) é um dos prováveis antigénios alvo dos auto-anticorpos dado que esta proteína faz parte da superfície externa da mielina e, como tal, encontra-se acessível ao ataque dos anticorpos (Klawiter *et al*, 2010). Em

modelos animais de roedores e primatas, esta proteína é utilizada para induzir a *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis* (EAE) e, apesar dos anticorpos anti-MOG não induzirem por si só a encefalite, fazem com que a desmielinização aumente. (Klawiter *et al*, 2010). Nos humanos esta observação não é tão evidente uma vez que foi demonstrado que os anticorpos anti-MOG e células T auto-reactivas encontram-se em indivíduos saudáveis e em doentes com EM, não permitindo assim, por si só, o diagnóstico da doença (Klawiter *et al*, 2010). Após a indução do EAE, pela MOG ou por outros antígenos, como por exemplo a proteína básica da mielina (MBP) ou mesmo péptidos menores destas proteínas, os animais, passadas 2 ou 3 semanas, ficam letárgicos, paralisam e perdem, inclusive, o controle dos esfíncteres, podendo em algumas situações mostrarem uma evolução de recidivas e remissões, tal como na EM. (Peakman & Vergani, 1999). Este modelo tem as características de uma doença auto-imune com auto-antígenos bem definidos, apresentados por uma faixa restrita de moléculas do MHC para clones activados de linfócitos T, o que permite que a manipulação de qualquer uma destas características possa levar a uma recuperação da desmielinização (Peakman & Vergani, 1999).

Apesar de ser um facto que as células T com especificidade para as proteínas de mielina, tal como a MBP, sejam auto-reactivas na EM, ainda se questiona se os anticorpos contra a mielina também desempenham esse mesmo papel (Hedegaard *et al*, 2009). Nos doentes com EM encontram-se anticorpos contra a MBP no líquido cefalorraquidiano mas nem todos estes indivíduos apresentam esses mesmos anticorpos no soro (Hedegaard *et al*, 2009). Os anticorpos anti-mielina parecem estar envolvidos na desmielinização na EM activando a cascata do complemento e iniciando assim o dano tecidual mediado por estas proteínas activadas (Hedegaard *et al*, 2009).

3. Sintomas

Clinicamente, a EM reflecte-se em múltiplas disfunções neurológicas, tais como distúrbios visuais e sensoriais, fraqueza muscular, dificuldade de locomoção e desordens urinárias e intestinais, podendo haver recuperação ou aumento da incapacidade seguido de uma irreversibilidade dos sintomas com o decorrer do tempo (Pugliatti *et al*, 2006). Para além destas situações podem ser detectados outros sintomas mais inespecíficos, como, por exemplo, a fadiga, sentida por aproximadamente 80% dos doentes como uma interferência na sua qualidade de vida e produtividade, independentemente do grau ou curso da doença (Pugliatti *et al*, 2006).

Estes sinais e sintomas podem ocorrer de forma isolada ou combinados, no entanto, para que possa ser considerado um surto é necessário que estes estejam presentes durante um período mínimo de 24 horas (Stüve & Oksenberg, 2010).

4. Formas clínicas

Muitas escalas neurológicas têm sido utilizadas para avaliar evolutivamente portadores da EM, sendo que a mais utilizada é a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Cadavid *et al*, 2010). Originalmente foi criada a escala *Disability Status Scale* (DSS), em 1950, por John Kurtze para consolidar todos os resultados de exames neurológicos de doentes com EM e, esta, revista em 1983 para incluir um total de 20 itens com pontuações entre 0 e 10 que aumentam meio ponto conforme o grau de incapacidade do doente (Cadavid *et al*, 2010). A pontuação 0 significa ausência de deficiência por EM e a de 10 revela morte devido a esta doença (Cadavid *et al*, 2010). As pontuações entre 0 e 3,5 são tipicamente encontradas nas formas remitentes de EM, enquanto, pelo

contrário, as formas progressivas desta patologia são caracterizadas por pontuações entre 4 e 10 (Cadavid *et al*, 2010) (Figura 3).

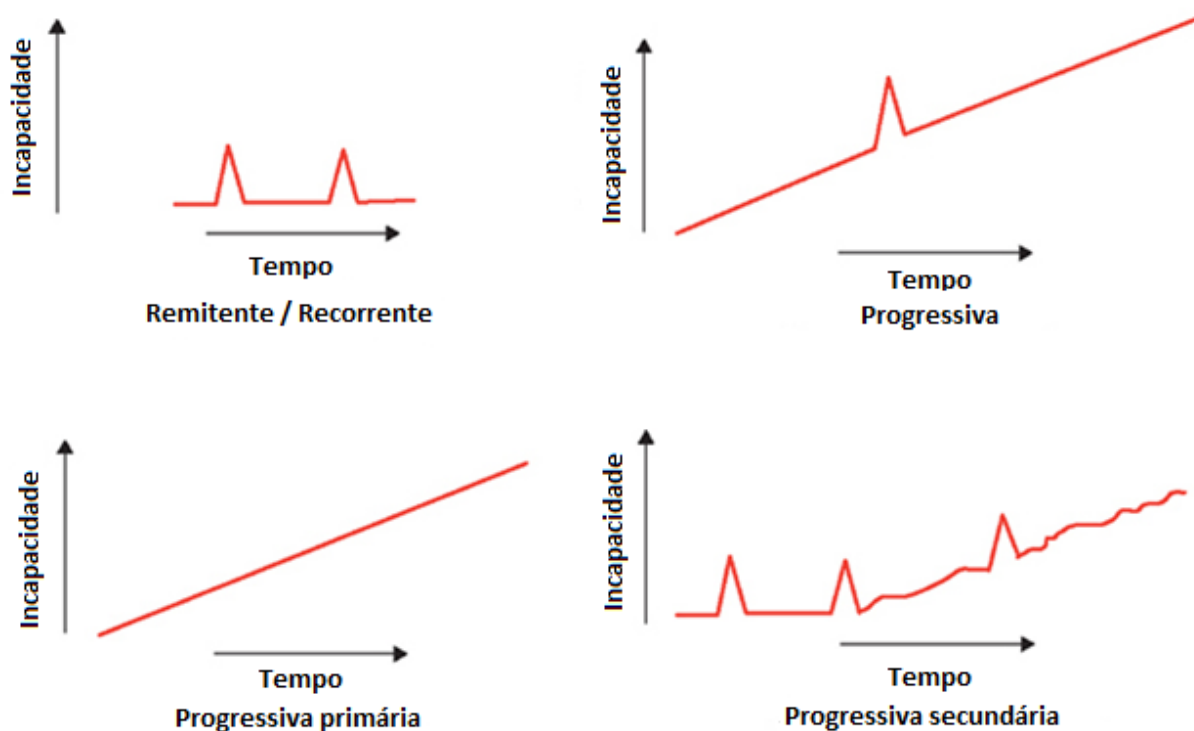


Figura 3 – Formas clínicas da EM (adaptado de Lublin & Reingold, 1996).

4.1 Benigna

Esta forma benigna de EM é, normalmente, considerada um subconjunto da forma remitente/recorrente (RR) em que, apesar de os doentes reunirem pequenas incapacidades durante muitos anos, continuam funcionais, revelando assim uma evolução benigna da doença (Hurwitz, 2009). Este tipo clínico foi definido em 1986 e considera-se quando a classificação na escala EDSS for menor ou igual a 3 (Moreira *et al*, 2000). No entanto é importante realçar que este tipo de forma pode não ser sinónimo de bom prognóstico dado que os pacientes poderão desenvolver um determinado grau de incapacidade (Moreira *et al*, 2000).

