

A influência das hormonas sexuais femininas no perfil clínico da Esclerose Múltipla

Catarina Raquel Coelho Faria

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jayson William Meyer
Co-orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Catarina Raquel Coelho Faria, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40005 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 17 / 10 / 2023

Catarina Raquel Coelho Faria

Dedicatória

Para os meus avós, que são e serão sempre o motivo de maior saudade na minha vida. A vossa neta, espera ter-vos orgulhado. Agradecida por todos os valores que me transmitiram.

Para os meus pais e irmão que me aturam todos os dias e sabem o quão importantes são. Obrigado por me darem a oportunidade de seguir o meu sonho e me apoiarem em todas as decisões.

Não imaginam o quão grata sou por fazerem parte da minha história. Sem todos vós, nada disto seria possível!

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer aos meus orientadores. Dr. Jayson Meyer, obrigado por me ter autorizado observar e participar em cirurgias e por desde o início me apoiar como orientador, inclusive após mudar o tema da dissertação. Dr. Francisco Alvarez, obrigado por ter feito o diagnóstico da doença em questão e por me apoiar incondicionalmente como médico, professor e co-orientador. Agradeço imenso a ambos por terem abraçado o meu projeto e por todo o apoio.

Quero também agradecer à FCS, à UBI e à Covilhã. Deram-me seis anos incríveis. Primeiro estranha-se, depois entranha-se! Esta será sempre também a minha casa.

Um muito obrigado aos meus amigos, principalmente as “10 anões”, por todos os momentos de riso, todos os jantares, todas as aventuras e por estarem lá sempre que precisei de um abraço. Vocês tornaram estes anos mais fáceis. Espero não perder o contacto com todas vós.

Por último, mas ainda mais importante e óbvio, quero agradecer aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós. Fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Toda a vida, acreditaram em mim, apoiaram-me e deram-me tudo para estar onde estou. Nunca conseguirei retribuir aquilo que fizeram por mim. Adoro-vos muito! São o meu maior orgulho.

Resumo

Introdução: A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória crónica que afeta o sistema nervoso central, causando desmielinização e perda axonal. Tal como outras doenças autoimunes, afeta mais mulheres que homens e existem disparidades na progressão e na atividade inflamatória. Pressupõe-se, assim, que o início e o curso da Esclerose Múltipla possivelmente são influenciados pelas hormonas sexuais.

Objetivos: Análise dos mecanismos pelos quais as hormonas sexuais femininas influenciam a Esclerose Múltipla e abordagem dos perfis clínicos resultantes dessa influência.

Materiais e Métodos: A informação utilizada foi recolhida de livros de texto e de artigos obtidos na PubMed®. Fator de impacto, número de citações e data de publicação foram considerados. Apenas foram incluídos artigos publicados na última década. A acessibilidade e o idioma não foram limitação.

Resultados: Na puberdade, com a exposição a hormonas sexuais, as recidivas aumentam nas raparigas durante a perimenarca. Uma menarca precoce aumenta o risco e o início precoce da doença. Na gravidez, hormonas produzidas pela placenta, como estriol e progesterona, influenciam o sistema imunológico e a taxa de recaída anual diminui. Verifica-se um aumento da taxa de recidiva nos primeiros 3 a 6 meses após o parto, devido à queda abrupta dos níveis de estrogénio e progesterona. Na menopausa, dada a privação de esteroides gonadais, as manifestações exacerbam os sintomas da Esclerose Múltipla e a progressão da incapacidade persiste.

Conclusão: As observações atuais refletem a complexa interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais na Esclerose Múltipla. Há evidências crescentes de que as hormonas sexuais influenciam esta doença. Deste modo, podem eventualmente contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Palavras-chave

Esclerose múltipla;hormonas sexuais
femininas;puberdade;menarca;gravidez;puerpério;amamentação;menopausa

Abstract

Introduction: Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory disease that affects the central nervous system, causing demyelination and axonal loss. Like other autoimmune diseases, it affects more women than men, and there are disparities in both progression and inflammatory activity. As a result, it is assumed that the onset and course of Multiple Sclerosis are possibly influenced by sex hormones.

