



ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS DA DOENÇA

Beatriz da Costa Aguiar Alves¹

Renata Vieira Angeloni²

Ligia Ajaimé Azzalis³

Edimar Cristiano Pereira⁴

Fábio Ferreira Perazzo⁵

Paulo César Pires Rosa⁶

David Feder⁷

Virginia Berlanga Campos Junqueira⁸

Fernando Luiz Affonso Fonseca⁹

RESUMO: Introdução: A esclerose múltipla é uma doença de causa desconhecida e sem cura, caracterizada por múltiplos focos de desmielinização ao longo do sistema nervoso central. Os sintomas podem ser confundidos com os de outras doenças do sistema nervoso central, o que dificulta seu diagnóstico, e danos provocados culminam com inúmeros déficits neurológicos. Os tratamentos oferecidos atualmente buscam reduzir a atividade inflamatória e os surtos causados pela doença, permitindo uma melhora na qualidade de vida do paciente e uma redução da incapacidade adquirida ao longo dos anos. **Objetivos:** O objetivo desta revisão foi realizar um levantamento dos tratamentos oferecidos aos pacientes, relatando as principais finalidades, principais resultados, efeitos colaterais mais comuns e aceitação ao tratamento. **Metodologia:** A revisão foi realizada com base em artigos

¹Doutora em Genética/ Biologia pela USP, Pesquisadora associada da Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Santo André, Brasil. E-mail: bcaalves@uol.com.br

²Aluna de graduação do curso de Farmácia e Bioquímica do Instituto de Ciências Químicas, Ambientais e Farmacêuticas - Universidade Federal de São Paulo, (UNIFESP) Diadema (SP), Brasil. E-mail: renata.angeloni@gmail.com

³Doutora em Ciências Biológicas/Bioquímica pelo Instituto de Química – USP. Atualmente é professora adjunta do Instituto de Ciências Químicas, Ambientais e Farmacêuticas - Universidade Federal de São Paulo, (UNIFESP) Diadema (SP), Brasil. E-mail: laazallis@uol.com.br

⁴Doutor em Farmácia pela USP - São Paulo. Atualmente é Professor Adjunto II do Instituto de Ciências Químicas, Ambientais e Farmacêuticas - Universidade Federal de São Paulo, (UNIFESP) Diadema (SP), Brasil. E-mail: edimar.pereira@unifesp.br

⁵Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo. Atualmente é Professor Adjunto I do Instituto de Ciências Químicas, Ambientais e Farmacêuticas - Universidade Federal de São Paulo, (UNIFESP) Diadema (SP), Brasil. E-mail: ffperazzo@yahoo.com

⁶Doutor em Química pela Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Atualmente é Professor Doutor da Universidade Estadual de Campinas, Brasil. E-mail: pcr27@gmail.com

⁷Doutor em Medicina (Pneumologia) pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Atualmente é Professor Titular de Farmacologia da Fundação do ABC, Santo André-SP, e Preceptor do Ambulatório de Medicina Geral e Familiar do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal de São Paulo. E-mail: feder2005@gmail.com

⁸Doutora em Bioquímica pela Universidade de São Paulo. Atualmente é Professora Titular da Universidade Federal de São Paulo e Diretora Acadêmico do Campus de Diadema (SP) da UNIFESP. E-mail: virginia.junqueira@gmail.com

⁹Doutor em Medicina, Coordenador do Curso de Gestão em Saúde Ambiental da Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Santo André, Brasil. E-mail: profferfonseca@gmail.com

publicados a partir de 2000 em revistas nacionais, internacionais encontrados nos bancos de dados PubMed e Scielo, bem como em sites de associações para pacientes com EM. Foram considerados na pesquisa dados sobre tratamentos tradicionais, inovadores e de estudo clínico-farmacológico, com parâmetros de busca pesquisados no banco de dados PubMed foram: *Multiple Sclerosis (#1)*, *Treatment (#2)*, *Dysmyelination (#3)*, *Outbreak (#4)*. **Resultados:** Não existe um tratamento específico para a doença: esse varia com a evolução e com o estado do paciente. **Conclusão:** O médico deverá acompanhar o tratamento indicado, adequar a dose sempre que necessário e estar atento aos efeitos colaterais e à eficácia do medicamento, tendo como foco a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Tratamento. Efeito colateral.

MULTIPLE SCLEROSIS: A REVIEW OF MAIN TREATMENTS

ABSTRACT: Introduction: Multiple sclerosis is a disease of unknown cause represented by multiple sites of demyelization throughout the central nervous system. The damage culminates in the accumulation of neurological disability and symptoms, although variable, are often confused with other central nervous system diseases, leading to difficulties in its diagnosis. Treatments offered nowadays aim to reduce inflammatory activity caused by the disease, and reduce the disease's outbreaks, thus allowing for an improved quality of life of patients and an increased reduction of disability acquired over the years. **Objective:** This study is intuited to survey treatments offered to patients, reporting the main aims, the main results, most common side effects and overall acceptability to treatment. **Methodology:** The review was based on articles published since 2000 in national and international periodics found in the PubMed and SciELO database as well in associations and websites for patients with MS. Were included in the survey data traditional and innovative treatments as well as clinical-pharmacological study; search parameters surveyed in PubMed and Scielo database were: Multiple Sclerosis (# 1), Treatment (# 2), Dysmyelination (# 3), Outbreak (# 4). **Results:** There is no specific treatment for the disease; it depends on the evolution of it and the patient's condition. **Conclusion:** The physician should monitor the treatment given to the patient, adjusting the dose and changing the treatment when necessary, it's important to evaluate the risk- benefit of the drug, focusing on quality of life to the patient.