4.2 Remitente / recorrente

Se os sinais neurológicos forem transitórios, desconhecendo-se as características do próximo surto estamos perante a forma RR, a mais comum, ocorrendo em cerca de 85% dos casos, e normalmente em jovens adultos (Callegaro, 2001). Neste tipo de forma de EM, os surtos são claramente definidos e a sua remissão pode ser completa ou incompleta, existindo períodos sem progressão entre eles (Moreira *et al*, 2000).

4.3 Progressiva

Caso os sinais neurológicos presentes na forma RR da EM se intensifiquem e levem a um comprometimento motor estamos perante a forma progressiva da EM, sendo esta mais frequente após os 40 anos (Callegaro, 2001). A forma progressiva é considerada como a mais difícil de diagnosticar, verificando-se desde o início surtos bem definidos com ou sem remissão completa, no entanto, entre os surtos continua a existir progressão da doença levando a uma evolução mais grave (Moreira *et al*, 2000).

4.3.1 Progressiva primária (PP)

Esta forma clínica da EM é a mais rara, representando apenas 15% dos doentes, surgindo principalmente em indivíduos do sexo masculino e doentes idosos (Hurwitz, 2009). Desde o início da doença existe um aumento progressivo e de forma lenta, da incapacidade, em que estes doentes apresentam uma mielopatia progressiva ou disfunção cerebelar progressiva (Hurwitz, 2009).

4.3.2 Progressiva secundária (PS)

A forma clínica PS da EM caracteriza-se por, pelo menos, uma recaída seguida por um agravamento progressivo com o decorrer do tempo, podendo desenvolver-se lentamente

após um primeiro ataque de EM ou então após um período sem sinais da doença na forma RR (Hurwitz, 2009). Cerca de 90% dos doentes com a forma RR desenvolvem esta forma clínica após 25 anos, quando se verifica o máximo de incapacidade desta doença (Hurwitz, 2009).

5. Imunopatologia

5.1 Desmielinização, inflamação e dano axonal

A presença de células T auto-reactivas capazes de reconhecer os antígenos de mielina é comum tanto em doentes com EM como em indivíduos saudáveis, no entanto a activação destas células é crucial para a indução desta doença auto-imune (Zozulya & Wiendly, 2008).

Nos estádios iniciais de EM, as lesões começam com uma reacção imune mediada por células T, o que provoca inflamação e desmielinização (Oliveira & Souza, 1998). Com o decorrer do tempo, começam a ocorrer reacções imunes específicas, lesionando o complexo mielina-oligodendrócito, e neste caso desenvolve-se uma situação crónica de doença (Oliveira & Souza, 1998) (Figura 4).

Os linfócitos T activados induzem a expressão de moléculas de adesão [molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula de adesão vascular (VCAM-1)] que permitem que a BHE expresse antígenos da classe II do MHC e se torne permeável, permitindo a passagem de células T CD4⁺ e T CD8⁺ para o espaço perivascular (Oliveira & Souza, 1998).

As ICAMs são glicoproteínas de cadeia única com uma estrutura semelhante à das imunoglobulinas (Peakman & Vergani, 1999). A ICAM-1 é expressa em células

endoteliais e em várias células envolvidas em processos imunológicos e tem um papel fisiológico de se ligar às integrinas (Peakman & Vergani, 1999).

O aumento da expressão de VCAM-1 na membrana celular endotelial leva à sua ligação com o seu co-receptor VLA-4 na circulação periférica permitindo a sua firme adesão e o extravasamento celular para o SNC (Graber *et al*, 2005). Um ensaio clínico revelou que o bloqueio de VLA-4 pelo Natalizumab resulta numa redução significativa de novas lesões durante um período de 6 meses (Graber *et al*, 2005). Actualmente, várias formulações de IFN- β demonstram uma diminuição das recaídas clínicas e de lesões visíveis por ressonância magnética em indivíduos com EM (Graber *et al*, 2005).

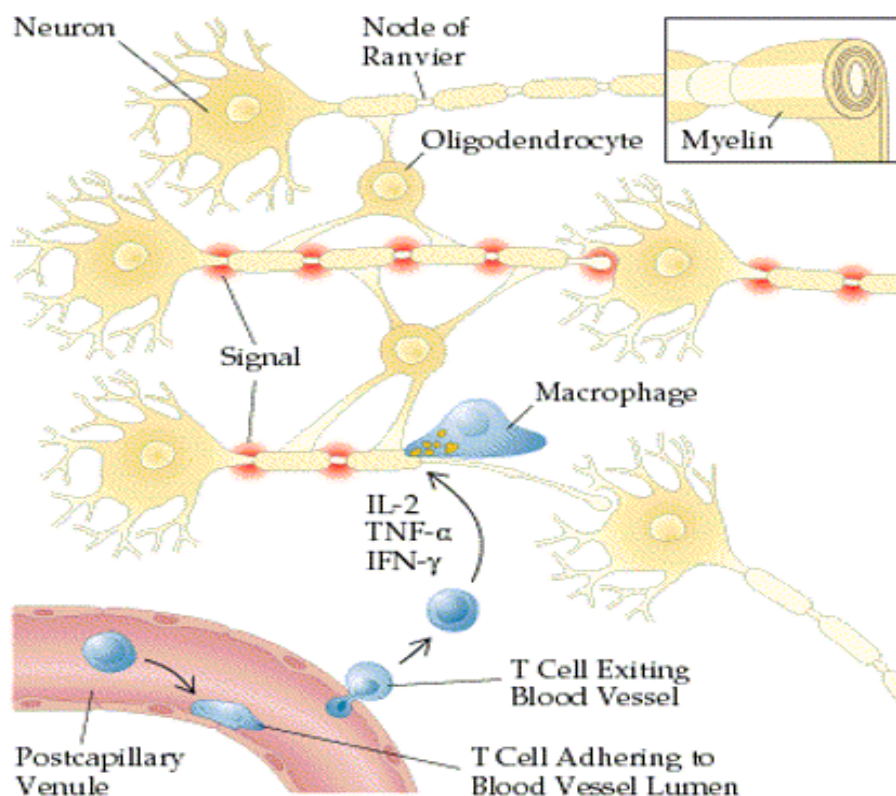


Figura 4 – Processo de adesão e infiltração das células T para o SNC (Medscape, 2012).

Como referido anteriormente o papel das células B na reacção de inflamação e dano axonal não é tão evidente embora os anticorpos possam actuar via opsonização, fixação

do complemento e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (Steinman *et al*, 2002). A activação das células B pode ser despoletada por antigénios virais ou bacterianos, nomeadamente antigénios que apresentem semelhanças com proteínas *self* ou por antigénios que despoletam também a auto-reactividade T (MOG e MBP) (Steinman *et al*, 2002).

