



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tratamento Farmacológico da Esclerose Múltipla Forma Surto-Remissão

Manuel Filipe Sousa Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. António José Marques Atalaia

Covilhã, maio de 2012

Dedicatória

À minha família.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. António Atalaia, pelo apoio prestado e pelo rigor que me inculuiu, no desenvolvimento do projeto;

À Dra. Rosa Saraiva, pela disponibilidade e ajuda, na pesquisa de artigos;

À Dra. Esmeralda Sampaio, pela revisão do texto final;

A todos os que, de forma incansável, me apoiaram de diferentes modos, dando-me alento para concretizar este trabalho de fim de curso.

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, com componentes inflamatório e degenerativo do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por défices neurológicos disseminados no tempo e no espaço. Atualmente, afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, sobretudo mulheres entre os 15 e os 45 anos de idade e tem uma distribuição geográfica característica, com taxas de prevalência crescentes em latitudes mais elevadas, como no norte da Europa. A sua etiologia é multifatorial e as evidências sugerem uma interação entre fatores genéticos e ambientais.

As manifestações da EM variam desde sintomas ligeiros a doença rapidamente progressiva e incapacitante, com repercussões graves sobre as atividades de vida diária. Pode iniciar-se sob a forma de evento clínico isolado (CIS - *Clinically Isolated Syndrome*) e evoluir posteriormente para Esclerose Múltipla forma Surto-Remissão (EMSR), Esclerose Múltipla forma Primariamente Progressiva (EMPP) ou Esclerose Múltipla forma Progressiva com Surtos (EMPS). O tipo Surto-Remissão corresponde ao padrão mais comum, caracterizado pela disfunção neurológica aguda, seguida por períodos de recuperação variável, de início com restituição integral das funções e tardiamente, com aumento cumulativo de defeito neurológico. Pode evoluir secundariamente para a forma progressiva, denominada Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP), em que há acumulação de incapacidade, não dependente da ocorrência de surtos.

A primeira terapêutica modificadora da doença surgiu em 1993, com a aprovação do interferão beta-1b (IFN- β -1b) para prevenção de novos surtos de doença e na expectativa de diminuição da progressão de incapacidade. Atualmente, existem várias terapêuticas, aprovadas pela *European Medical Agency* (EMA) e novos fármacos estão a ser estudados e testados. A seleção destes agentes farmacológicos deve ser individualizada e depende de vários fatores, como a preferência e a tolerabilidade de cada doente e o curso clínico e imagiológico da doença.

O meu objetivo será a revisão da evidência científica, que consubstancia o tratamento modificador da EMSR.

Palavras-chave

Esclerose múltipla, surto-remissão, terapêuticas modificadoras da doença, terapêuticas de primeira linha, terapêuticas de segunda linha.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating disease with inflammatory and degenerative components affecting the central nervous system (CNS), and characterized by neurologic deficits disseminated in time and space. Currently, it affects around 2,5 millions of people all over the world, specially women aged between 15 and 45 and has a typical geographical distribution, with increasing rates of prevalence in higher latitudes, such as the north of Europe. Its etiology is multifactorial and evidences suggest an interaction between genetic and environmental factors.

The manifestations of MS vary from light symptoms of the disease to rapidly progressive and incapacitating, with severe repercussions on the patient's daily activities. MS may start as an clinically isolated syndrome (CIS) and then evolve to Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) or Progressive Relapsing Multiple Sclerosis (PRMS). The Relapsing-Remitting type corresponds to the most common pattern, characterized by an acute neurologic dysfunction, followed by periods of variable recovery, at first with total recovery of functions and later with an increased of neurologic failure. EM may evolve secondarily to the progressive form, called Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) in which there is accumulation of incapacity, not depending on the occurrence of episodes.

The first disease-modifying therapy appeared in 1993, with the approval of interferon beta-1b (IFN- β -1b) to prevent new outbreaks of the disease and in the hope of reducing the progression of the disability. Currently, there are several therapies approved by the European Medical Agency (EMA) and new drugs are being studied and tested. The selection of these pharmacological agents should be individualized and depends on many factors, such as each patient's preference and tolerability and the clinical and imaging course of the disease.

My objective will be to review the scientific evidence that supports the modifier treatment of RRMS.

Keywords

Multiple sclerosis, relapsing-remitting, disease-modifying therapy, first-line drugs, second-line drugs

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Acrónimos	xviii
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
2. Metodologia	3
3. Desenvolvimento	4
3.1. Esclerose Múltipla	4
3.1.1. Etiologia	4
3.1.1.1. Fatores ambientais	4
3.1.1.2. Fatores genéticos	5
3.1.2. Fisiopatologia	6
3.1.3. Diagnóstico	7
3.1.3.1. Manifestações clínicas	7
3.1.3.2. Exames complementares de diagnóstico	7
3.1.3.3. Diagnóstico diferencial	8
3.1.4. Evolução clínica	10
3.1.4.1. Esclerose Múltipla Forma Surto-Remissão (EMSR)	10
	xi

3.1.4.2. Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP)	11
3.1.4.3. Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP)	11
3.1.4.4. Esclerose Múltipla Progressiva com Surto (EMPS)	11
3.1.5. <i>Kurtzke's Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS)	11
3.1.6. Tratamento	11
3.2. Tratamento Farmacológico da EMSR	14
3.2.1. Tratamento de primeira linha	14
3.2.1.1. Interferão Beta	14
3.2.1.2. Acetato de Glatirâmero	17
3.2.2. Tratamento de segunda linha	18
3.2.2.1. Natalizumab	18
3.2.2.2. Fingolimod	22
3.2.3. Tratamento de terceira linha	25
3.2.3.1. Mitoxantrona	25
3.2.4. Novas terapêuticas modificadoras da doença	26
4. Discussão	28
5. Conclusões	30
6. Bibliografia	31

Lista de Figuras

Figura 1- Prevalência mundial de EM por 100 000 habitantes	4
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios McDonald para diagnosticar EM.....	9
Tabela 2 - Terapêuticas de primeira linha e indicações aprovadas.....	12
Tabela 3 - Terapêuticas de segunda linha e indicações aprovadas	13

Lista de Acrónimos

AG	Acetato de Glatirâmero
AINE	Antiinflamatório não esteróide
BHE	Barreira Hematoencefália
CDMS	<i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i>
CIS	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
DIS	<i>Dissemination in Space</i>
DIT	<i>Dissemination in Time</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EDSS	<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMPP	Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva
EMPS	Esclerose Múltipla Progressiva com Surto
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
EMSR	Esclerose Múltipla Forma Surto-Remissão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNT	Fator de Necrose Tumoral
HHV-6	<i>Human Herpesvirus 6</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN- β	Interferão Beta
IFN- β -1a	Interferão Beta-1a
IFN- β -1b	Interferão Beta-1b
IFN- γ	<i>Interferon-gamma</i>
IgG	Imunoglobulina G
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenosa
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
MIU	<i>Million International Units</i>
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
NK	<i>Natural Killer</i>

RM	Ressonância Magnética
s.c.	Subcutânea
SNC	Sistema Nervoso Central
S1P	Esfingosina-1 Fosfato
VCAM	<i>Vascular-Cell Adhesion Molecule</i>

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica autoimune que atinge o sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação, desmielinização, gliose e neurodegeneração. (1) Afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas em todo mundo e continua a ser a causa mais frequente de incapacidade neurológica, nos adultos jovens. (2,3) A incidência da EM é duas vezes superior no sexo feminino e surge, habitualmente, entre os 15 e os 45 anos de idade. (4,5) A sua etiologia é multifatorial e resulta da interação entre fatores ambientais e genéticos. (6) A distribuição geográfica da EM revela um aumento da taxa de prevalência em latitudes mais elevadas, que pode ser explicado, em parte, pelo défice de vitamina D, observado nestas regiões. (6,7) Outros fatores de risco foram também associados à EM, tais como: infeção por vírus (por exemplo, vírus Epstein-Barr, vírus herpes humano tipo 6 e vírus da varicela zóster), stress físico e emocional, clima, dieta e atividade ocupacional. (5,6)

A característica principal da EM é a presença de lesões na substância branca, que resultam de vários mecanismos, como inflamação, desmielinização, destruição axonal, astrocitose e atrofia tecidual. (8) Todo este processo depende da ativação periférica de linfócitos T que expressam moléculas de adesão na superfície, permitindo-lhes atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). No sistema nervoso central (SNC), estes linfócitos promovem a proliferação de linfócitos T citotóxicos, a síntese de anticorpos e a ativação da microglia, resultando em destruição da bainha de mielina e dos oligodendrócitos. Após um episódio desmielinizante, a velocidade de transmissão do impulso nervoso diminui, resultando nas manifestações clínicas características da EM. A reversibilidade dos sintomas pode ser parcial ou total e depende, entre vários fatores, da redistribuição dos canais de sódio, ao longo do segmento desmielinizado e da capacidade de remielinização dos oligodendrócitos. Na fase progressiva da doença, coexistem áreas de desmielinização com áreas de degeneração axonal e neuronal difusas. (1)

O primeiro episódio de disfunção neurológica é denominado de *clinically isolated syndrome* (CIS) e surge em 80% dos casos. (1) A Esclerose Múltipla forma Surto/Remissão (EMSR) corresponde à forma clássica e mais comum de EM (85%), caracterizada pela ocorrência de surtos, seguidos por períodos de recuperação variável. (1,9) Posteriormente, cerca de 65% dos doentes evoluem para a forma secundariamente progressiva (EMSP). Vinte por cento dos doentes apresenta progressão da doença desde o início (EMPP- Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva) e, uma pequena percentagem, inferior a 5%, manifesta Esclerose Múltipla forma Progressiva com Surtos (EMPS). (10)

O tratamento dos sintomas inclui medidas não farmacológicas (reabilitação, alterações no estilo de vida e suporte psicossocial) e farmacológicas. (11) Os episódios de disfunção neurológica aguda ou surtos são tratados com 1000 mg de metilprednisolona,

administrado diariamente por via intravenosa (i.v.), durante 3 a 5 dias, dependendo da gravidade.

O objetivo principal do tratamento da EM é prevenir a progressão da doença e a acumulação de incapacidade neurológica. (8) O tratamento modificador da doença surgiu na década de 90 com a aprovação do primeiro interferão beta (IFN- β) pela FDA (*Food and Drug Administration*). (12) Atualmente, as terapêuticas de primeira linha, aprovadas pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de EMSR incluem apresentações farmacológicas diversas de interferão beta-1b (IFN- β -1b) (Betaferon/Extavia), interferão beta-1a (IFN- β -1a) (Avonex e Rebif) e acetato de glatirâmero (AG) (Copaxone). (13-16) O tratamento de segunda linha compreende natalizumab (Tysabri) e fingolimod (Gilenya). (17,18) Apesar de estar associada a efeitos secundários graves, a mitoxantrona (Novantrone) pode ser utilizada como tratamento de terceira linha. (12,19) A escolha do tratamento inicial de EM vai depender, sobretudo, não só da eficácia, como também de outros fatores como: o modo de administração, a tolerabilidade e o perfil de segurança do agente farmacológico.

Com base em estudos de eficácia, a EMA aprovou a utilização de IFN- β , em doentes que tenham tido um único episódio desmielinizante, com o objetivo de retardar a neurodegeneração e diminuir a acumulação de incapacidade. (20-23)

1.1. Objetivos

Esta revisão de literatura tem como objetivo, rever a evidência científica inerente ao tratamento modificador da EMSR.