Keywords: Multiple sclerosis. Treatments. Side-effects.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença que se caracteriza por múltiplos focos de degeneração das bainhas de mielina (desmielinização), que são as membranas que envolvem interna e externamente as fibras nervosas do SNC e que

permitem que o impulso elétrico da neurotransmissão ocorra com velocidade e de maneira precisa. A bainha de mielina lesionada poderá se regenerar sem prejuízo de função; entretanto, as inflamações podem evoluir para cicatrização, provocando uma lesão irreversível e perda da função original (PUCCIONI-SOHLER et al., 2001; MERK, 2012; ABEM, 2013).

A doença é classificada de acordo com a frequência de surtos: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) e Esclerose Múltipla Progressivo-Recorrente (EMPR).

A EMRR ou surto remissão é a forma mais comum em pessoas com menos de 40 anos. Neste caso, os surtos ocorrem de maneira súbita, podendo durar dias ou semanas. Com a evolução da doença, há aumento na frequência de surtos no paciente e de chances de aparecimento de sequelas (ABEM, 2013; ANEM, 2013; ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2012). A EMPP, por sua vez, é a fase posterior à EMRR, quando a doença evolui. O paciente apresenta surto, porém a recuperação torna-se incompleta, com acúmulo progressivo dos sintomas (ABEM, 2013; ANEM, 2013). Quando a EMRR evolui com sintomas lentos e progressivos, temos a Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP). Esta é a forma mais incapacitante e problemática para o tratamento e é comum em pacientes que sofreram os primeiros sintomas após os 40 anos de idade (ANEM, 2013). Por fim, a EMPR é caracterizada por surtos desde o início da doença. A doença evolui progressivamente com os surtos e a cada crise há progressão clara das incapacitações (ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2012).

Não existem sintomas característicos da doença, pois eles variam de paciente a paciente, de acordo com a área (ou via) acometida de desmielização e evolução da doença. Alguns dos possíveis sintomas são fala mais lenta, palavras arrastadas, voz trêmula, disfagias, fadiga (cansaço intenso e momentâneo), interferência na memória e nas execuções das tarefas, depressão, ansiedade, transtorno de humor, irritabilidade, flutuação entre depressão e mania, interferência na frequência e urgência de urinar, retenção urinária, constipação fecal, urgência fecal, visão embaçada, visão dupla, perda de equilíbrio, tremores, ataxia, vertigens, náuseas, falta de coordenação, fraqueza, espasticidade, disfunção erétil, diminuição na lubrificação vaginal nas mulheres, entre outros (ABEM, 2012).

Esses sintomas podem ser brandos ou pouco perceptíveis e muitas vezes são similares às outras doenças neurológicas, dificultando o diagnóstico da esclerose múltipla. Como não há até o momento um exame específico para avaliar o desgaste da mielina, o neurologista deve ficar atento ao tempo e espaço do surgimento dos sintomas, ao histórico do paciente e requerer testes para avaliação de coordenação, reflexos e sensibilidades, além dos exames que podem detectar lesões neurológicas como a ressonância magnética do sistema nervoso central, exame do líquido cefaloraquiano e exame do potencial evocado (ABEM, 2012; ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2012; TYLBERRY et al., 2000).

Os tratamentos oferecidos para a Esclerose Múltipla buscam reduzir a atividade inflamatória e os surtos provocados pela doença e minimizar os sintomas,

permitindo, assim, uma melhora na qualidade de vida do paciente e uma redução da incapacidade adquirida ao longo dos anos (ABEM, 2012). O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica dos principais tratamentos recomendados para pacientes com esclerose múltipla, relatando a eficácia terapêutica e a aplicabilidade para o tipo de esclerose.

2 METODOLOGIA

A revisão foi realizada com base em artigos publicados a partir de 2000 em revistas nacionais, internacionais e em sites de associações para pacientes com EM. Para tanto, foram consultados os bancos de dados PubMed e Scielo. Foram considerados na pesquisa dados sobre tratamentos tradicionais, inovadores e de estudo clínico-farmacológico. Os parâmetros de busca pesquisados no banco de dados PubMed foram: *Multiple Sclerosis* (#1), *Treatment* (#2), *Dysmyelination* (#3), *Outbreak* (#4). Os artigos encontrados através dessa estratégia foram revisados em duas ocasiões em série, para garantir a adequação da amostra. Uma estratégia similar foi executada no banco de dados SciELO, usando os mesmos parâmetros mencionados em Português. Foram incluídos os artigos que apresentaram em seu resumo ao menos a combinação de três dos termos #1, #2, #3, #4 estabelecidos.

3 RESULTADO

Os tratamentos podem ser classificados em tradicionais (glicocorticóides, imunomoduladores, imunossupressores, plasmaférese, imunoglobulina humana intravenosa, terapia combinada, estatinas, fingolimode e natalizumabe) e alternativos e complementares (Vitamina D, fisioterapia e terapia ocupacional).