De acordo com a informação encontrada e de uma forma sintética, na imunopatogénese da EM, as células T auto-reactivas CD4+ e CD8+ são activadas fora do SNC, passando depois pela BHE quando esta se torna permeável, pelo aumento das moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1 (Hohlfeld & Wekerle, 2005). Estas células T secretam citocinas como IL-2, TNF- α e IFN- γ que, por sua vez, estimulam células da microglia e astrócitos, assim como o início de uma resposta inflamatória (Hohlfeld & Wekerle, 2005). Macrófagos activados, células da microglia, células T CD8+ e até as próprias células B, actuam causando a destruição da mielina e o dano axonal (Hohlfeld & Wekerle, 2005) (Figura 5).

Desde sempre os danos axonais são considerados um marcador histopatológico da EM, no entanto, este tipo de danos é semelhante noutro tipo de doenças neurodegenerativas, como por exemplo na esclerose lateral amiotrófica, o que poderá indicar que os danos axonais, na EM, podem ocorrer simultaneamente com a desmielinização, mas não, necessariamente, como consequência da destruição da mielina (Haines *et al*, 2011). Estes danos incluem a presença de varizes e estruturas esferóides que se associam a um défice no transporte de proteínas e organelos ao longo do axónio e podem ser detectadas com técnicas de imuno-histoquímica: utiliza-se um anticorpo (marcador) específico para a proteína precursora da substância amilóide (APP) que em situações normais é rapidamente transportada ao longo dos axónios (Haines *et al*, 2011). Quando se verifica

um dano no axónio a sua acumulação é tão grande que esta se torna imunoreactivo, podendo ser detectada com um anticorpo específico (Haines *et al*, 2011).

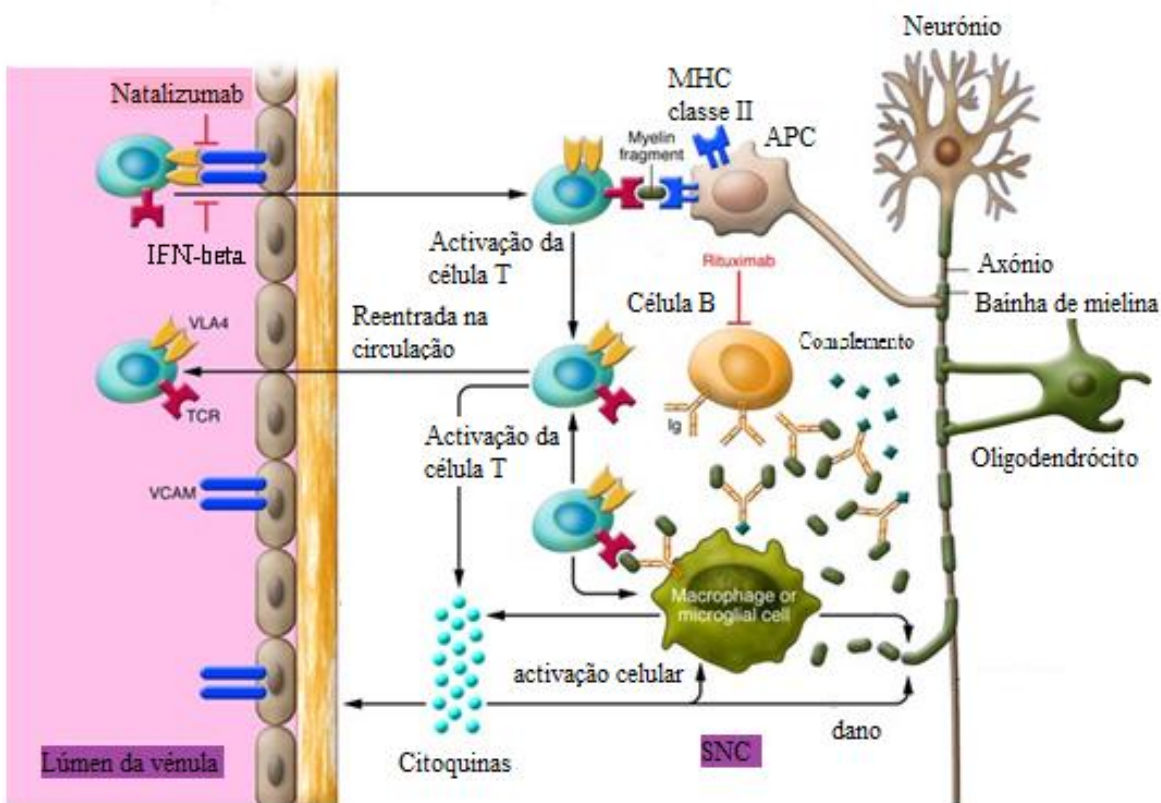


Figura 5 – Imunopatogénese da EM (adaptado de Hohlfeld & Wekerle, 2005).

6. Diagnóstico

Para se fazer o diagnóstico da EM são incluídos critérios clínicos e laboratoriais, sendo necessária uma interpretação correcta dos sinais e sintomas, no sentido de se demonstrar a disseminação de lesões no espaço e no tempo, e excluindo diagnósticos alternativos (Nessler & Brück, 2010; Polman *et al*, 2011). Como qualquer localização anatómica do SNC pode ser abrangida, o quadro clínico de indivíduos com EM é extremamente variável (Stüve & Oksenberg, 2010). A ressonância magnética, o líquido cefalorraquidiano e os estudos eletrofisiológicos contribuem significativamente para um diagnóstico precoce e definitivo da EM (Nessler & Brück, 2010).

Para a ajuda do diagnóstico desta doença utilizam-se os critérios de McDonald, que permitem a detecção da EM com um elevado grau de especificidade e de sensibilidade, permitindo assim um tratamento precoce da doença (Polman *et al*, 2011). No entanto, estes critérios parecem ser eficazes apenas na típica população adulta caucasiana, dado que existem recomendações específicas para a aplicação dos critérios de McDonald nas populações pediátricas, Asiáticas e da América Latina (Polman *et al*, 2011).

A progressão clínica da doença é avaliada pela acumulação da incapacidade neurológica, determinada através de ferramentas metodológicas válidas como a EDSS e *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS) (Stüve & Oksenberg, 2010) (Figura 6).

Pontuação	Descrição
1.0	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos num sinal funcional (FS).
1.5	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais que um FS.
2.0	Incapacidade mínima num FS.
2.5	Incapacidade leve num FS ou Incapacidade mínima em dois FS.
3.0	Incapacidade moderada num FS ou Incapacidade leve em três ou quatro. Deambulação plena.
3.5	Deambulação plena com incapacidade moderada num FS e mais do que incapacidade leve em vários FS.
4.0	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 500m.
4.5	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 300m.
5.0	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 200m.
5.5	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 100m.
6.0	Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100m com ou sem repouso.
6.5	Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20m sem repouso.
7.0	Incapaz de deambular além de cerca de 5m, mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira de rodas; capaz de andar de cadeira de rodas e se transferir
7.5	Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira de rodas; pode necessitar de ajuda para se transferir.
8.0	Essencialmente restrito ao leito ou cadeira de rodas, porém for a do leito a maior parte do dia; mantém muitas funções de autocuidado; uso geralmente eficaz dos braços.
8.5	Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso eficaz dos braços; mantém algumas funções de autocuidado.
9.0	Doente acamado e incapaz; pode comunicar e alimentar-se.
9.5	Doente acamado e totalmente incapaz; incapaz de comunicar ou se alimentar.

Figura 6 – Escala EDSS (adaptado de Kurtzke, 1983).