2. Metodologia

Para a realização desta revisão de literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (www.pubmed.com) e ScienceDirect (www.sciencedirect.com) mediante a associação das palavras “*relapsing-remitting multiple sclerosis*” com as expressões: “*disease modifying therapy*”, “*first-line drugs*”, “*second-line drugs*”, “*interferon beta*”, “*glatiramer acetate*”, “*natalizumab*” e “*fingolimod*”. Foi dada prioridade aos estudos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação. No entanto, há estudos abertos mencionados nesta monografia que correspondem habitualmente a extensões dos ensaios anteriores. Outro nível de evidência privilegiado foi o das meta-análises e das revisões sistemáticas.

3. Desenvolvimento

3.1. Esclerose Múltipla

A EM é uma doença desmielinizante, com componentes inflamatório e degenerativo do SNC, caracterizada por défices neurológicos disseminados no tempo e no espaço. (1) Apesar dos avanços terapêuticos, a EM continua a ser uma das causas principais de incapacidade neurológica entre indivíduos jovens. (10) É aproximadamente duas vezes mais frequente no sexo feminino, surgindo habitualmente, entre os 15 e os 35 anos de idade. (5) Menos de 10% dos doentes são diagnosticados antes dos 16 anos de idade. (24)

3.1.1. Etiologia

A EM é uma doença complexa que resulta da interação entre vários fatores ambientais e genéticos. (6)

3.1.1.1. Fatores ambientais

A análise da distribuição geográfica dos doentes com EM permitiu estabelecer uma relação entre o aumento da latitude e o risco de desenvolver EM (Figura 1) (6).

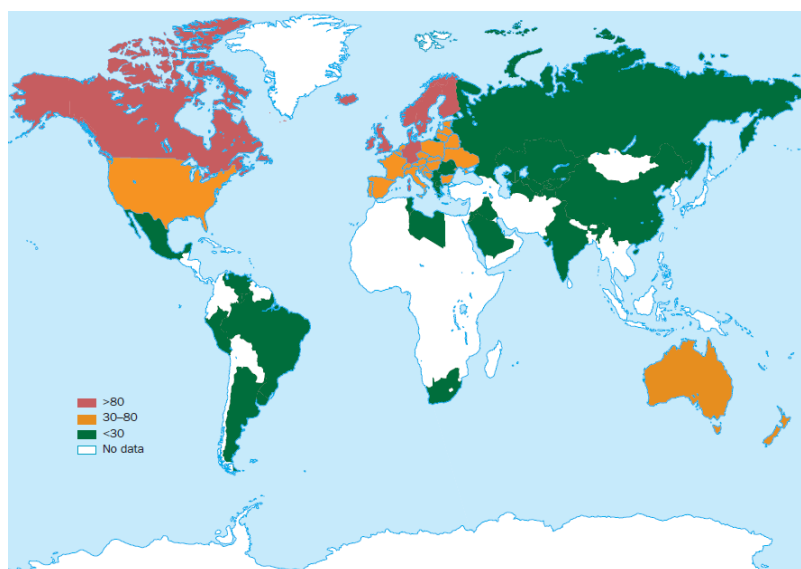


Figura 1 - Prevalência mundial de EM por 100 000 habitantes.
Adaptado de Marrie RA (6)

As regiões do mundo onde se verificam taxas de prevalência mais elevadas (>30/100000) incluem o norte da Europa, o norte dos EUA e do Canadá, o sul da Austrália e a

Nova Zelândia. (6) Dados estatísticos apontam para que indivíduos de raça branca tenham suscetibilidade superior de desenvolver EM, comparativamente a asiáticos e afrodescendentes. (25) Segundo alguns estudos, a migração durante a primeira infância, de uma área de baixo risco para uma de alto risco, aumenta a probabilidade de desenvolver EM, verificando-se igualmente o fenómeno inverso. (26) Uma explicação para este facto, reside no efeito protetor da exposição solar, fonte de vitamina D. (7) Em regiões setentrionais, onde a prevalência de EM é superior, a exposição solar é mais baixa, assim como os níveis de vitamina D. Os efeitos moduladores da vitamina D no sistema imunitário inato e adaptativo poderão explicar a relevância desta vitamina, na patogénese da EM.

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento da taxa de incidência no sexo feminino. (4,27) Entre várias explicações possíveis, são avançadas a deficiência de vitamina D, a interação das hormonas sexuais e mudanças no estilo de vida diário.

Vários estudos demonstraram uma associação estatisticamente significativa, com infeções virais e as respetivas respostas imunitárias. (28) Infeções comuns na infância, como sarampo, parotidite, rubéola e varicela, têm sido consideradas como possíveis agentes etiológicos de EM. (5) Atualmente, o vírus Epstein-Barr (EBV) e o vírus Herpes Humano 6 (HHV-6) são os agentes mais discutidos. O risco de EM é aproximadamente vinte vezes superior, em indivíduos com história de mononucleose infecciosa, em comparação com os indivíduos EBV-negativos. (29) Uma das hipóteses, colocadas para explicar esta associação, baseia-se na possibilidade de ocorrer uma reação cruzada contra o antigénio da mielina (mimetismo molecular), provocada pela resposta imunitária contra o EBV. (30) Posteriormente, a reativação do vírus estimula uma resposta autoimune contra a mielina, causando desmielinização. Estudos recentes comprovaram a existência de células T, em doentes com EM, que reconhecem os epítomos, não só do EBV, como também da mielina. Vários estudos revelaram a presença do HHV-6 no sangue, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no cérebro, predominantemente nas lesões de EM. (31,32)

3.1.1.2. Fatores genéticos

Estudos de agregados familiares mostraram que o risco de desenvolver EM é superior em indivíduos com familiares portadores de EM e que, a taxa de recorrência familiar é de, aproximadamente 15%. (1) As taxas de recorrência entre gémeos homozigóticos é superior, comparativamente aos gémeos dizigóticos (25% vs 5 %). Este risco de recorrência diminui para 3% entre irmãos, 2% entre pais e 2% entre filhos.

A EM está fortemente associada ao complexo principal de histocompatibilidade classe II, situado no cromossoma 6p21. (33,34) O halotipo específico, associado com o alelo HLA-DR2 (HLA-DRB1*1501-DQB*0602) é o principal responsável pela componente genética, presente na EM.

3.1.2. Fisiopatologia

A principal característica da EM é a presença de lesões desmielinizantes (placas) no SNC, que representam o estágio final de um processo, que envolve inflamação, desmielinização e remielinização, perda de oligodendrócitos, astrocitose e degeneração neuronal e axonal. (1) Estas placas encontram-se, predominantemente, na substância branca periventricular, no tronco encefálico e na medula espinhal, as quais podem confluir e formar placas de grandes dimensões. (25)

Acredita-se que todo o processo envolvido na formação destas placas inicie, devido ao aumento da migração de linfócitos T autorreativos, através da BHE. (35) As placas ativas são constituídas por um infiltrado perivascular e parenquimatoso de células mononucleares inflamatórias, principalmente células T e macrófagos, que libertam moléculas tóxicas contra a bainha de mielina, como proteases, radicais livres de oxigénio, óxido nítrico e citocinas, responsáveis pelo processo inflamatório. (10) Nestas lesões existem também células B, que sintetizam anticorpos oligoclonais, presentes em 95% dos LCR dos doentes com EM. (36).

Durante a fase inflamatória aguda, os oligodendrócitos, localizados predominantemente na periferia da placa, são responsáveis pela remielinização parcial dos axónios afetados, formando as “placas fantasma”. (1) A remielinização pode explicar a lenta recuperação de um ataque agudo, enquanto a recuperação rápida traduz a resolução do edema. (25)

Na fase progressiva existe infiltração de células T e células microgliais e há destruição de oligodendrócitos e lesão axonal. (37)

Os oligodendrócitos são responsáveis pela síntese e manutenção de mielina, a membrana lipídica que reveste os axónios no SNC. (25) A mielina permite a rápida transmissão do impulso elétrico ao longo do axónio, aproximadamente 5 a 7 vezes superior, em comparação com os axónios não mielinizados. A corrente elétrica é induzida, devido à despolarização dos canais de sódio de alta-voltagem, que se encontram nos nódulos de *Ranvier*, localizados entre os segmentos de mielina, e termina com a repolarização, dependente dos canais de potássio. A propagação do impulso de nódulo em nódulo de *Ranvier*, sem despolarização da membrana axonal envolvida pela bainha de mielina, é o mecanismo responsável por este fenómeno.

Após um evento desmielinizante, os axónios passam a transmitir o impulso de uma forma mais lenta (5 a 10% do normal). (1) As descargas elétricas espontâneas, observadas nos axónios desmielinizados, são responsáveis pelos sintomas induzidos pelo movimento, como a sensação de choque elétrico, ao longo do dorso e dos membros inferiores, provocada pela flexão cervical (sinal de *Lhermitte*). O aumento da temperatura corporal pode também bloquear ou diminuir a condução do impulso e agravar sintomas preexistentes (fenómeno de *Uhthoff*).

A reversibilidade dos sintomas é variável e depende sobretudo, da redistribuição dos canais de sódio ao longo do segmento desmielinizado e da capacidade de remielinização dos oligodendrócitos. (38)

3.1.3. Diagnóstico

Apesar do diagnóstico de EM ser estabelecido, principalmente, com base na história clínica e no exame físico do doente, vários exames complementares de diagnóstico podem ser utilizados, nomeadamente: exames neurorradiológicos, análise do LCR e potenciais evocados. (25) Atualmente, o diagnóstico é feito, com base na revisão de 2010 dos critérios de McDonald. (39) Estes permitem fazer o diagnóstico de EM, através do exame clínico e de testes laboratoriais, bem como através da demonstração de disseminação espacial e temporal das lesões (tabela 1).

3.1.3.1. Manifestações clínicas

O quadro clínico de EM depende, principalmente, da região do CNS afetada e é extremamente variável, nomeadamente o modo como a doença se manifesta inicialmente, a frequência, a gravidade e as sequelas dos surtos, bem como a progressão de incapacidade, ao longo do tempo. (25) Apesar da multiplicidade de manifestações clínicas, os doentes apresentam frequentemente, sintomas que indicam envolvimento dos sistemas motor, sensorial, visual e autónomo. (1) As manifestações mais comuns à apresentação incluem: fadiga (40%); nevrite ótica (22%); parestesia (21%); diplopia (12%); disfunção vesical (5%) e vertigem (5%). (38) Outras manifestações podem estar presentes, como: défice cognitivo, marcha atáxica, oftalmoplegia internuclear, espasticidade e depressão. O sinal de *Lhermitte* e o fenómeno de *Uhthoff* correspondem a manifestações frequentes na EM.

3.1.3.2. Exames complementares de diagnóstico

Nas últimas décadas, a ressonância magnética (RM) tem desempenhado um papel de grande importância, não só no diagnóstico e prognóstico da EM, como no acompanhamento evolutivo da doença. (40) Mais de 95% dos doentes com EM apresentam anormalidades na substância branca, observadas nas imagens por RM. (1) Entre 5 a 10% das lesões podem envolver a substância cinzenta, nomeadamente o córtex cerebral e os núcleos da base. (40) As lesões típicas de EM são pequenas, com forma circular ou ovalada e são observadas frequentemente, nas regiões periventricular, justacortical e infratentorial. As lesões periventriculares têm uma orientação perpendicular aos ventrículos, traduzindo desmielinização perivenosa (*Dawson fingers*). As placas surgem como lesões hiperintensas, nas imagens em ponderação T2 e em densidade protónica e hipointensas, nas imagens em

ponderação T1. As lesões hipointensas nas imagens em T1, que permanecem por um período superior a seis meses, são denominadas de buracos negros (*black holes*) e refletem desmielinização e destruição axonal intensas. O contraste com gadolínio aumenta o sinal das imagens em T1, traduzindo inflamação e lesão aguda da BHE.