3.1 GLICOCORTICÓIDES

O uso de altas doses de metilprednisolona (MP) é o tratamento mais indicado para o controle dos surtos causados pela doença. Até o momento, são poucos os estudos comparando doses e vias de administração das diferentes preparações dos glicocorticóides, ou mesmo demonstrando o benefício destes medicamentos sobre a recuperação natural dos surtos (MOREIRA et al., 2002). Segundo os autores, o uso da MP IV 500 mg/dia por cinco dias demonstrou efeito benéfico sobre a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) e os escores funcionais na primeira semana do tratamento. As doses de MP IV (variando de 500 mg/dia e 2000 mg/dia – por cinco dias) em pacientes com EMRR comprovaram que dose mais elevada

apresenta maior redução do número de lesões e do número de novas lesões com realce no terceiro e sexto dias de tratamento. Porém, devido ao modo de descontinuação do medicamento, foi observado um segundo pico de realce pelo gadolínio (Gd). Segundo os autores, pacientes que utilizaram 500 mg de MP oral durante dez dias com retirada decrescente no tratamento de EMRR mostraram significativo benefício do tratamento de curta duração; além disso, pacientes com EMRR tratados com pulsos regulares de MP IV durante cinco anos apresentaram menor volume dos buracos negros em T1 e menor atrofia cerebral com maior intervalo de piora do EDSS, quando comparados a pacientes que receberam MP IV somente durante os surtos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao volume de lesão em T2 ou a taxa anual de surtos (MOREIRA et al., 2002).

3.2 IMUNOMODULADORES

O tratamento com imunomoduladores pode ser considerado pelos médicos após a primeira crise, desde que o diagnóstico de EM seja estabelecido pela presença de disseminação espacial e temporal definidas pelo Painel Internacional. O seu uso é indicado para pacientes com EMRR e EMSP com presença de surtos e ainda há incertezas da sua eficácia no tratamento da forma EMSP sem surto.

Os imunomoduladores comumente utilizados no tratamento da EM são o acetato de glatirâmer (Copaxone®), o Interferon beta 1a (Avonex® e o Rebif®) e o Interferon beta 1b (Betaferon®). Os Interferons são *citosinas produzidas por quase todas as células dos vertebrados* em resposta a vírus, bactérias e outros antígenos (TILBERY et al., 2002; HEPATITISCARE, 2012; CRUZ et al., 2000). Tanto o Interferon beta 1a quanto o Interferon beta 1b, por atuarem na inflamação do sistema nervoso central, são os imunomoduladores mais utilizados para tratamento da esclerose do tipo remissiva recorrente (EMRR; ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2012).

O acetato de glatirâmer complementa o tratamento com os imunomoduladores, mas também poderá ser indicado como substituto no tratamento de esclerose em caso de falha do Interferon (CALLEGARO, 2001).

A via de administração dos imunomoduladores é variável: o Interferon beta 1a é administrado por via subcutânea três vezes na semana (Rebif® 22mcg ou 44mcg) ou intramuscular, uma vez por semana (Avonex® 30mcg); o Interferon beta 1b é administrado em dias alternados, por via subcutânea (Betaferon® 8000UI); o acetato de glatirâmer, por sua vez, deve ser utilizado diariamente pela via subcutânea (Copaxone® 20mg) (ABEM, 2013).

Segundo Tilbery e col. (2000), há melhora em 50% da média dos surtos em pacientes que realizaram o tratamento com Interferon beta 1a por um ano, e a diminuição da progressão da doença em relação ao grupo controle. Dos 19

pacientes que realizaram ressonância magnética, ao comparar com as ressonâncias realizadas no início do estudo, 10 apresentaram diminuição no número e volume da lesão desmielizante, 5 não apresentaram alteração e 4 tiveram aumento de lesão desmielizante. Os efeitos adversos observados foram febre (26%) e parestesia em 14% dos casos e um caso de depressão, onde foi necessária a interrupção do tratamento.

Estudo de comparação entre o uso de IFN beta 1a (Avonex®) e o IFN beta -1a (Rebif®) e placebo no tratamento de esclerose múltipla remittente recorrente por dois anos mostrou redução na taxa de agudização detectada através da IRM medida pela média do número de lesões que realçavam com o Gd, a redução do volume total da carga de lesão em T2 e na taxa de progressão de um ponto no EDSS. Porém, o estudo com o Avonex evidenciou redução menor na frequência dos surtos no primeiro ano de tratamento em comparação ao observado em pacientes que tinham completado dois anos de terapia, sugerindo que a plenitude dos benefícios da terapia possa ser retardada em um ano ou mais após o início do tratamento (MOREIRA et al., 2002).

No caso da administração de imunomoduladores, as principais alterações que ocorrem são hematológicas (linfopenia, neutropenia, leucopenia) e as hepáticas (aumento das enzimas) (SOUZA, 2012); foram registrados casos raros de exacerbação de hepatite B e C, portanto, deve ser realizado acompanhamento com hemograma completo e da função hepática (enzimas hepáticas) mensalmente no primeiro trimestre de utilização do medicamento e posteriormente a cada 4 meses, sendo que o seu uso deverá ser suspenso no caso de alteração (CALLEGARO, 2001; TILBERY et al., 2009). Alguns dos efeitos colaterais associados ao uso de Interferon são dores de cabeça, dores musculares, febre, fadiga e agravamento de sintomas anteriores (referentes à doença) (ABEM, 2013). O sintoma Flu-like (febre, mialgia, cefaléia, fadiga e calafrios) é o principal após a administração do imunomodulador, ocorre em 75% dos pacientes sendo mais frequente em mulheres e pessoas com baixo peso corporal. Acredita-se que a causa seja efeito direto dos imunomoduladores nos neurônios hipotalâmicos e o aumento das citosinas inflamatórias (IL-6, INF gama e prostaglandinas). No local da aplicação há relatos de dor, irritação na pele, nódulos subcutâneos e reações eritematosas, porém ocorre em maior incidência com o acetato de glântimer do que com o Interferon e variada a via de administração, as aplicações intramusculares possuem menor incidência que as subcutâneas. Técnicas erradas de aplicação e cuidados pós-aplicação estão relacionados com necrose cutânea, apresentada por 5% dos pacientes (TILBERY et al., 2009).