Aims: Analysis of the mechanisms by which female sex hormones influence Multiple Sclerosis and interpretation of the clinical profiles resulting from this influence.

Materials and Methods: The information was collected from textbooks and articles obtained from PubMed®. The impact factor, number of citations and publication date were considered. Solely articles published in the last decade were included. Neither accessibility nor language was a limitation.

Results: As sex hormones exposure begins at puberty, relapses increase in girls during the perimenarche. Early menarche increases both the risk and early onset of the disease. During pregnancy, hormones produced by the placenta, such as estriol and progesterone, affect the immune system and the annual relapse rate decreases. Due to the abrupt drop in estrogen and progesterone levels, an increase in the rate of relapse during the first 3 to 6 months occurs, after childbirth. During menopause, the manifestations exacerbate the symptoms of Multiple Sclerosis and the disability progression persists due to the deprivation of gonadal steroids.

Conclusion: Current observations reflect the complex interaction of genetic, hormonal and environmental factors in Multiple Sclerosis. There is growing evidence that sex hormones influence this disease. In this way, it may eventually contribute to the development of new treatments.

Keywords

Multiple sclerosis;female sex hormones;puberty;menarche;pregnancy;puerperium;breastfeeding;menopause

Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Palavras-chave.....	ix
Abstract.....	xi
Keywords	xi
Índice.....	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Metodologia.....	2
4. Desenvolvimento	3
4.1. Esclerose Múltipla.....	3
4.1.1. Patofisiologia e autoimunidade	4
4.1.2. Epidemiologia	5
4.1.3. Genética.....	6
4.1.4. Clínica.....	7
4.1.5. Sinais e sintomas	8
4.1.6. Diagnóstico e abordagem	9
4.2. Hormonas sexuais femininas	11
4.2.1. Estrogénios.....	11
4.2.2. Progesterona	14
4.2.3. Andrógenos.....	15
4.2.4. Prolactina.....	16
4.3. Perfil clínico da Esclerose Múltipla em relação às hormonas sexuais femininas	18
4.3.1. Puberdade e Menarca.....	18
4.3.2. Gravidez	19
4.3.3. Puerpério	20
4.3.4. Amamentação	21
4.3.5. Menopausa.....	21
5. Conclusões	23
6. Bibliografia	24

Lista de Figuras

Figura 1: Processo de seleção dos artigos considerados na presente monografia.	3
Figura 2: Condução nervosa nos axónios mielinizados (A) e desmielinizados (B). Adaptado de (3).....	5
Figura 3: Classificação da evolução clínica da Esclerose Múltipla. Adaptado de (3).....	8
Figura 4: Efeitos das principais hormonas gonadais. Adaptado de (10).	16
Figura 5: Potencial dualidade da prolactina no SNC. Adaptado de (34).	17

Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. Adaptado de (6)..... 10

Lista de Acrónimos

E1	Estrona
E2	Estradiol
E3	Estriol
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Progressiva Primária
EMPR	Esclerose Múltipla Progressiva Remitente
EMPS	Esclerose Múltipla Progressiva Secundária
EMRR	Esclerose Múltipla Recidivante Remitente
ER	Recetor de Estrogénio (Estrogen Receptor)
hCG	Gonadotrofina Coriónica humana (Human Chorionic Gonadotropin)
HLA-G	Antigénio Leucocitário Humano G (Human Leukocyte Antigen-G)
IFN	Interferão (Interferon)
IGF	Fator de Crescimento semelhante à Insulina (Insulin-like Growth Factor)
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MBP	Proteína Básica de Mielina (Myelin Basic Protein)
NK	Exterminador Natural (Natural Killer)
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TGF	Fator de Transformação do Crescimento (Transforming Growth Factor)
Th	T auxiliar (T helper)
TNF	Fator de Necrose Tumoral (Tumor Necrosis Factor)
VEB	Vírus Epstein-Barr

1. Introdução

A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória crónica que afeta o sistema nervoso central, causando desmielinização e perda axonal. A evolução clínica é extremamente variável, desde um curso benigno até à doença rapidamente progressiva e incapacitante que exige ajustes profundos no estilo de vida. A EM trata-se de uma doença cuja etiologia não está clara. Contudo, sabe-se que a autoimunidade influenciada por fatores genéticos e ambientais desempenha um papel importante na patogénese desta doença.(1-3)