Os potenciais evocados permitem avaliar a função das vias aferentes (visuais, auditivas e somatossensitivas) ou eferentes (motoras) e aumentos das respectivas latências traduzem o efeito da desmielinização, na condução do impulso nervoso. (41)

A eletroforese das proteínas do LCR deteta a presença de bandas oligoclonais, sugestiva de síntese intratecal de imunoglobulinas. (42) Um resultado de LCR positivo, isto é, um aumento do índice de imunoglobulina G (IgG) e a presença de duas ou mais bandas oligoclonais é útil, para o diagnóstico de doença desmielinizante e para excluir diagnósticos alternativos.

3.1.3.3. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de EM requer sempre a eliminação de diagnósticos alternativos, como outras doenças desmielinizantes inflamatórias, nomeadamente a neuromielite ótica e a encefalomielite disseminada aguda, doenças sistêmicas com envolvimento do SNC (por exemplo, a vasculite sistêmica) e neoplasias ou outras lesões estruturais. (1,37)

Tabela 1 - Critérios McDonald 2010 para diagnosticar EM

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
<ul style="list-style-type: none"> • ≥2 surtos • evidência clínica de ≥ 2 lesões ou evidência clínica de 1 lesão com evidência por anamnese de surto prévio 	Nenhum
<ul style="list-style-type: none"> • ≥2 surtos • evidência clínica de 1 lesão 	DIS, demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no CNS (periventricular, justacortical, infratentorial, ou medula espinhal); ou • Aguardar novo surto com topografia diferente
<ul style="list-style-type: none"> • 1 surto • evidência clínica de ≥ 2 lesões 	DIT, demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio;ou • Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de gadolínio em RM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RM de base; ou • Aguardar pela ocorrência do 2º surto
<ul style="list-style-type: none"> • 1 surto • evidência clínica de uma lesão (CIS) 	DIS e DIT, demonstrada por: DIS: <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no CNS (periventricular, justacortical, infratentorial, ou na medula espinhal); ou • Aguardar pela ocorrência de um surto que afete uma área diferente no SNC; e DIT: <ul style="list-style-type: none"> • Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio;ou • Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de gadolínio em RM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RM de base. ou • Aguardar pela ocorrência do 2º surto
<ul style="list-style-type: none"> • Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP) 	1 ano de progressão de doença (retro e prospetivamente determinada) mais 2 de 3 dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de DIS no cérebro, com base em ≥1 lesão em T2, nas regiões típicas de EM (periventricular, justacortical ou infratentorial) • Evidência de DIS na medula espinhal, com base em ≥2 lesões em T2 na medula espinhal • Evidência de bandas oligoclonais por focalização isoeétrica e/ou aumento do índice IgG

EM: esclerose múltipla; DIS: *dissemination in space*; DIT: *dissemination in time*; SNC: sistema nervoso central; RM: ressonância magnética; CIS: *clinically isolated syndrome*; EMPP: esclerose múltipla primariamente progressiva; IgG: imunoglobulina G;

Adaptado de Polman *et al* (39)

3.1.4. Evolução clínica

A ocorrência de surtos corresponde ao padrão clínico mais característico da EM, sobretudo nos primeiros anos de doença. (24) Um surto é definido como o aparecimento agudo ou subagudo de sinais e sintomas neurológicos, não associados a febre ou infecção, com duração de, pelo menos, 24 horas. Estas manifestações clínicas estão presentes ao longo de dias até semanas, seguidas por um período de remissão, durante o qual os doentes recuperam parcial ou totalmente. A frequência dos surtos é irregular, mas raramente ultrapassa a taxa de 1,5 por ano. (1) Na clínica, os surtos são utilizados para definir a atividade da doença, a eficácia das terapêuticas utilizadas, bem como o seu prognóstico. (24) Os pseudo-surtos ou exacerbações refletem uma alteração da função neurológica, em doentes com EM, devido a fatores fisiológicos (febre, infecção, atividade física, alteração metabólica), que provocam uma diminuição na condução do impulso nervoso e são reversíveis, quando esse fator é removido.

Aproximadamente, 80% dos doentes desenvolve um CIS que corresponde ao primeiro episódio de disfunção neurológica, sugestivo de doença inflamatória desmielinizante e envolve tipicamente o nervo ótico, o tronco encefálico/cerebelo, a medula espinhal ou os hemisférios cerebrais. (1,39) Cinquenta por cento destes doentes acabam por apresentar um segundo episódio, dentro de dois anos. (12) Por esta razão, é importante identificar os doentes com CIS sob maior risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida (CDMS- *Clinically Definite Multiple Sclerosis*). Entre outros fatores, a probabilidade de evoluir para CDMS após um CIS está relacionada com o número e o volume das lesões desmielinizantes, observadas por imagem de RM. (44,45) Apesar de não existirem parâmetros laboratoriais específicos, que permitam avaliar o risco de desenvolver um segundo episódio após um CIS, num estudo realizado, foi possível estabelecer uma relação entre a presença de anticorpos antimielina e CDMS. (46)

Em 1996, Lublin e Reingold da *National Multiple Sclerosis Society* (USA) descreveram quatro padrões clínicos distintos de EM, com o objetivo de uniformizar definições: EMSR, EMPP, EMSP e EMPS. (9)

3.1.4.1. Esclerose Múltipla Forma Surto-Remissão (EMSR)

Corresponde ao padrão clássico e mais frequente de EM, surgindo em 85% dos casos, caracterizado pela ocorrência de surtos ou exacerbações, que evoluem durante dias até semanas, seguidos por períodos de remissão com recuperação parcial ou completa. (9,24) Sintomas e sinais residuais podem persistir em, aproximadamente, 40% dos surtos. (47) A taxa anualizada de surtos é variável, com um valor médio de 0,65 surtos/ano, tal como o período entre os episódios, caracterizado por estabilidade clínica, sem progressão da doença.

3.1.4.2. Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP)

Este padrão de EM está presente em cerca de 20% dos doentes e é caracterizado pela progressão gradual da doença desde o início, sem ocorrência de surtos. (1,9) Surge aproximadamente aos 40 anos de idade e a distribuição entre sexos é semelhante. Aproximadamente, 83% dos doentes desenvolvem um quadro inicial de paraparésia espástica lenta. (48) No entanto, síndromes cerebelares, hemiplégicos, visuais, cognitivos e do tronco cerebral também podem ocorrer.

3.1.4.3. Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP)

Este tipo de EM resulta da evolução da forma Surto-Remissão e caracteriza-se por um quadro de deterioração neurológica progressiva ao longo do tempo, com ou sem ocorrência de surtos. (9) Após 15 anos, cerca de 66% dos doentes com EMSR evoluem para este padrão e, passados 25 anos, este valor ultrapassa os 80% (47) A probabilidade de desenvolver EMSP está relacionada com vários fatores, entre os quais o número de surtos nos primeiros anos de doença e o intervalo de tempo decorrido entre os dois primeiros surtos.

3.1.4.4. Esclerose Múltipla Progressiva com Surtos (EMPS)

Esta forma está presente em menos de 5% dos doentes com EM. (10) Os doentes apresentam um padrão de doença progressiva, desde o início, com sobreposição de surtos, entre os quais, ocorre progressão contínua da doença, resultando na incapacidade para marcha, em aproximadamente 7 anos. (9,10)

3.1.5. Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS)

A EDSS é uma escala que varia entre 0 e 10 e é baseada em 8 sistemas funcionais. (49) Esta escala permite classificar e avaliar a incapacidade neurológica dos doentes com EM. A pontuação 0 corresponde à ausência de alterações no exame físico e funcionais, enquanto a pontuação 10 corresponde à morte. A *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* é outra medida utilizada frequentemente.

3.1.6. Tratamento

A patogénese da EM envolve interações complexas entre o sistema imunitário e o SNC, o que proporciona um grande número de alvos terapêuticos. (50) Apesar do objetivo principal do tratamento ser a diminuição do risco de ocorrência de novos surtos e da progressão de incapacidade neurológica, o tratamento sintomático é igualmente importante, uma vez que

permite melhorar a função e a qualidade de vida dos doentes. (11) O tratamento sintomático deve ser individualizado e inclui medidas não farmacológicas, como reabilitação, modificações no estilo de vida e suporte psicossocial, e farmacológicas, ou procedimentos cirúrgicos. O tratamento farmacológico de novos surtos é realizado com 1000mg de metilprednisolona, administrado por via i.v. diariamente ou dividido em doses, durante 3 a 5 dias, dependendo da gravidade. (11) Nos surtos mais graves e com recuperação mínima, o tratamento com corticóides durante 7 dias e a plasmáfereze podem ser considerados.

A terapêutica modificadora da doença surgiu em 1993, com o aparecimento do primeiro IFN- β , permitindo focar o tratamento na prevenção de novos surtos e na diminuição da progressão de incapacidade. (16) Atualmente, as terapêuticas de primeira linha, aprovadas pela EMA para o tratamento de EMSR, incluem as três apresentações farmacológicas de IFN- β (IFN- β -1b, Betaferon/Extavia; IFN- β -1a, Avonex; IFN- β -1a, Rebif) e o acetato de glatirâmero (Copaxone) (tabelas 2 e 3). (13-16) O fingolimod (Gilenya) e o natalizumab (Tysabri) são terapêuticas de segunda linha. (17,18) Apesar da mitoxantrona (Novantrone) estar associada a efeitos adversos graves como leucemia aguda, aumento do risco de infecções e insuficiência cardíaca congestiva, pode ser utilizada como tratamento de terceira linha, em doentes com EMSR. (12,19)

Tabela 2. Terapêuticas de primeira linha e indicações aprovadas

Fármaco	Dose	Via de administração	Indicações
IFN- β -1b (Betaferon, Extavia)	250 mg diariamente	s.c.	CIS com risco elevado de desenvolver EM EMSR EMSP com surtos
IFN- β -1a (Avonex)	30 mg semanalmente	i.m.	CIS com risco elevado de desenvolver EM EMSR
IFN- β -1a (Rebif)	22 ou 44mg 3 x semana	s.c.	EMSR EMSP com surtos
Acetato de glatirâmero (Copaxone)	20 mg diariamente	s.c.	CIS com risco elevado de desenvolver EM EMSR

IFN- β -1b: interferão beta-1b; IFN- β -1a: interferão beta-1a CIS: *clinically isolated syndrome*; EM: esclerose múltipla; EMSR: esclerose múltipla forma surto-remissão; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; s.c.: subcutânea; i.m.: intramuscular

Adaptado de Río *et al* (16)

Tabela 3. Terapêuticas de segunda linha e indicações aprovadas

Fármaco	Dose	Via de administração	Indicações
Natalizumab (Tysabri)	300mg de 4 em 4 semanas	i.v.	Doentes com EMSR que não respondem eficazmente ao IFN- β
Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg diariamente	Oral	EMSR com padrão agressivo de doença Tipos de EM com surtos

i.v.: intravenosa; EMSR: esclerose múltipla forma surto-remissão; EM: esclerose múltipla; IFN- β : interferão beta