Apesar dos dados existentes ainda serem ambíguos e a mensuração incerta, estudo relata que a frequência de anticorpos neutralizantes é menor durante o tratamento com IFN b-1a do que com IFN b-1b, e sua presença pode estar associada à redução da eficácia do tratamento (MOREIRA et al., 2002). É importante ressaltar que mulheres em idade reprodutiva que estejam utilizando o Interferon beta devem usar meios anticoncepcionais seguros; no caso de planejamento de gravidez, a mulher deverá interromper o uso do Interferon beta (LANA-PEIXOTO et al., 2002).

Cruz e colaboradores (2000) relatam que há dois grandes estudos sobre terapia com IFN- β para EM e que este apresenta poucos efeitos colaterais descritos, nenhum caso de pacientes que desenvolveu fenômenos auto-imunes ou isquêmicos. Já a terapia com Interferon beta 1a (IFN- α) vem sendo associada à exacerbação de doenças auto-imunes, fenômeno de Raynaud com necrose digital, manifestação isquêmica, isquemia coronária, colite isquêmica, neuropatia óptica anterior à isquêmica e vaso espasmo na retina levando a oclusão de capilares retinianos.

O índice de abandono do tratamento com imunomodulador é de aproximadamente 25% dos pacientes nos dois primeiros anos, e 27% após 5 anos de tratamento. A principal causa do abandono após um ano do início da utilização do imunomodulador é a expectativa exagerada da eficácia do tratamento. Outro motivo da descontinuação é a perda da eficácia do medicamento (TILBERY et al., 2009). Segundo os autores, não há relatos de interação medicamentosa, porém, deve-se ter um monitoramento mais atencioso no caso de associação com anticonvulsivantes, antidepressivos, ticlopidina e antiinflamatórios não esteróides.

O Acetato de glatirâmer é um polímero de quatro aminoácidos (alanina, glutamina, lisina e tirosina), sendo uma cópia sintética da proteína básica da mielina (HAUSSEN, 2004). Segundo alguns estudos, acetato de glatirâmer (AG) reduz a frequência dos surtos e da taxa de progressão de um ponto no EDSS, além de redução significativa dos surtos num período prolongado de mais de dois anos (MOREIRA et al., 2002).

3.3 IMUNOSSUPRESSORES

O tratamento com imunossupressor começou na década de 60 e foi indicado para o controle de EMRR, EMSP e EMPP. Os principais imunomodulares utilizados no tratamento da esclerose múltipla são a Ciclofosfamida, Azatioprina, Methotrexate, Ciclosporina, Cladribina e o Mitoxantrone (MACEDO et al., 2009).

A Ciclofosfamida é um alquilante com potente ação citotóxica e imunossupressora (MACEDO et al., 2009; CALLEGARO et al., 2002). Após um ano de tratamento com a Ciclofosfamida, há redução do espessamento cutâneo em pacientes de esclerose múltipla na forma difusa e grave da doença e redução no processo inflamatório. Além disso, não há relato de efeito adverso grave da utilização do medicamento (MACEDO et al., 2009).

A Azatioprina, devido a sua atividade inibidora da proliferação celular, foi um dos primeiros medicamentos utilizados em doenças auto-imunes. Por ser um antimetabólito análogo da 6-mercaptopurina, a Azatioprina impede a síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA). Após anos de estudos e analisando estudos já publicados sobre o uso da Azatioprina para tratamento da esclerose múltipla, Callegaro e col. (2002) concluem que o efeito benéfico desse tratamento é pequeno e que não deveria ser recomendado de forma generalizada a todos os pacientes. Os autores relatam que os resultados são observados após

meses, reduzindo surtos, porém os efeitos colaterais, tais como anemia, linfopenia, aumento das enzimas hepáticas, pancreatite e reativação de infecções virais, são identificados precocemente. O aparecimento de linfomas ou outros tumores foram relatados após anos de tratamento (LANA-PEIXOTO, 2002; CALLEGARO et al., 2002).

O Methotrexate é utilizado desde 1948 como antineoplásico para tumores sólidos e leucemias, e para algumas doenças inflamatórias como artrite reumatóide e dermatomiosite. Atua como um antifolato através da inibição deidrofolato redutase. Foi utilizado para tratamento da esclerose múltipla inicialmente em 1972, sem resultados satisfatórios. Desde 1993 são realizados estudos da utilização do Methotrexate para o tratamento de esclerose múltipla e foram relatados melhora do número de surto e eficácia no controle da progressão da doença em doses superiores a 7,5 mg/semana; porém, não foi registrado regressão na progressão da doença (CALLEGARO et al., 2002).