A MSSS foi concebida como uma ferramenta para comparar a gravidade da EM numa população, durante um determinado período de tempo, em todos os níveis da doença, usando uma única avaliação clínica num único ponto no tempo (Gray *et al*, 2008). Esta escala compara a progressão da doença em grupos de pacientes mas não na prática clínica, numa base individual (Gray *et al*, 2008).

6.1 Electro-fisiológico

A ressonância magnética é utilizada para se diagnosticar a EM (Polman *et al*, 2011). Neste exame diagnóstico, as lesões por espaço podem ser demonstradas com pelo menos uma lesão T2 (hiperintensa) em 2 de 4 locais considerados característicos da EM (justacortical, periventricular, infratentorial e espinhal medula) conforme especificado nos critérios originais de McDonald (Polman *et al*, 2011). Relativamente às lesões disseminadas no tempo, a ressonância magnética deve detectar o aparecimento de uma nova lesão T2 em comparação com o scan inicial de referência (Polman *et al*, 2011). Em mais de 85% dos doentes com EM, a ressonância magnética ao crânio mostra alterações (Griggs, 2002).

6.2 Laboratorial

O exame ao líquido cefalorraquidiano (LCR) é importante em casos em que a ressonância magnética não conseguiu confirmar a doença (Griggs, 2002; Polman *et al*, 2011). Um índice elevado de IgG no LCR, assim como a presença de 2 ou mais bandas oligoclonais parece indicar a natureza desmielinizante inflamatória e avaliar diagnósticos alternativos (Griggs, 2002; Polman *et al*, 2011). Segundo os critérios de McDonald, uma descoberta positiva no LCR pode ser usada para reduzir os requisitos da ressonância magnética para se detectar lesões disseminadas no espaço, sendo que

neste caso, são necessários, apenas, duas ou mais lesões detectadas pela ressonância magnética (Polman *et al*, 2011). Para complementar o diagnóstico da EM, apesar de não serem específicos, utilizam-se os potenciais evocados sensitivos, que medem a velocidade de condução ao longo dos nervos óptico, auditivo e somatossensitivos e estão, normalmente, diminuídos (Griggs, 2002).

7. Diagnóstico diferencial

Para se confirmar o diagnóstico de EM é crucial que se efectue um diagnóstico diferencial, por todas as implicações no prognóstico e escolha adequada de tratamento (Callegaro, 2001; Eckstein *et al*, 2001). São várias as doenças que exibem sinais e sintomas muito semelhantes, desde doenças inflamatórias desmielinizantes a nutricionais, no entanto, apesar do largo leque de possibilidades, as mais comuns são a encefalomielite aguda disseminada, neuromielite óptica, mielite transversa idiopática, doença de Sjögren, lúpus eritematoso sistémico, doença de Behçet e vasculite (Callegaro, 2001; Eckstein *et al*, 2001).

8. Tratamento

Durante o século XX, a maioria dos tratamentos da EM era limitado ao tratamento das complicações da doença e à utilização de corticoesteróides em casos de surtos (Prieto & Lema, 2003). Nos anos 70 começaram-se a usar imunossuppressores no sentido de reduzir a resposta imune exacerbada e descontrolada (Prieto & Lema, 2003). Actualmente, a terapia da EM baseia-se no uso de imunomoduladores, como o IFN- β e o acetato de glatiramer (AG), e de imunossuppressores, como o mitoxantrone (Novantrone®) e drogas biológicas, como por exemplo, o anticorpo natalizumab (Tysabri®) (Nessler & Brück, 2010), que é um anticorpo monoclonal, selectivo, contra

as moléculas de adesão (Boster *et al*, 2011). Em qualquer uma das situações, os resultados só serão os esperados com a adesão à terapêutica por parte dos doentes e, verifica-se que 36 a 39% dos doentes com EM não aderem convenientemente à terapêutica aplicada (Nessler & Brück, 2010).

8.1 Imunossuppressores

8.1.1 Corticoesteróides

Os corticoesteróides ligados aos seus receptores citoplasmáticos, entram no núcleo celular e inibem a transcrição de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1, IL-2, TNF e enzimas pro-inflamatórias, incluindo colagenase, elastase e activador do plasminogénio (Compston & Coles, 2002). Estes efeitos anti-inflamatórios têm sido muito utilizados para o tratamento agudo de EM, normalmente administrando metilprednisolona intravenosamente (Compston & Coles, 2002).

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória que pode ser manipulada de várias formas, o que permite bloquear a sua função em processos inflamatórios e, apesar dos corticoesteróides reduzirem claramente a produção de IL-1, não são específicos para esta citocina (Peakman & Vergani, 1999). Por outro lado, a IL-2 tem um papel fundamental na activação das células T, logo é um alvo muito importante na EM (Peakman & Vergani, 1999).

8.1.2 Outros

Uma boa alternativa no tratamento da EM é a utilização de anticorpos monoclonais (AM), que combinam uma alta potência biológica e selectividade da acção (Fontoura, 2010). Os efeitos terapêuticos dos AM são determinados pela molécula-alvo e

respectiva função, e no caso específico da EM, as moléculas alvo são os principais intervenientes na resposta imune, isto porque o principal benefício terapêutico da utilização destas moléculas é a alteração de funções do sistema imune na periferia e não no SNC especificamente (Fontoura, 2010).

O natalizumab é, até agora, o único AM aprovado para o tratamento, em monoterapia, da EM, sendo usado em indivíduos diagnosticados com a forma RR em que as terapias imunomoduladoras não tiveram sucesso, ou com cursos claramente agressivos, impedindo assim o seu uso como terapia de primeira linha da EM (Fontoura, 2010).

O natalizumab funciona principalmente através do bloqueio da interacção, nas células endoteliais, da integrina alfa-4 com o receptor da VCAM-1, impedindo assim a migração de linfócitos para o SNC, o que reduz significativamente a génese de novas lesões agudas (Fontoura, 2010).

Para além do natalizumab, outros 3 AM estão em desenvolvimento para estadios tardios da doença, nomeadamente o daclizumab, o alemtuzumab e o rituximab (Fontoura, 2010).

O daclizumab é um AM humanizado criado contra a cadeia α do receptor da IL-2, o CD25, sendo que ao bloquear esta interacção entre a IL-2 e CD25, o daclizumab inibe selectivamente a resposta imune exacerbada presente na EM (Fontoura, 2010).

O alemtuzumab é um AM humanizado criado contra o CD52, a glicoproteína presente nas células mononucleares do sangue periférico, excepto nos plasmócitos e nos tímócitos e o seu uso causaria uma imunossupressão maciça, quase como que um “reiniciar” do sistema imune (Fontoura, 2010).

O rituximab é um AM quimérico aprovado, actualmente, para o tratamento do linfoma não-Hodgkin e artrite reumatóide, no entanto tem também sido usado e estudado para outras doenças auto-imunes severas (Fontoura, 2010).

8.2 Imunomoduladores

Nos EUA, entre 1993 e 2010, a FDA aprovou quatro fármacos IFN- β , especificamente Betaseron®, Avonex®, Rebif® e Extavia® e um de acetato de glatiramero (Copaxone®), utilizados como imunomoduladores de primeira linha no tratamento da EM (Boster *et al*, 2011).