Adaptado de Río *et al* (16)

Com vista a maximizar o eventual efeito neuroprotetor das terapêuticas modificadoras da doença, é aconselhável iniciar o tratamento o mais precocemente possível, em doentes que desenvolveram um CIS e que apresentam lesões típicas de EM nas imagens de RM e na presença de bandas oligoclonais no LCR. (12,51) Três estudos com dupla ocultação, controlados e aleatorizados (CHAMPS, ETOMS e BENEFIT) permitiram demonstrar que o tratamento precoce com IFN- β , em doentes com CIS, atrasa a evolução para CDMS. (21-23). Atualmente, há evidência que vários fármacos de primeira linha atrasam a evolução para o diagnóstico definitivo de EM, após um CIS. (20,52)

Até à data, nenhuma terapêutica demonstrou ser significativamente eficaz no tratamento das formas progressivas de EM. (12) No entanto, os doentes com EMSP são tratados com IFN- β , devido aos resultados obtidos em estudos. (16,53,54) Não obstante, num estudo publicado recentemente, concluiu-se que o IFN- β não previne o desenvolvimento de incapacidade física permanente em doentes com EMSP. (55) A FDA aprovou a utilização de 12mg/m² de mitoxantrona, administrado por via i.v., de três em três meses, para o tratamento de EMSP, EMPS e EMSR progressiva, por apresentar eficácia comprovada em estudos. (19,56)

Ainda nenhuma terapêutica farmacológica revelou ser eficaz na diminuição da progressão da doença, em doentes com EMPP. (16,57) No entanto, num estudo de seguimento de cinco anos, publicado recentemente, os resultados evidenciaram benefício moderado, no tratamento destes doentes com IFN- β -1b, em comparação com placebo, pelo que o mesmo é correntemente empregue, nesta forma de doença. (58)

3.2. Tratamento Farmacológico da EMSR

3.2.1. Tratamento de primeira linha

3.2.1.1. Interferão Beta

O IFN- β -1b (Betaferon), administrado diariamente por via s.c. (subcutânea) foi o primeiro tratamento farmacológico modificador da doença, aprovado pela FDA, em 1993. Após esta data, dois outros fármacos da classe do IFN- β foram comercializados: IFN- β -1a (Avonex), administrado semanalmente por via intramuscular (i.m.) e em 2002, IFN- β -1a (Rebif), administrado por via s.c., três vezes por semana. (13-15)

O mecanismo de ação do IFN- β não está completamente estabelecido, mas sabe-se que exerce vários efeitos no sistema imunitário. (59) O IFN- β tem capacidade de inibir a proliferação de linfócitos T e de reduzir a produção de IFN- γ . Como o IFN- γ é uma citocina proinflamatória, que regula a entrada de células T no CNS através do aumento da expressão do complexo de histocompatibilidade maior, o IFN- β inibe a apresentação de antígenos. Para além disso, inibe também a expressão de moléculas de adesão e a produção de matrix de metaloproteinasas (MMP-9) dos leucócitos, a nível da BHE, reduzindo desta forma a entrada de linfócitos T no SNC e a consequente inflamação dos tecidos. Outro mecanismo importante do IFN- β , no tratamento de EM, é a diminuição das citocinas Th1 proinflamatórias e o aumento das citocinas antiinflamatórias Th2. Estudos recentes demonstraram que IFN- β também inibe a produção de citocinas, pelos linfócitos Th17, através da regulação das células dendríticas e dos linfócitos B, que desempenham um papel importante no desenvolvimento da resposta autoimune. (60)

O IFN- β -1b (Betaferon) foi aprovado em 1993 com base num estudo fase III, randomizado, com dupla ocultação e controlado, publicado pelo *IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. (61) Neste estudo, participaram 372 doentes com EMSR, que foram aleatoriamente distribuídos em três grupos, para receber placebo (n=123) e 1,6 (n=125) e 8 (n=124) *million international units* (MIU) de IFN- β -1b, administrados por via s.c., diariamente, durante dois anos. A avaliação primária da eficácia da terapêutica foi feita através da taxa anualizada de surtos, após dois anos. Esta foi de 1,17 e de 0,84, nos grupos que receberam 1,6 e 8 MIU de IFN- β -1b, respetivamente, em comparação com 1,27, no grupo placebo (placebo vs 8 MIU, P=0,0001; 1,6 MIU vs 8 MIU, P=0,0086 e 1,6 MIU vs placebo, P= 0,01). Após dois anos, o número de doentes livres de surtos foi superior nos grupos medicados com 1,6 e 8 MIU de IFN- β -1b (n=23 e n=36, respetivamente), relativamente ao placebo (n=18). Após um ano, a área média das lesões, observada através de RM, na sequência T2, aumentou cerca de 12,2%, no grupo placebo, 4,1%, no grupo que recebeu 1,6 MIU de IFN- β -1b e 1,1%, no grupo que recebeu 8 MIU de IFN- β -1b (P=0,001).

Em 1996, Lawrence *et al* conduziram um ensaio clínico fase III com dupla ocultação, controlado e aleatorizado, para avaliar a eficácia de IFN- β -1a, administrado por via i.m., no tratamento de EMSR. (62) O ensaio incluiu 301 doentes, que foram aleatoriamente distribuídos para receber 6 MIU (30 μ g) de IFN- β -1a ou placebo, semanalmente, durante 104 semanas. A avaliação primária da eficácia da terapêutica foi feita com base na análise de sobrevivência do tempo, para aumento de um ponto da escala de EDSS, traduzindo incapacidade fixa mantida, durante pelo menos seis meses. A proporção de doentes que atingiu este limiar foi de 34,9%, no grupo placebo e 21,9%, no grupo IFN- β -1a ($P=0,02$). No grupo IFN- β -1a, verificou-se um aumento de 2,5 pontos na escala de EDSS, em apenas 2,4% dos doentes, em comparação com 11,4%, no grupo placebo. Neste estudo, o IFN- β -1a conduziu a uma diminuição de 43%, na probabilidade de desenvolver progressão de incapacidade sustentada, durante o primeiro ano. Após 104 semanas, a taxa anualizada de surtos foi de 0,9, com placebo e 0,61, com IFN- β -1a ($P=0,002$), que corresponde a uma redução de 18%. O número de lesões captantes de gadolínio, obtidas por RM, foi também inferior no grupo IFN- β -1a, relativamente ao placebo (29,9% vs 42,3%, $P=0,05$).

Em Novembro de 1998, foi publicado um estudo fase III aleatorizado, com dupla ocultação e controlado para comparar o efeito terapêutico de duas doses de IFN- β -1a (22 μ g e 44 μ g), administrado por via s.c., três vezes por semana, com o placebo (PRISMS- *Prevention of Relapse and Disability by Interferon B-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis*). (63) A avaliação primária da eficácia do tratamento foi feita, com base na taxa anualizada de surtos, a qual foi inferior em ambos os grupos que receberam IFN- β -1a. A percentagem de redução com 22 e 44 μ g de IFN- β -1a, em comparação com o placebo, foi de 27 e 33%, respetivamente ($P<0,005$).

A carga lesional demonstrada por RM, em sequências de densidade protónica, aumentou 10,9% no grupo placebo e diminuiu 1,2 e 3,8% com 22 e 44 μ g de IFN- β -1a, respetivamente ($P<0,0001$). (63) O número de lesões, obtidas em imagens ponderadas em T2, foi também inferior, nos grupos IFN- β , com uma diminuição de 1,2%, na dose 22 μ g e 3,8%, na dose 44 μ g, em comparação com o placebo ($P<0,0001$). A análise destes resultados mostrou uma relação dose-efeito, a favor da dose maior ($P=0,0003$). A avaliação da eficácia, a longo prazo, foi efetuada na extensão do estudo PRISMS, durante quatro anos. (64) Os doentes que inicialmente receberam placebo foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, para receber 22 ou 44 μ g de IFN- β -1a (grupo *crossover*). Os restantes doentes continuaram com a dose de IFN- β -1a inicial (grupos Rx44 e Rx22). Após 4 anos, a redução da taxa anualizada de surtos foi ainda mais significativa, em ambos os grupos IFN- β -1a, comparativamente ao grupo *crossover*. Durante o 3º e 4º ano, a maior redução da taxa anualizada de surtos ocorreu no grupo que recebeu 44 μ g de IFN- β -1a. Apesar da percentagem de doentes livres de surto ter sido superior, nos dois grupos que receberam IFN- β -1a, durante os dois primeiros anos de estudo, relativamente ao grupo *crossover*, a diferença entre os grupos Rx44 e Rx22 não foi significativa (19,0% vs 14,4, $P=0,159$). O tempo, até ao início da fase progressiva, foi também

significativamente superior, no grupo que recebeu 44 µg de IFN-β-1a (42,1 meses), comparativamente ao grupo *crossover* (24,2 meses, P=0,047). O número de novas lesões, obtidas através de RM na sequência T2, foi inferior nos grupos Rx22 e Rx44, comparativamente aos grupos *crossover* (P<0,001); o grupo Rx44 obteve novamente melhores resultados que o grupo Rx22 (P<0,001). Para além da diminuição da taxa anualizada de surtos, no grupo *crossover* também ocorreu uma diminuição da atividade visualizada na RM e da acumulação de carga lesional com IFN-β-1a, comparativamente ao grupo placebo (P<0,001).

Os resultados obtidos em dois estudos permitiram demonstrar que os IFN-β administrados por via s.c., tanto o IFN-β-1a (Rebif) como o IFN-β-1b (Betaferon), apresentam eficácia superior, relativamente à frequência de surtos e a alterações observadas nas imagens de RM, em comparação com o IFN-β-1a (Avonex), administrado por via i.m. (65,66) Não obstante, outro estudo evidenciou eficácia semelhante entre o IFN-β-1a, administrado por via i.m. e o IFN-β-1b, administrado por via s.c. (67)

Na generalidade, o IFN-β foi bem tolerado e apresentou um bom perfil de segurança. Os efeitos adversos associados ao IFN-β -1a e observados com mais frequência foram os sintomas gripais. (68) Febre, mialgia, cefaleia e fadiga começaram, normalmente, 3 a 6 horas após a sua administração e melhoraram dentro de 24 horas. O uso de um AINE, nomeadamente o Ibuprofeno, é eficaz no tratamento destes sintomas. Outras estratégias, como iniciar o tratamento com metade da dose de IFN-β-1a nas primeiras 4 a 6 semanas e administrar o medicamento à noite, reduziu igualmente a frequência destes efeitos adversos.

As alterações laboratoriais observadas com maior frequência, nos doentes que receberam IFN-β-1a, foram: linfopenia, neutropenia, leucopenia e aumento das aminotransferases hepáticas (P≤0,05). (63) Estes efeitos foram mais acentuados, no grupo de doentes que recebeu 44 µg de IFN-β-1a e, com frequência, atenuaram após dois anos de tratamento. Deve realizar-se hemograma completo e testes de função hepática mensalmente, nos primeiros três meses e, posteriormente, de quatro em quatro meses. (68) Em doentes tratados com IFN-β, administrados por via s.c., ocorreram efeitos adversos locais, como inflamação, dor e eritema, que surgiram sobretudo, durante o primeiro mês de tratamento. Em 5% dos doentes tratados com IFN-β, administrado por via s.c., verificou-se necrose subcutânea. Outro efeito secundário, frequentemente associado ao IFN-β, é a depressão, caracterizada por passividade, perda de interesse, alterações do sono e pessimismo. Como consequência do tratamento, alguns doentes, tratados com IFN-β, manifestaram desenvolvimento ou agravamento de doenças autoimunes, como miastenia grave, hiper ou hipotireoidismo, fenómeno de *Raynaud*, hepatite autoimune, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistémico.