A cladribina é uma purina adenosina deaminase-resistente que se acumula nos linfócitos e induz a apoptose, produzindo uma depleção prolongada dos mesmos. Os estudos realizados até o momento comprovam a ineficácia clínica no tratamento da esclerose múltipla progressiva; porém demonstram eficácia na redução no número de lesões no encéfalo (CALLEGARO et al., 2002). O uso da cladribina não modificou favoravelmente o número de surtos ou a progressão da incapacidade (LANA-PEIXOTO et al., 2002).

A ciclosporina altera a relação calcineurina/ciclofilina através da ligação entre proteínas que interferem na entrada de Ca na célula, bloqueia a transcrição de genes da célula T ativada, responsáveis pela codificação da interleucina 2 e também aumenta a expressão do TGF- β . Foram relatados efeitos colaterais graves: os pacientes apresentaram insuficiência renal, nefrotoxicidade e hipertensão arterial (LANA-PEIXOTO et al., 2002; CALLEGARO et al., 2002). Apesar de ter apresentado algum benefício na forma progressiva da EM, a relação risco/benefício torna seu uso inaceitável (LANA-PEIXOTO et al., 2002).

O Mitoxantrone possui atividade antineoplásica e é utilizado com eficácia no tratamento de leucemia linfóide aguda, tumores de mama, fígado e carcinoma de ovário. Foi observado que o Mitoxantrone diminui a atividade das células T-supressoras e inibi acentuadamente a atividade do linfócito B, reduzindo a produção de anticorpo (CALLEGARO et al., 2002). Dos pacientes que fizeram parte dos estudos, 50% relataram amenorréia, metrorragia, náuseas e alopecia; 20% tiveram infecções urinárias e taquicardia e 6% apresentaram leucopenia e anemia. Complicações hematológicas e cardíacas não foram significativas para que comprometessem o seu uso, e 2% dos pacientes apresentaram de maneira assintomática alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Após material de necropsia, foram encontrados elevados níveis de concentração da droga nos tecidos, ainda após um mês. Resultados significantes demonstraram que a droga é eficaz para diminuição das lesões neurológicas, porém por tempo limitado (CALLEGARO et al., 2002).

3.4 PLASMAFÉRESE

A plasmáfereze é uma técnica de purificação extracorpórea de sangue projetada para remover partículas de grande peso molecular. Essa técnica é baseada na separação do plasma dos elementos celulares do sangue, por centrifugação ou por filtração. Uma das etapas da inflamação presente na EM ocorre no leito venular a partir de citosinas circulantes que interagem com moléculas de adesão do endotélio. Acredita-se que com a retirada dessas citosinas circulantes do sangue, é possível interferir na evolução da doença no período agudo na EM aguda (CALLEGARO et al., 2002)..

O Subcomitê de Avaliação Tecnológica da Academia Americana de Neurologia concluiu que a plasmaferese é de pouco ou nenhum valor no tratamento da forma progressiva de esclerose múltipla (VASCONCELOS et al., 2012). A plasmaferese é considerada uma opção terapêutica para pacientes com doenças desmielinizantes agudas que não apresentam melhora com corticosteróides em altas doses. Callegaro e col. (2002) relatam um estudo com 36 pacientes com episódio grave e recente (menos de 2 meses) de desmielinização e que não responderam ao tratamento com corticosteróides. A Plasmáfereze foi realizada em dias alternados, durante 14 dias, tanto para o grupo tratado quanto para o controle (utilizando uma Plasmáfereze fictícia). Dos 19 pacientes tratados, 8 (42,1 %) obtiveram resposta boa ou moderada, enquanto apenas 1 (5,9%) dos 17 pacientes do grupo controle obteve melhora. Entretanto, estudos futuros são necessários para definição do número apropriado de sessões (VASCONCELOS et al., 2012).

3.5 IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA (IGIV)

Estudo realizado com 148 pacientes com EMRR que receberam IgIV (0,15-0,2 g/Kg) por dois anos descreve efeito benéfico da IgIV no tratamento da EM⁷. Nestes pacientes, foi relatada a redução (estatisticamente não significativa) da taxa anual de surtos e redução da taxa de progressão de um ponto do EDSS. Os autores relatam outro estudo, com 40 pacientes de EMRR também tratados com IgIV (0,4g/Kg/dia por 5 dias e depois uma vez por mês por um dia) durante dois anos que apresentaram significativa redução na taxa de surtos; entretanto, neste grupo não houve nenhuma diferença significativa em relação à progressão da doença, medida pelo EDSS e pela IRM (MOREIRA et al., 2002).

3.6 TERAPIA COMBINADA

A associação de corticosteróide com imunossupressor ou Plasmaférese foi amplamente utilizada em vários ensaios terapêuticos em diversas formas de EM. Essas associações são utilizadas para tratamento de pacientes que apresentam atividade inflamatória mais agressiva. A associação de imunomodulador com imunossupressor tem como finalidade a atividade terapêutica em distintos pontos inflamatórios, aumentando a eficácia e diminuindo a redução da produção de anticorpos neutralizantes (CALLEGARO et al., 2002).