8.2.1 Citoquinas

As citoquinas são um grande e heterogéneo grupo de proteínas com diversas funções (Lake, 2004). Algumas são proteínas imunorreguladoras sintetizadas no interior das células linfocitárias e desempenham vários papéis na função do sistema imune e no controle da hematopoiese (Lake, 2004). O primeiro grupo de citoquinas a ser descoberto foi o dos IFNs, sendo que o IFN- β está aprovado para o tratamento da EM (Lake, 2004). É importante salientar que as interacções das citoquinas com as células-alvo resultam, muitas vezes, na libertação de uma cascata de diferentes citoquinas endógenas, que exercem os seus efeitos sequencial ou simultaneamente (Lake, 2004). Cada citoquina tem a sua própria toxicidade, sendo que o IFN- β pode induzir febre, anorexia, fadiga e sintomas gripais (Lake, 2004).

A manipulação das acções das citoquinas pode ser dirigida para inibir a função de uma citoquina que desempenhe um papel fundamental na promoção de determinada doença, ou para aumentar a actividade de uma citoquina específica que exerça um forte efeito benéfico (Peakman & Vergani, 1999).

8.2.2 Acetato de glatiramero

O AG foi a primeira terapia derivada do estudo do EAE, e está demonstrado que é um tratamento da EM, a longo prazo, eficaz e seguro (Boster *et al*, 2011). O AG possui vários mecanismos para alterar a expressão da doença, sendo um deles a indução da produção de citocinas pelos Th e a indução da produção de células T supressoras (Boster *et al*, 2011).

O AG não se encontra indicado para doentes com as formas de EM progressiva primária ou secundária, sendo usado apenas em doentes em ambulatório que tenham tido, pelo menos, uma recaída com significado clínico, nos 2 anos anteriores (Caramona, 2010). Este medicamento é auto-injectável por via subcutânea, o que poderá causar reacção local (Caramona, 2010). Outros efeitos adversos que podem surgir da sua toma são a vasodilatação, dor no peito, dispneia, taquicardia, artralgia, eritema, edema ou tremor (Caramona, 2010).

8.2.3 Outros

A ciclosporina é um agente imunossupressor eficaz no tratamento de algumas doenças auto-imunes, podendo ser usado de forma isolada ou em combinação com prednisona (Lake, 2004). Este fármaco é um supressor lipossolúvel que parece agir num estágio inicial na diferenciação das células T no receptor induzido pelo antígeno e bloqueia a sua activação (Lake, 2004). A ciclosporina liga-se à ciclofilina (proteína intracelular), formando um complexo que inibe a fosfatase citoplasmática, a calcineurina, que é necessária para a activação do factor de transcrição específico das células T, o NF-AT (Lake, 2004). A ciclosporina pode ser administrada por via oral ou de forma intravenosa, no entanto a sua absorção é lenta e incompleta (20-50%) quando é

administrada por via oral, e o fármaco é quase todo metabolizado e excretado pela bÍlis (Lake, 2004).

9. Terapêutica com IFN- β

Os IFNs, que têm funções imunomoduladoras, fazem parte de um grande grupo de moléculas naturais chamadas citocinas, que agem como mensageiros intercelulares e desempenham, no organismo, acções anti-vÍricas e anti-tumorais possuindo, igualmente, acções anti-proliferativas (Prieto & Lema, 2003). Existem mais de 20 moléculas com estas propriedades, classificadas em dois grupos, IFN do grupo I e IFN do grupo II (Prieto & Lema, 2003). Ao primeiro grupo pertencem o IFN- α e o IFN- β (produzidos por leucóцитos e fibroblastos) e ao segundo grupo o IFN- γ (produzidos por linfóцитos T activados e por células Natural Killers) (Prieto & Lema, 2003). O IFN- β está disponível na forma IFN- β -1b (obtido a partir de *Escherichia Coli* geneticamente modificada) e na forma IFN- β -1a (obtido a partir de células de ovário de hamster geneticamente modificadas) (Prieto & Lema, 2003), ambas obtidas através de tecnologia de ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante (Applebee & Panitch, 2009) (Figura 7).

O IFN- β -1a (Avonex® e Rebif®) é um conjunto de glicoproteÍnas com uma sequéncia de 166 aminoácidos idêntico ao IFN- β humano, no entanto com padrões de glicosilação diferentes (Applebee & Panitch, 2009). Já o IFN- β -1b (Betaseron®) não é glicosilado visto que as bactÍrias não conseguem glicosilar proteÍnas, tendo uma substituiçáo de serina por cisteÍna na posiçáo 17 para prevenir a agregaçáo e preservar a sua funçáo biológica (Applebee & Panitch, 2009; Manfredonia *et al*, 2008; Paolicelli *et al*, 2009). Esta molécula difere ligeiramente do IFN- β -1a porque tem apenas 165 aminoácidos devido a uma eliminaçáo da metionina N-terminal (Applebee & Panitch, 2009;

Manfredonia *et al*, 2008; Paolicelli *et al*, 2009) e demonstra uma menor actividade específica (Applebee & Panitch, 2009).

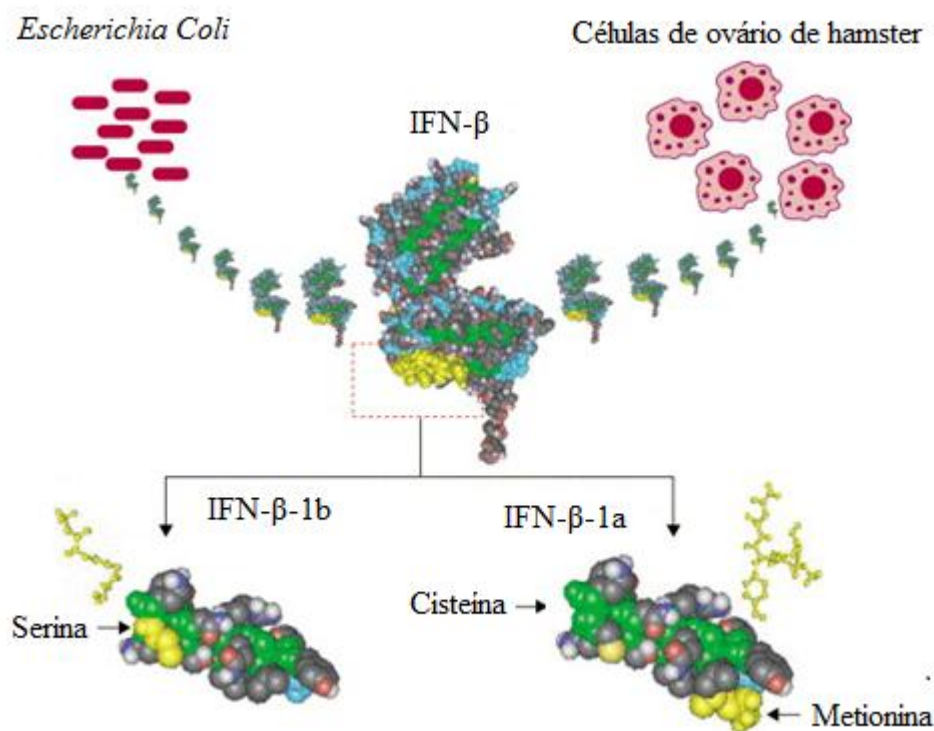


Figura 7 – Diferenças estruturais entre IFN- β -1a e IFN- β -1b (adaptado de Hemmer *et al*, 2005).

Os IFNs inibem a proliferação celular, sendo que os IFN- α e IFN- β são mais potentes que o IFN- γ , e também aumentam a expressão das moléculas do MHC nas superfícies celulares (Lake, 2004).