3.2.1.2. Acetato de Glatirâmero

O AG (Copaxone) começou a ser comercializado em 1996, como tratamento de primeira linha de EMSR. (16)

O AG é composto por um conjunto de polipéptidos sintéticos (alanina, ácido glutâmico, lisina e tirosina) e tem a capacidade de regular o sistema imunitário, nomeadamente a indução de células Th2, responsáveis pelo aumento das citocinas anti-inflamatórias e dos fatores de crescimento e pela secreção de neurotrofinas, que exercem um efeito neuroprotetor. (69)

Em 1995, Johnson *et al* publicaram um estudo fase III multicêntrico, aleatorizado e controlado, que teve como objetivo comparar a eficácia e a tolerância do AG, com o placebo. (70) Neste estudo, 251 doentes com EMSR foram aleatoriamente distribuídos, em dois grupos, para receber 20 mg de AG, administrado por via s.c., ou placebo, durante 24 meses. Todos os doentes foram submetidos, periodicamente, a testes neuropsicológicos. O objetivo principal deste estudo foi comparar o número médio de surtos entre o AG e o placebo. Durante 2 anos, a taxa média de surtos reduziu cerca de 29% com AG, em comparação com placebo (1,19 vs 1,68, $P=0,007$). A taxa anualizada de surtos foi de 0,59, no grupo AG e de 0,84, no grupo placebo. A taxa de doentes livres de surtos, no decorrer do estudo, foi de 33,6%, no grupo AG e 27,0%, no grupo placebo ($P=0,098$).

Em Março de 2001 foi publicado um estudo com dupla ocultação, controlado e aleatorizado, para determinar o efeito do AG, no número cumulativo de lesões em T1 que captam gadolínio e para avaliar outras medidas imagiológicas de atividade da doença, através de RM, que possam ser afetadas pelo tratamento num grupo de doentes com EMSR. (71) Com este estudo, Comi *et al* pretendiam determinar o efeito do AG, no processo inflamatório característico da EM e o tempo de evolução, de qualquer um desses efeitos. O ensaio incluiu 239 doentes com EMSR diagnosticado há pelo menos um ano, com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos, com um valor de 0 a 5 na EDSS e, pelo menos, com uma lesão captante de gadolínio, na imagem obtida por RM. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos para receber AG (20 mg) ou placebo, administrados por via s.c., diariamente, durante 9 meses. A avaliação primária da eficácia da terapêutica foi efetuada, com base no número médio de lesões captantes de gadolínio, que revelou uma redução de 29% no grupo AG, comparativamente ao grupo placebo (25.96 vs 36.80, $P= 0,003$). A diferença mais significativa no número médio de lesões captantes de gadolínio, entre os dois grupos de tratamento, verificou-se ao fim de 6 meses. Relativamente aos resultados secundários, o número total médio de novas lesões em T2 foi de 9,4, no grupo AG e 13,5, no grupo placebo, o que corresponde a uma redução de 30% ($P<0,003$). Durante o tempo de estudo, a percentagem média de alteração de volume das lesões visualizadas nas imagens de RM, na sequência T2, foi de 12,3%, no grupo AG e 20,6%, no grupo placebo, isto é, uma diferença de 40% ($P=0,0011$).

Em 2002, Wolinsky *et al* publicaram um estudo de extensão aberto e prospectivo, onde participaram 94% dos doentes do grupo de estudo *The European/Canadian Glatiramer Acetate*. Neste estudo, todos doentes foram tratados com AG, durante 9 meses. Os resultados evidenciaram uma redução de 54% no número de lesões captantes, observadas por RM no grupo que passou a receber AG, durante o período de extensão e de 46,5%, no grupo que fez tratamento contínuo com AG (P=0,82). (72)

Com base nos estudos realizados, o AG mostrou ter um perfil de utilização seguro e ser bem tolerado. (70-72) Os efeitos adversos, frequentemente associados ao AG, foram as reações no local de injeção e as reações sistémicas imediatas, após injeção. As reações no local de injeção consistem em eritema, dor e endurecimento locais moderados que podem, por vezes, persistir por vários dias. Estas reações ocorreram em 70,6% dos doentes que receberam AG, em comparação com 28%, no grupo placebo. (71) No estudo publicado por Johnson *et al*, este efeito adverso foi observado em 90% dos doentes tratados com AG e em 59%, no grupo placebo. (70) As reações sistémicas imediatas, após injeção, consistem num conjunto de sintomas, nomeadamente: rubor facial, desconforto torácico, dispneia, palpitações, taquicardia e ansiedade, que ocorrem, frequentemente, alguns minutos após a administração, duram entre 30 segundos a 30 minutos e atenuam espontaneamente, sem deixar sequelas. Este efeito adverso ocorreu pelo menos uma vez em cerca de 37,8% dos doentes tratados com AG e em 13,3% dos doentes que receberam placebo. (71)

3.2.2. Tratamento de segunda linha

3.2.2.1. Natalizumab

O natalizumab foi aprovado pela FDA para tratamento de EMSR, em Novembro de 2004, com base na revisão dos resultados de dois estudos fase III: *The Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis* (AFFIRM) e *The Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis* (SENTINEL). (73,74)

O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4k), que pertence à classe dos inibidores seletivos de adesão molecular. (75,76) Estes anticorpos ligam-se à subunidade $\alpha 4$ dos recetores $\alpha 4 B 1$ e $\alpha 4 B 7$, presentes na superfície dos linfócitos e, desta forma, inibem a adesão destes aos recetores endoteliais VCAM, prevenindo a sua entrada no SNC, através da BHE. A semi-vida do natalizumab é de 6 a 9 dias, mas os recetores integrina- $\alpha 4$ permanecem saturados, durante aproximadamente um mês, pelo que a administração tem frequência mensal.

No estudo AFFIRM participaram 942 doentes com EMSR, com idade compreendida entre 18 e 50 anos, com um valor de 0 a 0,5 na EDSS, com lesões sugestivas de EM na imagem de RM e com um ou mais surtos, no último ano. (73) Os doentes foram aleatoriamente

distribuídos para receber 300 mg de natalizumab (n=627) ou placebo (n=315), administrado por via i.v., de quatro em quatro semanas, durante dois anos. A avaliação primária da eficácia da terapêutica, durante o primeiro e segundo anos, foi feita, respetivamente, com base na taxa anualizada de surtos e na probabilidade de progressão de incapacidade sustentada, definida como um aumento de 1.0 ou superior na EDSS, que se mantém durante doze semanas. Os resultados secundários incluíram parâmetros imagiológicos, nomeadamente, o número de novas lesões detetadas por RM, na sequência T2, o volume de lesões captadas na mesma sequência e a proporção de doentes, livres de surtos. A taxa anualizada de surtos foi de 0,26, no grupo tratado com natalizumab, em comparação com 0,81, no grupo placebo ($P<0,001$), após um ano de tratamento. Esta redução relativa de 68% manteve-se durante os dois anos. O risco de progressão de incapacidade sustentada foi também significativamente inferior, no grupo natalizumab (17%), em comparação com o grupo placebo (29%) ($P<0,001$), o que representa uma redução de 42%. Os resultados imagiológicos também favoreceram o grupo natalizumab, com uma redução de 82%, no número de novas lesões obtidas por RM, na sequência T2 ($P<0,001$) e uma redução de 92%, no número de lesões captantes de gadolínio ($P<0,001$), ao fim de dois anos. A proporção de doentes livres de surtos foi significativamente maior, no grupo natalizumab, do que no grupo placebo, ao fim de um ano (77% vs 56%, $P<0,001$) e após dois anos (67% vs 41%, $P<0,001$). O natalizumab também reduziu o risco de recidiva, em cerca de 59%, após dois anos de tratamento ($P<0,001$). Uma análise realizada em 51 doentes do grupo natalizumab e em 27, do grupo placebo que abandonaram o estudo, demonstrou um retorno ao nível basal de atividade da doença, após a interrupção do tratamento com natalizumab.

Em 2006, foi publicado um estudo fase III, aleatorizado e com dupla ocultação, no qual participaram 1171 doentes com um ou mais surtos nos últimos 12 meses, apesar do tratamento com 30 µg de IFN-β-1a, administrado por via i.m., semanalmente. (74) Os doentes que participaram no estudo foram aleatoriamente distribuídos (1:1), para receber 300µg de natalizumab ou placebo, administrado por via i.v., de quatro em quatro semanas, associado a IFN-β-1a, administrado por via i.m., semanalmente, durante 116 semanas. Os resultados principais, obtidos ao fim do 1º e 2º anos foram, respetivamente, a taxa anualizada de surtos e a probabilidade cumulativa de progressão sustentada. Os resultados secundários foram determinados através do número de novas lesões, visualizadas através da RM, na sequência T2, do número de lesões captantes de gadolínio e da proporção de doentes livres de surtos, após um ano. Os resultados obtidos demonstraram que a terapêutica combinada (natalizumab + IFN-β-1a) reduziu a taxa anualizada de surtos, no primeiro ano, para 0,38, em comparação com 0,82, no grupo IFN-β-1a ($P<0,001$), que corresponde a uma redução de 54%. (74) Esta diferença manteve-se durante os dois anos de estudo. A probabilidade cumulativa de incapacidade sustentada foi de 23%, no grupo de terapêutica combinada e de 29%, no grupo IFN-β-1a, o que significa uma redução relativa de 24% ($P=0,02$). Ao fim de dois anos, o risco de surto reduziu 50%, com a terapêutica combinada ($P<0,001$). A proporção de doentes livres

de surtos foi de 54%, no grupo de terapêutica combinada e 32%, no grupo IFN- β -1a ($P < 0,001$). Após este período, o número de novas lesões detetadas por RM, na sequência T2, foi de 5,4, no grupo IFN- β -1a e 0,9, no grupo que recebeu terapêutica combinada ($P < 0,0001$), que corresponde a uma redução de 89% ($P < 0,001$). O número de lesões captantes de gadolínio também reduziu de 0,9, com IFN- β -1a para 0,1, com a terapêutica combinada, que representa uma redução de 89% ($P < 0,001$).

Em Fevereiro de 2005, a distribuição de natalizumab foi suspensa, após o aparecimento de três casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). (77) A LMP é uma infecção viral rara, oportunista e desmielinizante do SNC, causada pelo vírus JC, um poliomavírus humano, que afeta habitualmente doentes imunodeprimidos. A infecção primária do vírus ocorre na infância e é assintomática.

Dois casos de LMP ocorreram durante o estudo SENTINEL e o terceiro caso, durante a utilização de natalizumab, num indivíduo para tratamento da doença de Crohn. (78-80)

O natalizumab foi reintroduzido em Junho de 2006, para o tratamento de EMSR, com um alerta de risco de LMP. (81) Em fevereiro de 2012, estavam confirmados 212 casos de LMP, em doentes tratados com natalizumab. (82) O risco de desenvolver LMP, em doentes tratados com natalizumab, é superior nos doentes seropositivos para anticorpos anti-vírus JC, nos que receberam tratamento prévio com agentes imunossuppressores e nos que foram medicados com natalizumab, num período superior a 24 meses de tratamento. Nos doentes que apresentam estes três fatores de risco, a taxa de incidência estimada é de 11.1 casos, em cada 1000 doentes.