3.7 ESTATINAS

Atualmente, as estatinas são utilizadas para diminuir o nível do colesterol sanguíneo. Estudos recentes demonstraram que as estatinas possuem efeito anti-inflamatório e imunomodulador devido à ação inibitória sobre o óxido nítrico sintase (NOS) e citocinas pró-inflamatórias. A inibição do NOS auxilia no tratamento da esclerose, pois o óxido nítrico é tóxico para os oligodendrócitos responsáveis pela regeneração dos axônios (OLIVEIRA et al., 2007).

O uso de lovastatina e sinvastatina em pacientes com EM aparentemente diminuiu as lesões detectadas através da ressonância nuclear magnética. Até o momento, não houve efeitos graves adversos. Porém, são necessários mais estudos com o uso da estatina (OLIVEIRA et al., 2007).

Foi relatado apenas um estudo com rosuvastatina em uma paciente que utilizou o medicamento por seis meses. A paciente iniciou o tratamento da esclerose com o Interferon B, mas desistiu do tratamento devido aos efeitos colaterais. Aceitou fazer o teste com a rosuvastatina. Nos 10 primeiros dias, utilizou 10 mg/dia, passando para 20 mg/dia após esse período e permaneceu com essa dose durante seis meses. Durante esse período, não apresentou efeito adverso ao uso desse medicamento, apresentou melhora neurológica já nos dois primeiros meses de tratamento e diminuição da EDDS no sexto mês de tratamento. A paciente não utilizou outro medicamento concomitante, como anti-inflamatórios, imunomoduladores ou imunossupressores, tendo utilizado apenas antibióticos para o tratamento de infecções do trato urinário e antidepressivo tricíclico e benzodiazepínico, drogas que ela já utilizava desde 2003. Ela também não se submeteu a outros tratamentos alternativos ou complementares, como fisioterapia, psicoterapia, técnicas de relaxamento e ergoterapia (OLIVEIRA et al., 2007).

3.8 FINGOLIMODE

O Gilenya® (fingolimode) foi o primeiro medicamento para tratamento da EM via oral, aprovado em 2010 pelo FDA, em 2011 pelos países da Europa e em julho de 2011 pela ANVISA. É indicado como terapêutica única de modificação da doença

na esclerose múltipla com exacerbação-remissão muito ativa (GILENYA, 2012). Estudos realizados pela Novartis e dados recentemente publicados demonstraram a eficácia de fingolimode na redução da progressão de incapacidades e do aparecimento de novas lesões cerebrais em pacientes com a forma recorrente da esclerose múltipla (GILENYA, 2012). Segundo os autores, os principais efeitos colaterais causados pelo medicamento são arritmias no início do tratamento, infecções, aumento das transaminases hepáticas, diminuição da contagem de linfócitos na corrente sanguínea, aumento da pressão arterial e edema macular; pacientes com uveíte e os doentes com diabetes mellitus apresentam aumento de probabilidade de apresentar edema macular.

3.9 NATALIZUMABE

O Tysabril é um anticorpo monoclonal humanizado cujo mecanismo de ação é o de impedir a adesão celular da molécula integrina-4-natalizumabe. É um medicamento indicado para tratamento da Esclerose Múltipla (EM) agressiva ou cuja EM tenha continuado a progredir apesar do tratamento com outras terapêuticas (CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ, 2008).

Em agosto de 2008, dois pacientes com EM que estavam em tratamento com o natalizumabe apresentaram uma grave e rara infecção cerebral chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), sendo um caso fatal. A empresa responsável da produção do medicamento relatou esses casos para a comissão de segurança dos EUA, órgãos reguladores da Europa e para o FDA e voluntariamente retirou o medicamento do mercado americano em 2005 (CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ, 2008).

O FDA permitiu o retorno do medicamento em junho de 2006 ao mercado. Atualmente, o medicamento apresenta, em sua bula, um aviso de alerta com uma rigorosa advertência do FDA sobre o risco de desenvolvimento de LMP e um alerta aos pacientes que utilizam junto imunossupressor, que apresentam risco aumentado de desenvolver LMP (FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION, 2011).

3.10 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS E COMPLEMENTARES

Estudos comprovam que pacientes com EM que realizam exercícios físicos regulares e mantêm uma dieta balanceada apresentam muitos benefícios, tais como aumento ou pelo menos manutenção da força muscular, diminuição da fadiga, aumento da energia e resistência, aumento do controle intestinal e da bexiga e diminuição do sentimento de depressão. Pacientes em tratamento optam por fazer acupuntura para tratar dos sintomas apresentados pela doença, como ansiedade,

depressão, dor e fadiga. O tratamento alternativo, na verdade, é um complemento ao tratamento.

3.10.1 Vitamina D

Estudos atuais relacionam a deficiência de vitamina D com várias doenças auto-imunes, incluindo a EM, uma vez que ela interage com o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citosinas *in vivo* e *in vitro*, provocando o aumento do sistema imunológico inato e regulação multifacetada da imunidade adquirida. Assim, postula-se que a vitamina D e seus análogos, além de prevenir o desenvolvimento de doenças auto-imunes, poderiam, também, ser utilizada no seu tratamento (MARQUES et al., 2010). Até o momento, há pouco conhecimento sobre os efeitos da reposição da vitamina D na prevenção e no tratamento dessas doenças. Alguns estudos realizados em modelos experimentais de EM demonstram efeito benéfico da reposição da vitamina D na modulação dos componentes do sistema imunológico responsáveis pelo processo inflamatório, como a expressão de citosinas, fatores de crescimento, óxido nítrico e metaloproteínas. Em humanos, os poucos estudos já realizados demonstram efeitos benéficos da suplementação da vitamina D na prevenção do desenvolvimento de doenças autoimunes e redução da gravidade da doença pré-existente (MARQUES et al., 2010).