Alguns estudos clínicos revelam que o tratamento com o IFN- β , em pacientes com EM, demonstrou um efeito favorável desta citocina, com a taxa reduzida de exacerbações e uma menor gravidade da doença, demonstrando também menos lesões na ressonância magnética (Lake, 2004).

O IFN- β está indicado para reduzir a frequência e os surtos em doentes com EM nas formas remitente-recorrente e progressiva secundária, devendo o paciente ser seguido por um especialista (Caramona, 2010). Este fármaco não deve ser usado em casos de

depressão grave, epilepsia, disfunção hepática não compensada, gravidez e aleitamento (Caramona, 2010). Dada a administração ser por via subcutânea pode surgir irritação no local da injeção e sintomas do tipo gripal (Caramona, 2010). Mais raramente verificam-se alterações menstruais, instabilidade emocional, convulsões, aumento das enzimas hepáticas e alterações hematológicas (Caramona, 2010).

Alguns pacientes não demonstram resposta ao IFN- β ou, se a têm, é apenas inicial, sendo reduzida com o tempo (Hemmer *et al*, 2005). Um dos mecanismos propostos para estes resultados inclui a geração de anticorpos neutralizantes em resposta ao próprio IFN- β (Hemmer *et al*, 2005).

9.1 Mecanismo de acção

O IFN- β é uma molécula pleiotrópica (pode actuar sobre tipos celulares diferentes) e como tal com diversas actividades imunológicas (Prieto & Lema, 2003). Apesar do seu mecanismo de acção não ser totalmente conhecido, o IFN- β “corrige” o desequilíbrio da actuação dos linfócitos Th1 e Th2, a chamada imunomodulação (Prieto & Lema, 2003). Este fármaco promove a inibição da proliferação de linfócitos T auto-reactivos, a inibição da expressão dos antigénios do sistema HLA-II, a diminuição da expressão de adesinas, quimiocinas e metaloproteases do endotélio vascular; impede igualmente a migração de linfócitos T reactivos para o SNC e diminui a síntese de citocinas pro-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-12) aumentando a síntese das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 (Prieto & Lema, 2003). Estas observações sugerem que o IFN- β actua preferencialmente nos linfócitos Th2, secretores de IL-4 e IL-10 (Prieto & Lema, 2003) (Figura 8).

O IFN- β consegue também afectar a permeabilidade da BHE, prevenindo a passagem de células T activadas para o SNC, verificando-se assim, logo após o início do tratamento, uma diminuição de novas lesões através da ressonância magnética (Applebee & Panitch, 2009). Outra situação que se verifica, nos doentes tratados com este fármaco, é uma maior produção de VCAM, fazendo com que estas se liguem às células T activadas, mantendo-as assim afastadas do SNC (Applebee & Panitch, 2009).

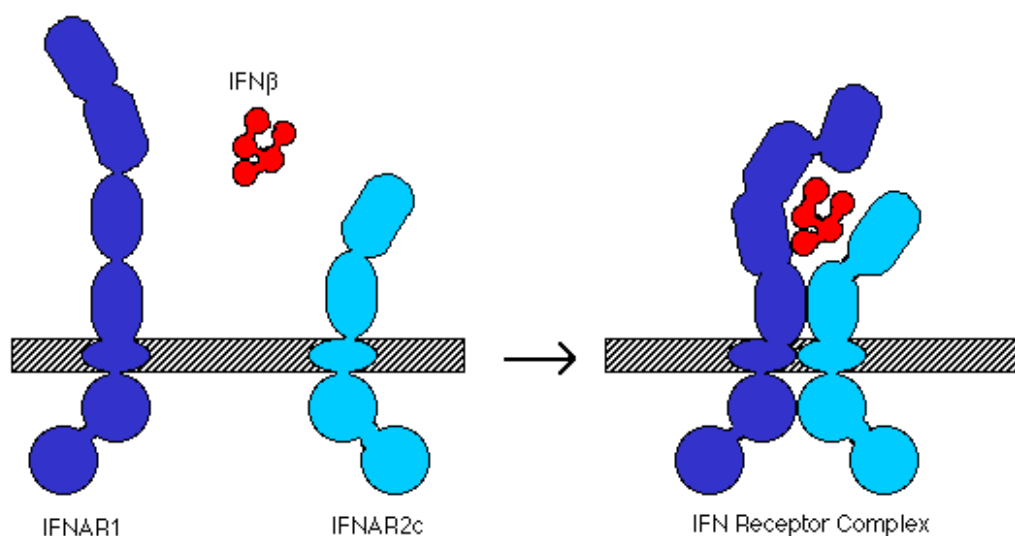


Figura 8 – Interação entre IFN- β e o seu receptor (Davidson College, 2012).

9.2 Eficácia

9.2.1 IFN- β -1a

Estudos efectuados revelaram que o IFN- β -1a é eficaz em doentes com EM, na fase RR, quando administrado em doses entre 22 e 44 μ g, 3 vezes por semana e por via subcutânea, prevenindo assim a progressão da doença (Applebee & Panitch, 2009; Manfredonia *et al*, 2008). O número de surtos foi significativamente inferior com as duas doses de IFN em relação ao grupo placebo, sendo que o intervalo entre surtos também aumentou e o número de lesões visíveis através de ressonância magnética diminuiu (Applebee & Panitch, 2009; Manfredonia *et al*, 2008).

9.2.2 IFN- β -1b

Estudos demonstram que o uso de IFN- β -1b reduz a frequência de surtos na forma RR da EM assim como a frequência de novas lesões na ressonância magnética, em comparação com indivíduos que foram medicados com o placebo. Para além disto também se verifica que o uso deste fármaco altera a progressão da incapacidade neurológica na mesma forma clínica de EM e diminui o número de hospitalizações (Applebee & Panitch, 2009; Paolicelli *et al*, 2009).

Mais recentemente também se comprovou que o tratamento com este tipo de IFN- β tem um efeito benéfico na progressão da incapacidade adquirida nas formas PS da EM (Applebee & Panitch, 2009; Paolicelli *et al*, 2009).

Nestes estudos foram administrados 8 milhões de unidades internacionais de IFN- β -1b por via subcutânea e em dias alternados, verificando-se que foi necessário mais tempo para se verificar deterioração neurológica quando comparados com o grupo placebo (Applebee & Panitch, 2009; Paolicelli *et al*, 2009).

9.3 Segurança e tolerabilidade

Os principais efeitos secundários da terapia com IFN- β são do tipo gripal, aumento da espasticidade, inflamação do local de aplicação e necrose cutânea, no entanto alguns estudos revelaram que a adesão à terapêutica aumentava quando os pacientes eram bem informados sobre os efeitos adversos (Applebee & Panitch, 2009).

Quando se compara a administração subcutânea de IFN- β -1a com IFN- β -1b verifica-se que as reacções no local de aplicação são muitos discrepantes, em alguns estudos verificam-se grandes diferenças, noutros praticamente nenhuma, o que sugere que varia

de doente para doente (Applebee & Panitch, 2009). Em qualquer uma das situações é aconselhável a utilização da técnica asséptica, o uso de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) para aliviar a dor e a febre e a variação do local de aplicação de forma a evitar danos na pele, inclusive a necrose, e caso esta se verifique deve suspender-se de imediato o tratamento (Applebee & Panitch, 2009).