A maioria dos estudos concorda que a idade média de início é de 29 a 40 anos. O pico de idade é aproximadamente 5 anos antes para as mulheres do que para os homens. Além disso, talvez até 5% dos casos de EM tenham início antes dos 18 anos e 3 a 12% após os 50 anos.(1-3)

Tal como a maioria de outras doenças autoimunes, a EM afeta mais mulheres, principalmente, mulheres em idade fértil, do que homens, com uma proporção de mulheres para homens de 2-3:1.(1-3)

Além das referidas diferenças, foram também observadas importantes disparidades entre mulheres e homens na progressão e na atividade inflamatória da doença. As mulheres apresentam recaídas mais frequentes e maior número de lesões inflamatórias, enquanto os homens acumulam incapacidades mais rapidamente e apresentam uma pior recuperação após a recaída inicial, com maior atrofia da substância cinzenta.(4)

Tendo em conta estes factos, pressupõe-se que o início e o curso complexo da EM possivelmente são influenciados pelas hormonas sexuais, o que justificaria, além destas disparidades, as alterações significativas ao longo das diferentes condições fisiológicas da vida da mulher.

Deste modo, compreender estes mecanismos assume um particular enfoque, podendo contribuir para o desenvolvimento de novas terapêuticas e antever o que o futuro pode reservar de acordo com a fase reprodutiva da vida feminina.

2. Objetivos

O objetivo da presente monografia baseia-se na análise e compreensão dos mecanismos pelos quais as hormonas sexuais femininas influenciam o início e o curso da EM.

Além disso, pretende-se abordar os perfis clínicos resultantes dessa mesma influência nas várias alterações fisiológicas femininas.

3. Metodologia

A informação utilizada para a realização desta dissertação foi recolhida de livros de texto e de artigos obtidos a partir da base de dados científica de biomedicina PubMed®.

Efetou-se uma ampla pesquisa utilizando as palavras-chave “multiple sclerosis”, “female sex hormones”, “puberty”, “menarche”, “pregnancy”, “puerperium”, “breastfeeding” e “menopause”, entre outras, em diversas combinações. Esta mesma pesquisa realizou-se entre outubro de 2022 e janeiro de 2023.

Como critérios de inclusão e exclusão, foram considerados o tema em estudo, o fator de impacto, o número de citações e a data de publicação, tendo sido apenas utilizados artigos publicados entre outubro de 2012 e outubro de 2022. Não foram colocadas limitações relativas à acessibilidade dos mesmos e ao idioma utilizado.

Deste modo, tal como mostrado na Figura 1, através das palavras-chave referidas e tendo em conta a data de publicação e o título, realizou-se uma pesquisa e foram selecionados 492 artigos, inicialmente. De seguida, analisou-se de forma pormenorizada e completa cada um dos estudos, o que levou à exclusão de 299 artigos, por serem trabalhos sem relação com o tema da presente monografia, dado destacarem o tratamento adequado nas diferentes fases reprodutivas da vida da mulher ao invés da influência das hormonas sexuais femininas. Além disso, alguns dos estudos encontravam-se duplicados. Dos 193 artigos restantes, foram ainda excluídos 144, por serem trabalhos inconclusivos ou muito discrepantes, pela falta de pertinência/relevância para os objetivos estabelecidos ou por terem conclusões semelhantes a outros artigos com maior fator de impacto e maior número de citações. Posteriormente, foram também adicionados 3 artigos, inquestionavelmente relevantes, presentes nas listas de referências dos estudos analisados. Assim, foram integrados 52 artigos nesta dissertação. Estes incluem ensaios clínicos, meta-análises e estudos de revisão sistemática.