A vigilância clínica é a melhor forma de controlar o desenvolvimento de LMP. (81) O aparecimento ou agravamento de qualquer sintoma neurológico, nomeadamente, alterações comportamentais e neuropsicológicas, hemianopsia homónima, cegueira cortical, hemiparesia, disfunção cognitiva aguda ou subaguda, afasia, convulsões, deve ser relatado ao neurologista, por poder traduzir, potencialmente, manifestação clínica de LMP. (83) Em caso de suspeita de LMP, o tratamento com natalizumab deve ser temporariamente interrompido, até se excluir o diagnóstico. Num estudo recente, a interrupção do tratamento com natalizumab esteve associada ao reaparecimento de doença ativa, com aumento da taxa anualizada de surtos e do número de lesões captantes de gadolínio, na RM. (84)

Apesar de não existir nenhum tratamento com eficácia comprovada, a reconstituição do sistema imunitário é a única medida eficaz para tratar LMP. Por esse motivo, está indicada a realização de plasmaferese. (85,86)

Globalmente, o natalizumab foi bem tolerado pelos doentes que participaram nos estudos AFFIRM e SENTINEL. (73,74) Os efeitos secundários, associados ao natalizumab, observados com maior frequência, foram as reações pós-infusionais, alterações dos parâmetros laboratoriais e infeções. As reações pós-infusionais, definidas como qualquer efeito adverso, ocorrido até duas horas após o início da infusão, surgiram em 24% dos doentes

que receberam natalizumab, em comparação com 18% no grupo placebo ($P=0,04$). (73) A frequência de reações pós infusionais foi semelhante no estudo SENTINEL (24% no grupo natalizumab + IFN- β -1a vs 20% no grupo IFN- β -1a, $P=0,11$). (74) A reação mais frequente foi a cefaleia, mas outros sintomas como fadiga, náusea, hiperidrose, também foram observados. Estes sintomas são, habitualmente, controlados com a administração de loratidina e paracetamol e com a diminuição da velocidade de perfusão. (81) As reações de hipersensibilidade foram definidas como reações alérgicas ou de hipersensibilidade, ou reações anafiláticas, incluindo urticária e dermatite alérgica. (73) Vinte e cinco doentes de um total de 627, que receberam natalizumab, manifestaram reações de hipersensibilidade (4%), oito dos quais foram identificados, como efeitos adversos graves. Ao contrário das reações pós-infusionais, é aconselhável interromper o tratamento, após o aparecimento de reações de hipersensibilidade. (81)

Em ambos os estudos, a taxa de incidência de infeções foi sensivelmente semelhante, nos vários grupos de tratamento (AFFIRM, 79% nos dois grupos de estudo; SENTINEL, 83% no grupo INF- β -1a+natalizumab vs 81% no grupo INF- β -1a). (73,74) As infeções mais comuns foram nasofaringite, gripe, infeção viral das vias respiratórias superiores e infeção do trato urinário. No entanto, as infeções de maior gravidade foram observadas, com frequência ligeiramente superior, no grupo natalizumab.

Os anticorpos anti-natalizumab foram observados em 9% da população em que o medicamento foi administrado (57 doentes). (73) Em 6% destes, verificou-se persistência dos anticorpos, com conseqüente diminuição de eficácia e aumento de frequência de reações pós infusionais.

O natalizumab é recomendado como tratamento de segunda linha, em doentes que não toleram ou que não apresentam bons resultados com o IFN- β ou o AG e em doentes com um padrão agressivo de doença. (18)

O natalizumab obriga a precauções, em doentes com vulnerabilidades, que podem ser agravadas pelo tratamento. Doentes imunodeprimidos não devem ser tratados com natalizumab. (87) Por ser hepatotóxico, o natalizumab está contra-indicado, em doentes com hepatite viral ativa e icterícia. Doentes com impossibilidade de realizar RM não devem receber este tratamento e só deve ser considerado como última alternativa, uma vez que dificulta a deteção de lesões suspeitas de LMP. Antes de iniciar tratamento com natalizumab, a avaliação inicial deve ser feita com base em testes clínicos, laboratoriais e de imagem por RM. Os testes laboratoriais realizados incluem hemograma completo, contagem linfocitária e de células TCD4+ e testes de função hepática. Doentes com um valor de células T CD4+ inferior a 500 cell/ul não podem iniciar tratamento com natalizumab.

3.2.2.2. Fingolimod

Em Setembro de 2010, a FDA aprovou o fingolimod (Gilenya), a primeira terapêutica oral para o tratamento de EMSR, na dose de 0,5mg, administrado diariamente. (88) Em 2011, foi aprovado pela EMA, como tratamento de segunda linha, em doentes com um padrão agressivo de EMSR. (89)

O fingolimod é um análogo da esfingosina e é fosforilado em esfingosina-1 fosfato (S1P), pela esfingosinoquinase 1 e 2, que se liga aos recetores acoplados à proteína G (S1P1-5) dos linfócitos, bloqueando, desta forma, a sua saída dos órgãos linfoides secundários, com redução da percentagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ em circulação. (90) O fingolimod diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias, através da regulação dos recetores S1P, presentes nos astrócitos e reduz a produção de IL-17 pelas células Th17, o que desempenha um papel importante na formação de lesões de EM. O fingolimod exerce ainda um efeito neuroprotetor, ao promover a remielinização, através da indução da diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos.

A eficácia e segurança clínicas do fingolimod foram avaliadas com base em dois estudos, fase III. (91,92)

Em 2010, foi publicado um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado, onde foram comparadas duas doses de fingolimod (0,5mg e 1,25mg) com placebo, em 1272 doentes com EMSR, administradas diariamente durante 24 meses (FREEDOMS - *The FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis*). (92) Os doentes que participaram no estudo tinham entre 18 e 55 anos, um valor na EDSS entre 0 e 5,5, e uma ou mais remissões, no último ano, ou duas ou mais, nos últimos dois anos. Os critérios de exclusão do estudo foram: tratamento com corticóides, durante os trinta dias de aleatorização; história de infeção ou de edema macular prévia; Diabetes Mellitus e imunossupressão ou doença sistémica significativa. Durante o estudo, os doentes foram controlados por RM ao 6º, 12º e 24º mês e os valores de EDSS e de MSFCz foram determinados, de três em três e de seis em seis meses, respetivamente.

A análise primária da eficácia do fingolimod no primeiro ano de estudo foi feita com base na taxa anualizada de surtos. (92) A última foi de 0,18 e 0,16, nos grupos 0,5 e 1,25mg de fingolimod, respetivamente, em comparação com 0,40, no grupo placebo, o que significa uma redução relativa de 54% e 60% ($P < 0,001$). A probabilidade cumulativa de progressão de incapacidade, avaliada com base na EDSS, foi de 17,7%, com 0,5mg de fingolimod ($P = 0,03$) e de 16,6%, com 1,25mg ($P = 0,01$), em comparação com 24,1%, no grupo placebo. Ambos os grupos que receberam fingolimod obtiveram melhores resultados imagiológicos, com diminuição das lesões captantes de gadolínio e de novas lesões, obtidas por RM na sequência T2. Outros resultados secundários, como o tempo de aparecimento de surto após início de fingolimod e o número de doentes livres de surto, também favoreceram os grupos em

tratamento com fingolimod. Notou-se ainda que, a redução do volume cerebral foi também inferior, nestes grupos, aos 12 e 24 meses de tratamento.

Em Janeiro de 2010, Cohen *et al* publicaram um estudo fase III, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado, no qual participaram 1292 doentes com EMSR e critérios de inclusão e exclusão, semelhantes aos utilizados no estudo FREEDOMS (TRANSFORMS - *The Trial Assessing Injectable Interferon Versus FTY720 Oral in Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*). (91) Estes doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber fingolimod oral (0,5 ou 1,25mg), diariamente, ou 30µg de IFN-β-1a (Avonex), administrado por via i.m., semanalmente. A avaliação primária da eficácia de fingolimod foi feita através da determinação da taxa anualizada de surtos, que evidenciou uma redução significativa em ambos os grupos com fingolimod (0,20 com 1,25 mg e 0,16 com 0,5 mg), em comparação com 0,33, no grupo IFN-β-1a ($P<0,001$). No mesmo contexto, a taxa de doentes livres de surtos foi superior nos doentes que receberam fingolimod, comparativamente ao grupo IFN-β-1a (fingolimod 0,5mg: 82,6%; fingolimod 1.25mg: 79,8%; INF-B-1a: 69,3%). As imagens obtidas por RM revelaram uma diminuição do número de novas lesões hiperintensas, em T2, e do número de lesões captantes de gadolínio, nos dois grupos que receberam fingolimod, após 12 meses. A diminuição do volume cerebral foi também inferior nos mesmos grupos.

Na extensão do estudo TRANSFORMS, os doentes tratados com IFN-β-1a foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos para receber 0,5 mg ou 1,25 mg de fingolimod e os doentes que foram tratados inicialmente com fingolimod, continuaram com o mesmo regime terapêutico. (93) Neste estudo, a avaliação da eficácia primária do tratamento com fingolimod foi efetuada, com base na taxa anualizada de surtos, nos resultados obtidos por RM e na progressão de incapacidade. Durante os dois anos de extensão do estudo, os doentes que passaram a receber tratamento com fingolimod tiveram uma redução relativa na taxa anualizada de surtos de 30%, com 0,5mg de fingolimod ($P=0,049$) e de 36%, com 1,25mg ($P=0,024$). Nestes grupos, o número de lesões observadas nas imagens de RM na sequência T2 e com captação de gadolínio e a diminuição do volume cerebral foram também inferiores, em relação aos doze meses de tratamento inicial, com IFN-β-1a. Após 24 meses, os doentes, que receberam tratamento contínuo com fingolimod, tiveram uma redução na taxa anualizada de surtos de 46%, com 0,5mg e de 39%, com 1,25 mg, em comparação com os doentes que mudaram de IFN-β-1a, para fingolimod. Nos doentes que receberam tratamento contínuo com fingolimod também foi observado um número inferior de lesões nas imagens em T2 ($P=0,035$ com 0,5mg, $P=0,068$ com 1,25mg) e uma redução do número de lesões captantes de gadolínio ($P=0,001$ com 0,5mg, $P=0,002$ com 1,25 mg), em relação aos grupos que mudaram de IFN-β-1a, para fingolimod. No entanto, não se observaram benefícios significantes na progressão de incapacidade entre os vários grupos de estudo. Este estudo permitiu concluir que o tratamento contínuo com fingolimod apresenta benefícios clínicos e imagiológicos, ao fim de 24 meses, consistentes com os resultados obtidos no estudo FREEDOMS e que não existem diferenças, na eficácia entre as duas doses de fingolimod (0,5 ou 1,25mg).

Durante os ensaios clínicos, o fingolimod foi bem tolerado e apresentou um bom perfil de segurança. (91,92) Como a eficácia entre as duas doses de fingolimod, em comparação com placebo e com IFN- β -1a, foi semelhante e, como a frequência de efeitos adversos foi menor na dose inferior, a FDA aprovou 0,5mg de fingolimod, para o tratamento de EMSR. Os efeitos secundários observados foram semelhantes nos dois estudos realizados. As infecções ocorreram numa percentagem similar, nos vários grupos de estudo e a nasofaringite foi a mais frequente. No entanto, as infecções do trato respiratório inferior (bronquite e pneumonia) foram mais vezes associadas ao fingolimod. No estudo TRANSFORMS, a incidência de infecção por vírus herpes foi superior, com a dose 1,25mg de fingolimod.(91) Neste grupo, ocorreram duas mortes, uma por infecção disseminada primária, por vírus varicela zoster e outra provocada por encefalite, por vírus herpes simples.