Segundo alguns estudos verifica-se que a administração deste fármaco no período nocturno fez aumentar os níveis de IL-6, diminuir os níveis de cortisol e efeitos secundários sistémicos mais intensos quando comparados com injeções durante o dia (Applebee & Panitch, 2009).

Variados estudos apontam para disfunções hepáticas e hematológicas com o uso do IFN- β -1a, fazendo com que algumas enzimas hepáticas fiquem aumentadas, assim como redução de algumas células sanguíneas, nomeadamente neutrófilos, linfócitos e plaquetas, sendo que na maior parte das vezes, tanto as disfunções hepáticas como hematológicas são assintomáticas e resolvem-se espontaneamente ou com um ajuste da dose (Applebee & Panitch, 2009; Manfredonia *et al*, 2008).

9.4 Critérios de inclusão/exclusão

A terapêutica com imunomoduladores é recomendada como tratamento precoce caso o doente esteja diagnosticado com EM activa na forma RR ou PS com pontuação na escala EDSS menor ou igual a 6.5 (Callegaro, 2001). Deve possuir entre 18 e 50 anos no início do tratamento e ter apresentado pelo menos 2 surtos antes do seu início (Callegaro, 2001). É necessário que o próprio paciente ou um familiar seja capaz de garantir a adesão ao tratamento e que monitorize os efeitos adversos (Callegaro, 2001).

São excluídos deste tipo de tratamento doentes que tenham uma forma progressiva da doença, que a EM seja caracterizada, na escala EDSS, com pontuação maior que 6,5 e doentes do sexo feminino em que a possibilidade de concepção não possa ser devidamente controlada (Callegaro, 2001).

III. Discussão/Conclusão

Embora a etiologia da EM não seja ainda totalmente conhecida, sabe-se que vários factores ambientais, podem ser capazes de desencadear EM num indivíduo que seja geneticamente susceptível. De acordo com Compston (1999), Nexo e colaboradores (2011) percebe-se que os gémeos monozigóticos têm maior concordância do que gémeos dizigóticos no desenvolvimento da EM, mas esta é muito inferior a 100%, pelo que os factores ambientais assumem grande importância.

Além disso, até que se tenha estabelecido o diagnóstico de EM decorre um período mais ou menos longo, o que torna ainda mais difícil fazer a relação entre a exposição a determinado factor e o início da doença, daí que seja muito importante o desenvolvimento de novos estudos, inclusive em Portugal, onde se verifica uma grande ausência de dados nesta área.

Depois de um diagnóstico cuidado, e porque a EM tem sinais e sintomas comuns com outras doenças (Callegaro, 2001; Eckstein *et al*, 2001), há que estabelecer um tratamento adequado, que seja capaz de reduzir os sintomas e retardar o mais possível o desenvolvimento da incapacidade no indivíduo.

Uma das formas de tratamento da EM é o uso de imunomoduladores, entre os quais se destaca o IFN- β , apresentando-se nas formas IFN- β -1a (Avonex® e Rebif®) e IFN- β -1b (Betaseron®) (Applebee & Panitch, 2009; Manfredonia *et al*, 2008; Paolicelli *et al*, 2009). Este tratamento é normalmente bem tolerado, apesar dos efeitos adversos que tendem a diminuir com o passar do tempo, sendo os mais comuns os sintomas gripais e a reacção no local de administração (Caramona, 2010). Sabe-se que a informação prestada ao doente sobre o tratamento e seus efeitos secundários faz toda a diferença para a adesão à terapêutica.

O IFN- β “corrige” o desequilíbrio da actuação dos linfócitos Th1 e Th2 e, alterando a permeabilidade da BHE e induzindo a sua ligação às VCAM, impede que as células T activadas passem o SNC (Applebee & Panitch, 2009), diminuindo os surtos, prevenindo futuras exacerbações e, conseqüentemente, a progressão da doença.

Está provado que o uso de IFN- β em pacientes com a forma RR e PS reduz o número de surtos de forma significativa e faz com que a doença progrida de forma mais lenta. Esta melhoria consegue-se de forma segura e com efeitos colaterais transitórios bem tolerados pelos pacientes. No entanto, todos os tratamentos disponíveis actualmente apenas adiam um fim trágico e doloroso, tanto para o paciente como para quem o rodeia, de forma que é imprescindível a continuação de estudos sobre esta patologia de forma a criar uma solução definitiva para a EM.

III. Bibliografia

A

Applebee, A; Panitch, H. (2009). Early stage and long term treatment of multiple sclerosis with inteferon-β. *Biologics: Targets & Therapy*, 3, pp. 257-271.

B

Boster, A; Bartoszek, M; O'Connell, C; Pitt, D; Racke, M. (2011). Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(5), pp. 319-332.

C

Cadavid, D; Tang, Y; O'Neill, G. (2010). Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis. *Revista de Neurologia*, 51, pp. 321-329.

Callegaro, D. (2001). *Diagnóstico e Tratamento da Esclerose Múltipla*. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.

Caramona, M; Esteves, A; Gonçalves, J; Macedo, T; Mendonça, J; Osswald, W; Pinheiro, R; Rodrigues, A; Sampaio, C; Sepodes, B; Teixeira, A. (2010). *Prontuário Terapêutico – 9. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde*.

Carpenter, C; Griggs, R; Loscalzo, J. (2002). Doenças desmielinizantes e inflamatórias. In: Griggs, R. *Cecil Medicina Interna Básica* quinta edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A, pp. 886-890.

Compston, A. (1999). The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *The Royal Society*, 354, pp. 1623-1634.

Compston, A; Coles, A. (2002). Multiple Sclerosis. *Lancet*, 359, pp. 1221-1231.

D

Davidson College [Em linha]. Disponível em <http://www.bio.davidson.edu/courses/immunology/Students/spring2000/white/ifnbeta.html#structure>. [Consultado em 25/03/2012].

E

Ebers, G; Goodin, D. (2007) *Multiple Sclerosis: Epidemiology, Genetics and Environmental Factors*. Worthing: Parexel MMS Europe Ltd.

Eckstein, C; Saidha, S; Levy, M. (2001). A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, DOI 10.1007/s00415-011-6240-5.

F

Fontoura, P. (2010). Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis – Paradigm shifts and emerging challenges. *Landes Bioscience*, 2:6, pp. 670-681.

G

Graber, J; Zhan, M; Ford, D; Kursch, F; Francis, G; Bever, C; Panitch, H; Calabresi, P; Dhib-Jalbut, S. (2005). Interferon-h-1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: implications for its mode of action in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 161, pp. 169-176.

Gray, O; Jolley, D; Zwanikken, C; Trojano, M; Grand'Maison, F; Duquette, P; Grammond, P; Bergamaschi, R; Giuliani, G; Taffi, R; Hupperts, R; Petersen, T; Boz, C; Rio, M; Van Pesch, V; Rouillet, E; Lechner-Scott, J; Izquierdo, G; Cristiano, E; Pöhlau, D; Fiol, M; Arruda, W; Deri, N; Flechter, S; Paine, M; Savino, A; Cabrera-Gomez, J; Hoffmann, M; Butzkueven, H. (2008). The Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) re-examined: EDSS rank stability in the MSBase dataset increases 5 years after onset of multiple sclerosis. *Neurology Asia*, 13, pp. 217-219.