3.10.2 Fisioterapia

Durante a sessão de fisioterapia, o terapeuta e o paciente trabalham como equipe para minimizar as limitações impostas pela doença, maximizando a capacidade funcional, melhorando a qualidade de vida e prevenindo complicações debilitantes, melhorando os movimentos, incentivando o aprendizado de habilidades motoras, manutenção da força muscular e ajustes psicológicos entre paciente e família (RODRIGUES et al., 2006).

Rodrigues e col. (2006) realizaram um estudo para avaliar a melhora do paciente de esclerose múltipla através da fisioterapia. A fisioterapia ocorria três vezes por semana, seguindo o protocolo elaborado pelo próprio pesquisador. Dos 10 pacientes que realizaram o procedimento do protocolo proposto, 60% apresentaram equilíbrio bom, 30% equilíbrio regular, 10% equilíbrio ruim e 56% apresentaram risco de quedas. Nos indivíduos controle, não foi observado melhora significativa quanto ao equilíbrio e funcionalidade. Os autores relataram que o risco de quedas nestes indivíduos associava-se ao sexo, medo de cair, curso da doença e uso de cadeiras de rodas e relatou ainda que a fisioterapia tenha apresentado resultado benéfico para os pacientes, apresentando melhora do equilíbrio e

qualidade de vida. Os autores ressaltam a importância do incentivo da fisioterapia para os pacientes com esclerose (RODRIGUES et al., 2006).

3.10.3 Terapia Ocupacional

Trata-se de uma ciência de reabilitação da saúde utilizada em pacientes com EM para melhorar a qualidade de vida através de tratamentos desenvolvidos especialmente para atender à necessidade e à deficiência de cada paciente. Nessa ciência não há apenas a preocupação com a recuperação física e funcional do indivíduo, mas também de como sua atitude em relação à vida e o emprego de sua energia vital em atividades e ocupações mais realizadoras (HOFFMANN e DYNIEWICZ, 2006). O terapeuta ocupacional, ao lidar com as limitações do paciente decorrentes do processo da doença, tem como meta tornar sua vida melhor, sugerindo adaptações para a higiene, alimentação, lazer e outras.

4 PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMENTO

4.1 TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO (TACT)

O TACT é autorizado para tratamento como alternativa em pacientes com EM que não respondem aos tratamentos imunossupressores e/ou imunomoduladores (CALLEGARO et al., 2002). Esta terapêutica consiste na destruição completa e transitória do sistema imune através da ação de imunossupressor associado à radioterapia do corpo inteiro; em seguida, ocorre o re-implante das células tronco, previamente retiradas. Pacientes tratados por TACT apresentaram boa tolerância ao tratamento e, entre 6 meses e 18 meses após o tratamento, apresentaram melhora clínica (MOREIRA et al., 2002; CALLEGARO et al., 2002). A European Group for Blood and Marrow Transplantation está desenvolvendo as diretrizes da utilização do TACT para tratamento da EM para unificar as condutas para minimizar toxicidade, definição de critérios de inclusão e estudo das alterações imunológicas nos pacientes tratados (CALLEGARO et al., 2002).

4.2 CANNABIS

A Novartis divulgou em abril de 2011 que irá comercializar uma droga, o Saltivex, que contém duas substâncias da maconha, o delta9-tetraidrocanabinol e o

canabidiol. Inicialmente a venda foi aprovada na América do Norte e na Europa e será ampliada para Ásia, África e Oriente Médio. Seria indicada para pacientes com EM que apresentam espasticidade. O mecanismo de ação é a ativação os receptores do cérebro que ajudam a diminuir os sintomas dos espasmos. De acordo com as pesquisas da empresa, 50% das pessoas que sofrem com os espasmos causados pela esclerose múltipla apresentaram reações positivas ao remédio.

No Brasil, a droga está em negociação com a ANVISA desde novembro de 2010, até o momento sem a aprovação do órgão regulamentador. De acordo a legislação brasileira, medicamentos que contenham em sua composição extratos da maconha são proibidos, mas a lei também prevê a hipótese de autorização para casos específicos. Em maio de 2010, ocorreu um Simpósio Internacional com cientistas do Brasil, Canadá, Estados Unidos, Inglaterra e Holanda, representantes brasileiros de vários órgãos públicos, sociedades científicas e numerosa audiência. Após dois dias de intensas discussões, foi aprovado por unanimidade um documento recomendando ao Governo Federal a oficialização da criação da Agência Brasileira da Cannabis Medicinal (ABRAMD, 2011).

5 CONCLUSÃO

A esclerose múltipla é uma doença que, até o momento, não possui cura. Atualmente, está disponível uma ampla gama de tratamentos, que devem ser adequados ao paciente de acordo com sua necessidade, uma vez que se trata de uma doença cujos sintomas variam de paciente a paciente e com a progressão da mesma. Portanto, a escolha do tratamento adequado é complexa: muitas vezes, o paciente deverá fazer testes com diversos tratamentos até encontrar o mais adequado para ele.