Recentemente, a FDA anunciou a ocorrência de uma morte durante as 24h, após a administração da primeira dose de fingolimod. (94) No entanto, a causa exata da morte ainda não foi determinada.

Os efeitos adversos com maior gravidade, associados ao fingolimod, foram cardiovasculares, nomeadamente bradicardia (1-3% dos doentes) e bloqueio aurículo ventricular (<1%) e parecem estar relacionados com a dose. (91,92) Estes efeitos resultam da alteração dos recetores esfingosina-1-fosfato tipo 1, no tecido cardíaco. Na maior parte dos casos, a bradicardia foi assintomática, ocorreu após a administração da primeira dose de fingolimod e começou a atenuar ao fim de seis horas, sem qualquer terapêutica. Da mesma forma, a interação com os recetores esfingosina-1-fosfato do músculo liso provocou um aumento moderado da pressão arterial, nos doentes tratados com fingolimod, a longo prazo.

A redistribuição dos linfócitos provocada pelo fingolimod conduziu a uma diminuição do número de linfócitos no sangue periférico de, aproximadamente, 75%, que conduziu a um aumento do risco de desenvolver infecções nestes grupos. (91,92) Um aumento assintomático das aminotransferases também esteve associado ao tratamento com fingolimod.

Nos dois estudos realizados, o edema macular foi um efeito adverso associado ao fingolimod e ocorreu em 1% dos doentes, no grupo 1,25 mg e em 0,5%, no grupo 0,5 mg. (91,92) Na maior parte dos casos, foi assintomático e resolveu, com a interrupção do fármaco.

Apesar de se terem verificado algumas neoplasias cutâneas, foi considerado não haver suficiente evidência do eventual papel desencadeante do fingolimod. (91,92)

Durante o período de extensão do estudo TRANSFORMS, o fingolimod foi novamente bem tolerado e seguro e a incidência de efeitos adversos foi menor, no segundo ano de tratamento, do que no primeiro, em ambos os grupos que receberam tratamento contínuo com fingolimod. (93) Durante este estudo, os doentes que mudaram de IFN- β -1a para fingolimod desenvolveram efeitos adversos típicos de fingolimod, nomeadamente alterações das enzimas hepáticas, linfopenia e efeitos cardíacos, após a administração da primeira dose.

Ao contrário do natalizumab, não existe nenhum programa de controlo dos doentes medicados com fingolimod e, por esta razão, é importante que, não só os doentes, como também os familiares destes, tomem atenção a qualquer efeito adverso potencial. (3) A sua utilização deve ser considerada, em doentes com sinais e sintomas de atividade inflamatória recente, nomeadamente um ou mais surtos ou novas lesões observadas nas imagens de RM, no último ano e em doentes que não toleraram ou que não obtiveram bons resultados, com outras terapêuticas modificadoras da doença. (17)

Antes de iniciar tratamento com fingolimod, todos os doentes devem realizar exames laboratoriais, nomeadamente contagem linfocitária, níveis de aminotransferases e de bilirrubina, título de anticorpos varicela-zoster, eletrocardiografia e espirometria. (3) Doentes com contagem de linfócitos inferior a 200 células/mm³ não devem iniciar tratamento com fingolimod e, uma vez iniciado, deve ser interrompido. A vacinação contra o vírus de varicela deve ser realizada um mês antes de iniciar tratamento, se o título de anticorpos varicela-zoster for negativo. Uma avaliação pelo oftalmologista e dermatologista é também aconselhada, para determinar o risco de edema macular e cancro da pele.

Os sinais e sintomas de bradicardia devem ser vigiados pelo neurologista durante seis horas, após a primeira administração de fingolimod ou se a última dose foi administrada há mais de duas semanas. (95) Durante o tratamento, os doentes devem contactar o neurologista, se algum sintoma cardiovascular surgir, como dor torácica e astenia e devem ser observados mensalmente pelo médico, para avaliar a resposta ao tratamento e observar possíveis efeitos adversos. (3)

3.2.3. Tratamento de terceira linha

3.2.3.1. Mitoxantrona

A mitoxantrona (Novantrone) é um antineoplásico, aprovado para o tratamento de leucemia e do cancro da próstata. (96,97) Em 2002, foi aprovada, para o tratamento de EMSP, EMPS e EMSR com padrão progressivo de doença. A mitoxantrona inibe: a proliferação de linfócitos T e B; a produção de anticorpos pelas células B e a destruição axonal mediada pelos macrófagos.

Em 2002, *Hartung et al*, publicaram um estudo fase III, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado (MIMS - *Mitoxantrone In Multiple Sclerosis*). (19) Neste estudo, participaram 194 doentes, com idade compreendida entre os 18 e os 55 anos e com EMSR progressiva ou com EMSP, que foram aleatoriamente distribuídos para receber placebo ou mitoxantrona (5 mg/m² ou 12 mg/m²), administrado de três em três meses, durante dois anos. O grupo que recebeu 5 mg/m² foi incluído apenas para fins exploratórios. A avaliação primária da eficácia da mitoxantrona foi realizada com base em 5 parâmetros clínicos diferentes: alteração do valor de base na EDSS, após 24 meses; alteração do índice de

ambulação basal, após 24 meses; número de surtos tratados com corticóides, tempo decorrido até ao aparecimento da primeira recorrência e alteração do estado neurológico relativamente à linha de base, ao fim de 24. Após este período, o grupo que recebeu tratamento com 12 mg/m² de mitoxantrona, apresentou resultados de eficácia significativamente superiores, em comparação com o grupo que recebeu placebo (P<0,0001). Este estudo demonstrou que a mitoxantrona é geralmente bem tolerada. Os efeitos secundários, associados com a mitoxantrona e observados com mais frequência foram: infeção do trato urinário, náusea, alterações menstruais, amenorreia e alopecia. A mitoxantrona está associada a efeitos adversos graves, nomeadamente aumento do risco de infeções, diminuição da fração de ejeção e leucemia aguda. Por esta razão, é atualmente utilizada, como tratamento de terceira linha, em doentes com EMSR.

3.2.4. Novas terapêuticas modificadoras da doença

Apesar do aumento de número de terapêuticas nas últimas duas décadas, para o tratamento de EM, continua a existir uma forte necessidade de lançar novos agentes farmacológicos mais eficazes e mais seguros. (88) Os agentes orais têm sido alvo de particular interesse, não só pela eficácia comprovada em vários estudos recentes, como também pela conveniência da sua administração.

A Teriflunomida, utilizada no tratamento de artrite reumatoide, também já demonstrou ser eficaz no tratamento da EM, com base num estudo fase III, publicado em 2011. (98,99) Neste estudo, a teriflunomida reduziu significativamente a taxa anualizada de surtos, o risco de progressão de incapacidade e a atividade inflamatória das lesões, visualizadas por RM. O dimetil fumarato oral (BG00012) exerce efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios no CNS, através da diminuição do stress oxidativo, responsável pela destruição dos neurónios e da mielina. (88) Resultados positivos têm sido revelados, num estudo fase III ainda em decurso, no qual o dimetil fumarato, administrado duas e três vezes por dia, diminuiu o risco de surto, em cerca de 49 e 50%, respetivamente (P<0,0001), em comparação com o placebo. (100) O Laquinimod é um imunomodulador oral, derivado da linomida, que induz uma mudança de citocinas para citocinas Th2 e Th3, com pouco efeito na imunossupressão. (88) Num estudo publicado em março de 2012, o laquinimod diminuiu a progressão da doença e a taxa anualizada de surtos, comparativamente ao placebo. (101) No geral, demonstrou ser seguro e bem tolerado.

Os anticorpos monoclonais recombinantes, nomeadamente o anti-CD 52 (alemtuzumab), o anti-CD25 (daclizumab) e o anti-CD 20 (ocrelizumab) têm demonstrado resultados bastante promissores, em vários estudos. (102) O alemtuzumab, aprovado para o tratamento de leucemia linfóide crónica, provoca uma rápida diminuição de células que expressam CD52, nomeadamente linfócitos T e B, células *natural killer* (NK), monócitos, macrófagos e alguns granulócitos. (102) Após cinco anos, o alemtuzumab reduziu o risco de

progressão de incapacidade e da taxa anualizada de surtos, cerca de 72% e 69%, respectivamente, relativamente ao IFN- β -1a (ambos, $P < 0,0001$). (103) Vários estudos estão a ser realizados, com o objetivo de determinar a eficácia e o perfil de segurança do daclizumab e do ocrelizumab. (102)

4. Discussão

A escolha inicial do tratamento da EMSR deve ser discutida entre o doente e o neurologista e feita com base na eficácia, nos efeitos adversos, na tolerabilidade e no modo de administração do medicamento. As terapêuticas de primeira linha, atualmente disponíveis, incluem as três formulações de IFN- β e o AG. Este tratamento ainda é utilizado como primeira linha porque, apesar da sua eficácia ser apenas parcial, uma vez que não evitam a progressão da doença, têm a vantagem de apresentar bons perfis de segurança e de tolerabilidade. É provável que a atual terapêutica de primeira linha se mantenha inalterada durante algum tempo, uma vez que as outras alternativas de tratamento aprovadas, embora mais eficazes, apresentam níveis de segurança ainda incertos. Contudo, a agência reguladora do medicamento dos EUA (FDA), aprovou o fingolimod como tratamento de primeira linha. (3)

Se um doente medicado com IFN- β ou AG apresentar atividade mínima da doença e tolerar bem o tratamento, não se justifica a alteração da terapêutica. Nos doentes que ainda apresentam progressão da doença, dois anos após o início do tratamento de primeira linha, o plano terapêutico deve ser imediatamente reformulado, com o objetivo de prevenir a evolução da doença e a irreversibilidade dos défices neurológicos. Uma das abordagens possíveis consiste em substituir a terapêutica em vigor, por outra de primeira linha, de preferência com um mecanismo de ação diferente ou, se o nível de atividade da doença sob tratamento o justificar, iniciar uma terapêutica de segunda linha. Considera-se evidência de atividade da doença a ocorrência de surtos no ano anterior e/ou a presença de lesões captantes de gadolínio na RM. (16)

O natalizumab e o fingolimod são reservados como tratamento de segunda linha. Estão indicados em doentes refratários ao IFN- β e ao AG e cuja doença apresenta um padrão grave e com progressão rápida. Embora exibam resultados de eficácia superior aos tratamentos de primeira linha, como diminuição da taxa anualizada de surtos, redução da progressão de incapacidade sustentada e do número e volume das lesões observadas por RM, têm, por outro lado, efeitos adversos graves e potencialmente fatais, que limitam o seu uso indiscriminado.

O natalizumab está associado ao risco de desenvolvimento de LMP. Este risco é maior para doentes que receberam tratamento com natalizumab, por um período superior a 24 meses, que tenham tido tratamento prévio com agentes imunossupressores e para doentes seropositivos para anticorpos anti-vírus JC. O papel futuro do natalizumab vai depender da seleção de doentes, de acordo com as regras de estratificação de risco, reconhecida pelas agências reguladoras e da eficácia das medidas de vigilância, na prevenção da LMP.