Grigoriadis, N; Hadjigeorgiou, G. (2006). Virus-mediated autoimmunity in Multiple Sclerosis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 3, pp. 1740-2557.

H

Haines, J; Bradford, Y; Garcia, M; Reed, A; Neumeister, E; Pericak-Vance, M; Rimmler, J; Menold, M ; Martin, E ; Oksenberg, J ; Barcellos, L ; Licoln, R ; Hause, S. (2002). Multiple susceptibility loci for multiple sclerosis. Oxford University Press, 11, pp. 2251–2256.

Haines, J; Inglese, M; Casaccia, P. (2011). Axonal Damage in Multiple Sclerosis. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78, pp. 231-243.

Handel, A; Williamson, A; Disanto, G; Dobson, R; Giovannoni, G; Ramagopalan, V. (2011). Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *Plos One*, 6 (1).

Hedegaard, C; Chen, N; Sellebjerg, F; Sorensen, S; Leslie, R; Bendtzen, K; Nielsen, C. (2009). Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis: a role in regulating cytokine responses to MBP. *Immunology*, 128, pp. 451-461.

Hemmer, B; Stüve, O; Kieseier, B; Schellekens, H; Hartung, H. (2005). Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 4, pp. 403-412.

Hilas, O; Patel, P; Lam, S. (2010). Disease Modifying Agents for Multiple Sclerosis. *The Open Neurology Journal*, 4, pp. 15-24.

Hohlfeld, R; Wekerle, H. (2005). Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*, 1, pp. 34-44.

Hurwitz, B. (2009). The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 12, pp. 226-230.

K

Kakalacheva, K; Comabella, M. (2010). Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: causation or association? *Future Microbiology*, 5, pp. 1617-1619.

Kakalacheva, K; Lünemann, J. (2011). Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Letters*.

Klawiter, E; Piccio, L; Lyons, J; Mikesell, R; O'Connor, K; Cross, A. (2010). Intrathecal Anti-MOG Antibody Production is Elevated in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 67, pp. 1102–1108.

Kurtzke, J. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, pp. 1444-1452.

L

Lake, D; Briggs, A; Akporiaye, E. (2004). Immunopharmacology. *In: Katzung, B. Basic e Clinical Pharmacology* ninth edition. United States, Mc Graw Hill, pp. 931-957.

Lublin, F; Reingold, S. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, pp. 907-911.

Lünemann, J; Kamradt, T; Martin, R; Münz, C. (2007). Epstein-Barr virus: Environmental Trigger of Multiple Sclerosis?. *Journal of Virology*, 81, pp. 6777-6784.

M

Manfredonia, F; Pasquali, L; Dardano, A; Ludice, A; Murri, L. Monzani, F. (2008). Review of the clinical evidence for interferon β 1a (Rebif®) in the

treatment of multiple sclerosis, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(2) pp. 321–336.

Marrie, A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet neurology*, 3, pp. 709-718.

MayoClinic [Em linha]. Disponível em <http://www.mayoclinic.com>. [Consultado em 18/02/2012].

Medscape [Em linha]. Disponível em <http://www.medscape.com/content/2003/00/45/35/453515/art-fig1.gif>. [Consultado em 18/02/2012].

Mikaeloff, Y; Caridade, G; Tardieu, M; Suissa, S. (2007). Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain, a journal of neurology*, 130, pp. 2589-2595.

Moreira, M; Felipe, E; Mendes, M; Tilbery, C. (2000). Esclerose múltipla, estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr*, 58, pp. 460-466.

N

Nessler S; Brück, W. (2010). Advances in multiple sclerosis research in 2009. *Journal of neurology*, 257, pp. 1590-1593.

Nexo, B; Christensen, T; Frederiksen, J; Møller-Larsen, A; Oturai, B; Villesen, P; Hansen, B; Nissen, K; Laska, M; Petersen, T; Bonnesen, S; Hedemand, A; Wu, T; Wang, X; Zhang, X; Brudek, T; Maric, R; Søndergaard, H; Sellebjerg, F;

Brusgaard, K; Kjeldbjerg, A; Rasmussen, H; Nielsen, A; Nyegaard, M; Petersen, T; Borglum, A; Pedersen, F: (2011). The Etiology of Multiple Sclerosis: Genetic Evidence for the Involvement of the Human Endogenous Retrovirus HERV-Fc1. *Plos One*, 6(2).

O

Oliveira, E; Souza, N. (1998). Esclerose Múltipla. *Revista de Neurociências*, 6, pp. 114-118.

P

Paolicelli, D; Direnzo, V; Trojano, M. (2009). Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics: Targets & Therapy*, 3, pp. 369-376.

Pierrot-Deseilligny, C; Souberbielle, J. (2010). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?. *Brain, a journal of neurology*, 133, pp. 1869-1888.

Polman, C; Reingold, S; Banwell, B; Clanet, M; Cohen, J; Filippi, M; Fujihara, K; Havrdova, E; Hutchinson, M; Kappos, L; Lublin, F; Montalban, X; O'Connor, P; Sandberg-Wollheim, M; Thompson, A; Waubant, E; Weinshenker, B; Wolinsky, J. (2011). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*, 69, pp. 292-302.

Prieto, J; Lema, M. (2003). Interferón β en la esclerosis múltipla. *Revista de Neurologia*. 36, pp. 980-990.

Pugliatti, M; Rosati, G; Carton, H; Riise, T; Drulovic, J; Ve'csei, L; Milanov, I. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*, 13, pp. 700–722.

R

Raghuwanshi, A; Joshi, S; Christakos, S. (2008). Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 105, pp. 338–343.

Ramagopalan, S; Maugeri, N; Handunnetthi, L; Lincoln, M; Orton, S; Dyment, D; DeLuca, G; Herrera, B; Chao, M; Sadovnick, A; Ebers, G; Knight, J. (2009). Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D. *Plos Genetic*, 5(2).

S

Sá, J; Paulos, A; Mendes, H; Becho, J; Marques, J; Roxo, J. (2006). The prevalence of multiple sclerosis in the District of Santarém, Portugal. *Journal of Neurology*, 253, pp. 914-918.

Sá, J. (2010). Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Revista de Neurologia*, 51, pp. 387-392.

Steinman, L; Martin, R; Bernard, C; Conlon, P; Oksenberg, J. (2002). Multiple sclerosis: deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annual Review of Neuroscience*, 25, pp. 491-505.

Stüve, O; Oksenberg, J. (2010). *Multiple Sclerosis Overview*. Bookshelf U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health.

T

Tamashiro, W; Santos, L. (2005). Linfócitos. *In*: Carvalho, H; Collares, C. *Células uma abordagem multidisciplinarity*. São Paulo, Editora Manole Ltda., pp. 392-411.

Teutsch, S; Booth, D; Bennetts, B; Heard, R; Stewart, G. (2003). Identification of 11 novel and common single nucleotide polymorphisms in the interleukin-7 receptor-a gene and their associations with multiple sclerosis. *European Journal of Human Genetics*, 11, pp. 509–515.

The Multiple Sclerosis Research Center [Em linha]. Disponível em www.msrmc.co.uk. [Consultado em 18/02/2012].

W

Wingerchuk, D. (2011). Environmental Factors in Multiple Sclerosis: Epstein - Barr virus, Vitamin D, and Cigarette Smoking. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78, pp. 221-230.

Z

Zozulya, A; Wiendly, H. (2008). The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nature clinical practice neurology*, 4, pp. 384-398.