Pesquisas em todo o mundo estão sendo realizadas com pacientes de diversos níveis da doença. Acreditamos que em breve novos medicamentos serão desenvolvidos para o tratamento e a possível cura. O mais interessante é que além das pesquisas com os próprios fármacos, atualmente são realizadas pesquisas de tratamentos alternativos, que possibilitam melhora na qualidade de vida do paciente. Como foi dito anteriormente, o melhor tratamento da doença é aquele que possibilita uma boa qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). **Esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://www.abem.org.br/>>. Acesso em: 10 out. 2013

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA MULTIDISCIPLINAR DE ESTUDOS SOBRE DROGAS (ABRAMD). **Cannabis Medicinal**: Não lemos e não gostamos? Disponível em:

<<http://www.abramd.org.br/LinkClick.aspx?fileticket=ZiKA4SPH28%3D&tabid=59&mid=510>>. Acesso em: 22 jun 2011.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ANEM). **Esclerose Múltipla**. Disponível em: <<http://www.anem.org.pt/>>. Acesso em: 15 ago. 2013.

CALLEGARO, D. **Diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla**. Acad Bras Neurologia, p.1-10, 2001.

CALLEGARO, D. et al. Consenso Expandido do BCTRIMS Para o tratamento da Esclerose Múltipla: as evidências para o uso de imunossupressores, plasmaférese e transplante autólogo de células tronco. **Arq Neuropsiquiatr**, v.60, p.869-874, 2002.

CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ. **Medicamento para tratamento da Esclerose Múltipla relacionado à infecção cerebral Tysabri®**. 2008; 2.

CRUZ, B.A. et al. Fênomeno de Raynaud grave associado a terapia com Inteferon-Beta para Esclerose Múltipla: relato de caso. **Arq Neuropsiquiatr**, v.58, p.556-559, 2000.

ESCLEROSE MÚLTIPLA. O que é, como descobrir, como tratar. Disponível em: <<http://esclerosemultipla.wordpress.com>>. Acesso em: 10 nov 2012.

FDA Drug Safety Communication: **Safety update on Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab)**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm>>. Acesso em: 10 mai 2011.

GILENYA: folheto informativo. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2012.

HAUSSEN, S.R. Esclerose Múltipla: informações científicas para o leigo. In: MOREIRA M. **A história da esclerose múltipla**. Porto Alegre: Ed. Conceito; 2004; Cap.1; p. 31-35.

HEPATITISCARE. Disponível em <<http://www.hepatitis-care.de/index.html?sid=d3aabb8d9bc097b252850183f192376a>>. Acesso em 23 abr 2012.

HOFFMANN, P.; DYNIEWICZ, A.M. A terapia ocupacional na Esclerose Múltipla: conhecendo e convivendo para intervir. **Cogitare Enferm**, v.14, p.285-93, 2009.

LANA-PEIXOTO, M.A. et al. Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da esclerose múltipla: Diretrizes baseadas em evidências e recomendações. **Arq Neuropsiquiatr**, v.60, p.881-886, 2002.

MACEDO, P.A.; BORGES, C.T.L; SOUZA, R.B.C. Ciclofosfamida: eficaz no tratamento do quadro cutâneo grave da esclerose sistêmica. **Rev Bras Reumatol**, v. 49, p.265-75, 2009.

MANUAL MERCK DE INFORMAÇÃO MÉDICA. Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados. Disponível em: <http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_06/cap_068.html>. Acesso em: 14 dez. 2013.

MARQUES, C.D.L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol**, v.50, p.21-22, 2010.

MOREIRA, M.A. et al. Consenso Expandido do BCTRIMS para o tratamento da Esclerose Múltipla: as evidências para o uso de glicocorticóides e imunomoduladores. **Arq Neuropsiquiatr**, v.60, p.875-880, 2002.

OLIVEIRA, M.R. et al. Uso de Rosuvastatina em Esclerose Múltipla. **Rev Neurocienc**, v.15, p.246–250, 2007.

PUCCIONI-SOHLER, M. et al. Esclerose múltipla: correlação clínico-laboratorial. **Arq Neuropsiquiatr**, v.59, p.89-91, 2001.

RODRIGUES, I.F.; NIELSON, M.B.P.; MARINHO, A.R. Avaliação da fisioterapia sobre o equilíbrio e a qualidade de vida em pacientes com esclerose múltipla. **Rev Neurocienc**, v.16, p.260-274, 2006.

SOUZA, V.A. **Terapêutica na esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://andradeneuro.com/files/victor.pdf>>. Acesso em: 10 set 2012.

TILBERY, C.P. et al. Interferon Beta 1-A na esclerose múltipla: experiência de um ano em 62 pacientes. **Arq Neuropsiquiatr**, v.58, p.452-459, 2000.

TILBERY, C.P. et al. Efeitos adversos no tratamento da Esclerose Múltipla com drogas imunomoduladoras: experiência em 118 casos. **Rev Neurocienc**, v.17; p.220-5, 2009.

VASCONCELOS, C.C.F.; BRUM, D.G.; FROTA, E.R.C. **Neuroimunologia: vitamina D e Esclerose Múltipla, o que podemos dizer atualmente**. Disponível em: <<http://familiabrasil.org/revista/ojs-2.2.3/index.php/ENeuroatual/article/view/217/49>>. Acesso em: 30 nov. 2012.

Artigo recebido em: 05/02/2014

Artigo aprovado em: 13/11/2014