Com a aprovação do fingolimod em 2010, inicia-se uma tendência há muito esperada, pelos doentes de produção de medicamentos orais com capacidade modificadora da doença.

Na Europa, o medicamento está classificado como de segunda linha, ao contrário dos EUA, pelo que o acesso fica reservado a pacientes refratários às terapêuticas de primeira linha. As vantagens, em termos de eficácia de tratamento e de facilidade de administração, são obscurecidas pelo risco infeccioso e pelas dúvidas sobre a segurança do medicamento relacionadas com efeitos sobre o aparelho cardiovascular, ocular e potenciais efeitos carcinogénicos. Somente a experiência de utilização em populações alargadas irá permitir definir o horizonte de utilização deste fármaco, no futuro.

A adesão ao tratamento de primeira linha nem sempre é plena, uma vez que, tendo este que ser administrado por via parental, depende de aspetos psicológicos, relacionados com a necessidade de autoinjeção que obrigam, por vezes, os doentes a depender de deslocações a unidades de saúde. A frequência de administração que oscila entre diária e semanal, convida o paciente a uma adesão ao tratamento, inferior à desejada. Relativamente ao tratamento de primeira linha, o natalizumab trouxe uma grande vantagem, em termos de adesão terapêutica: a sua administração, que é i.v., embora tenha que ser realizada numa unidade de saúde, implica apenas uma deslocação mensal. O fingolimod, que tem administração oral, apesar de não apresentar para o doente o inconveniente da deslocação a uma unidade de saúde, nem o ónus da necessidade de autoinjeção, também poderá acarretar problemas de adesão ao tratamento, uma vez que não há possibilidade de um seguimento rigoroso do cumprimento da terapêutica, por um profissional de saúde. Esta limitação compromete a avaliação da resposta à terapêutica e pode, em caso de incumprimento, traduzir-se em gastos de saúde desperdiçados.

Em terceira linha, existem fármacos como a mitoxantrona, que está associada a efeitos adversos graves, como leucemia aguda, infeções e distúrbios do foro cardiovascular. Por esse motivo é reservada aos doentes que não respondem aos fármacos, anteriormente mencionados.

Apesar do tratamento da EM apresentar um leque terapêutico abrangente, os tratamentos mais dirigidos continuam a ocupar a área de investigação nesta temática. Exemplo disso mesmo, são os anticorpos monoclonais em estudo (alemtuzumab, o daclizumab e o ocrelizumab), que prometem um eventual efeito neuroprotetor, mas que ainda carecem de mais estudos para identificar possíveis efeitos adversos, a longo prazo.

A utilização de terapêuticas mais recentes acarreta cuidados acrescidos de avaliação e monitorização dos doentes, uma vez que efeitos secundários, não demonstrados nos estudos de fase III, podem vir a surgir posteriormente, com a disseminação da prescrição e o aumento do tempo em que os pacientes estão sujeitos ao tratamento.

5. Conclusões

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

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

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

6. Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
2. Irani DN. Immunological mechanisms in multiple sclerosis. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2005 Jul;5(4):257-69.
3. Pelletier D, Hafler D a. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26;366(4):339-47.
4. Alonso A, Hernán M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):129-35.
5. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *The Neuroscientist*. 2011 Dec;17(6):659-76.
6. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Neurology*. 2004;3:709-18.
7. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010 Jul;133:1869-88.
8. Compston A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2004 Jun;106(3):246-8.
9. Lublin F, Reingold S. 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*. 1996;46(4):907-11.
10. Menge T, Weber MS, Hemmer B, Kieseier BC, Büdingen H-C, Warnke C, et al. Disease-modifying agents for multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008 Jan;68(17):2445-68.
11. Ben-zacharia AB. Therapeutics for Multiple Sclerosis Symptoms. *Mount Sinai Journal Of Medicine*. 2011;78:176-91.
12. Hartung H-peter, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):351-62.

13. European Medicines Agency. Rebif [Internet]. 2009 Feb 26 [updated 2012 Feb 6; cited 2012 May 23]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000136/WC500048682.pdf
14. European Medicines Agency. Avonex [Internet]. 2009 Mar 19 [updated 2012 Mar 27; cited 2012 May 23]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000102/WC500029423.pdf
15. European Medicines Agency. Betaferon [Internet]. 2007 Oct 23 [updated 2012 Apr 24; cited 2012 May 23]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000081/WC500053086.pdf
16. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):230-7.
17. European Medicines Agency. Gilenya [Internet]. 2011 Mar 30 [updated 2012 Feb 10; cited 2012 May 22]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002202/WC500104530.pdf
18. European Medicines Agency. Tysabri [Internet]. 2011 May [updated 2012 May 8; cited 2012 May 22]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
19. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360:2018-25.
20. European Medicines Agency. Avonex [Internet]. 2012 Mar 27 [cited 2012 May 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000102/WC500029423.pdf
21. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001;357:1576-82.

22. Kappos L, Polman C, Freedman M, Edan G, Hartung H, Miller D, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67(7):1242-9.
23. Jacobs L, Beck R, Simon J, Kinkel R, Brownschidle C, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ SA. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(13):898-904.
24. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2007 May 15;256 Suppl :S5-13.
25. Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2012.
26. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent , Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:906-11.
27. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmunity reviews*. 2011 Jun;10(8):495-502.
28. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann Neurol*. 2010 Apr 14;68(1):6-8.
29. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007 Apr;61(4):288-99.
30. Lindsey JW, Hatfield LM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis : Cellular immune response and cross-reactivity. *Journal of Neuroimmunology*. 2010;229:238-42.
31. Opsahl ML, Kennedy PGE. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain*. 2005 Mar;128:516-27.
32. Challoner PB, Smith KT, Parker JAYD, Macleod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(16):7440-4.
33. Zuvich RL, Mccauley JL, Pericak-vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Seminars in Immunology*. 2009;21:328-33.

34. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 Dose Effect on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Influence on Disease Course. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):710-6.
35. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clinical Immunology.* 2012;142(1):2-8.
36. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Mar 12;78(11):823-32.
37. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1180-8.
38. Coles AJ, Compston A. Multiple sclerosis. *Medicine.* 2004;32(11):87-92.
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen J a, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302.
40. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2010 Sep;112(7):609-15.
41. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology.* 2001 Dec;112(12):2185-9.
42. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology.* 2006 Nov;180:17-28.
43. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple sclerosis.* 2008 Nov;14(9):1157-74.
44. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008 Mar;131:808-17.
45. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(6):968-72.

46. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*. 2003;349(2):139-45.
47. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro P a, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133:1914-29.
48. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):831-5.
49. Cutter GR, Baier ML, Rudick R a, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May;122:871-82.
50. Sørensen PS. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011 Dec;311:S29-S34.
51. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*. 2002 Oct;125:2202-12.
52. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1503-11.
53. European Study Group on Interferon B-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon B-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1491-7.
54. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56:1496-504.
55. La Mantia L, Vacchi, L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;:DOI: 10.1002/14651858.CD005181.

56. Krapf H, Morrissey S, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung H. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology*. 2005;65(5):690-5.
57. Wolinsky JS, Narayana P a, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24.
58. Tur C, Montalban X, Tintoré M, Nos C, Río J, Aymerich F, et al. Interferon B-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1421-7.
59. Young VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. 1998;51(3):1-12.
60. Zhang X, Markovic-plese S. Interferon beta inhibits the Th17 cell-mediated autoimmune response in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(7):641-5.
61. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43:655-61.
62. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar SAM, et al. Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39:285-94.
63. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon B-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised study of interferon B-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1993;352:1498-504.
64. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon B-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-B-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(12):1-13.
65. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis : results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002;359:1453-60.

66. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, Monaghan E, et al. Randomized , comparative study of interferon B-1a treatment regimens in MS The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59:1496-506.
67. Patti F, Pappalardo A, Florio C, Politi G, Fiorilla T, Reggio E, et al. Effects of interferon beta-1a and beta-1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(4):241-7.
68. Walther EU, Hohfeld R. Multiple sclerosis side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1-10.
69. Johnson KP. Risks vs benefits of glatiramer acetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010;6:153-72.
70. Johnson K, Brooks B, A, Cohen J, Ford C, Goldstein J, Lisak R, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis : results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1268-76.
71. Comi G, Filippi M, Woiinsky JS. et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;49:290-7.
72. Woiinsky JS, Comi G, Filippi M, Lâdkani D, Kâdosh S, Shifront G. Copaxone ' s effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology*. 2002;59:1284-6.
73. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.
74. Rudick R a, Stuart WH, Calabresi P a, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911-23.
75. Ransohoff RM. Natalizumab for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2007 Sep;356:2622-9.
76. Ramos-Cejudo J, Oreja-Guevara C, Stark Aroeira L, Rodriguez de Antonio L, Chamorro B, Diez-Tejedor E. Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple

- sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism. *Journal of clinical immunology*. 2011 Aug;31(4):623-31.
77. Yousry T a, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):924-33.
 78. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2005 Jul 28;353(4):375-81.
 79. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(4):362-8.
 80. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 28;353(4):369-74.
 81. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011 Aug;10(8):745-58.
 82. Bloomgren G, Richman, Sandra Hotermans C, Subramanyam, Meena Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1870-80.
 83. Rudick RA, Panzarra MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics: targets & therapy*. 2008;2(2):1-11.
 84. Connor PWO. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1858-65.
 85. Khatri B, Man S, Giovannoni G, Koo A, Lee J, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 2009;72(5):402-9.
 86. Lindå H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *The New England journal of medicine*. 2009 Sep 10;361(11):1081-7.

87. Coyle PK, Foley JF, Fox EJ, Jeffery DR, Munschauer FE, Tornatore C, et al. Best practise recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(S4):S26-S36.
88. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):1026-34.
89. Scott LJ. Fingolimod. A review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(8):673-98.
90. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Oct;11(5):492-7.
91. Cohen J a, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
92. Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Ph D, Leyk M, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. 2010;:387-401.
93. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 Jun;10(6):520-9.
94. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod) [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>
95. Questions and answers on the ongoing review of Gilenya (fingolimod) [Internet]. European Medicines Agency. 2. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/002202/WC500120704.pdf
96. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-peter. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;109:198-209.
97. FDA. Medication Guide Mitoxantrone for Injection Concentrate [Internet]. 2012 Mar [cited 2012 May 28]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM297876.pdf?utm_campaign=Go

ogle2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=novantrone&utm_content=1

98. Meyer G. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009;5:333-40.
99. Comi G, Kappos L, Olsson TP, Ph D, Benzerdjeb H, Truffinet P, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1293-303.
100. Biogen Idec. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) significantly reduced multiple sclerosis (MS) relapses and disability progression in DEFINE phase 3 clinical trial [Internet]. 2011 Oct 21, [cited 2012 May 20]. Available from: http://www.biogenidec.com/press_archive.aspx?ID=6015
101. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca M, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1000-9.
102. Perumal J, Khan O. Emerging Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. [cited 2012 Mar 23]; Available from: <https://springerlink3.metapress.com/content/y0757n42r2840880/resource-secured/?target=fulltext.pdf&sid=1powkigw5t5nkht5e3vi4xmg&sh=www.springerlink.com/DOI 10.1007/s11940-012-0173-x>
103. Coles a J, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*. 2012 Mar 21;78(14):1069-78.