Com o objetivo de se organizar adequadamente a informação, dividiu-se a presente monografia em capítulos e estes, por sua vez, em secções e subsecções. Os primeiros três capítulos baseiam-se na introdução, nos objetivos e nos métodos utilizados no presente trabalho. O quarto capítulo encontra-se dividido em três secções: primeiramente, aborda-se a doença em questão; de seguida, explana-se os efeitos das diversas hormonas sexuais femininas e, posteriormente, na terceira secção, apresentam-se os diferentes perfis clínicos ao longo da vida da mulher, ressaltando as alterações nas taxas de recaída e progressão da doença, de acordo com a influência das hormonas sexuais femininas. Por fim, conclui-se com a análise das evidências e destaca-se a importância destas pesquisas para se atingir melhores resultados e tratamentos mais dirigidos.

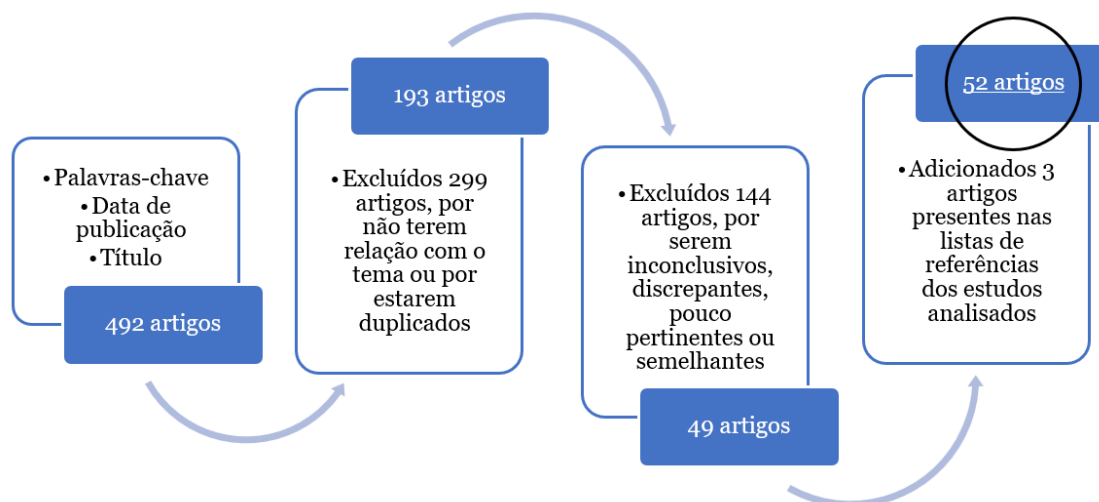


Figura 1: Processo de seleção dos artigos considerados na presente monografia.

4. Desenvolvimento

4.1. Esclerose Múltipla

Antes de se analisar as disparidades de género e a influência das hormonas sexuais femininas, é importante revisar primeiro o que se sabe atualmente sobre a doença.

As doenças desmielinizantes são distúrbios mediados imunologicamente que se definem pela destruição da mielina do SNC. A EM é a doença mais comum desta categoria, ocupando o segundo lugar como causa de incapacidade neurológica dos jovens adultos. A EM é uma doença autoimune caracterizada por inflamação, desmielinização e perda neuronal. Em geral, as lesões desenvolvem-se em diferentes momentos e em localizações distintas do SNC.(1-3)

4.1.1. Patofisiologia e autoimunidade

As novas lesões da EM, também chamadas de placas, começam por células mononucleares inflamatórias, principalmente, células T e macrófagos, que também infiltram a substância branca envolvente. Nos locais de inflamação, a barreira hematoencefálica é afetada, mas a parede vascular é preservada. O envolvimento do sistema imune humoral é também evidente. Linfócitos B, em pequeno número, infiltram o sistema nervoso, há autoanticorpos específicos contra a mielina presentes nas bainhas de mielina em degeneração e o sistema complemento é ativado. A desmielinização é, assim, a marca patológica e vestígios de degeneração da mielina são encontrados primitivamente.(1-3)

Uma característica notável das placas de EM é a sobrevivência de células precursoras de oligodendrócitos. Contudo, estas não se diferenciam em células maduras produtoras de mielina. Em algumas lesões, os oligodendrócitos sobreviventes, ou aqueles que se diferenciam a partir de células precursoras, remielinizam parcialmente os axónios. Embora a preservação relativa dos axónios seja típica da EM, pode ocorrer também destruição axónica parcial ou total, sobretudo nas lesões altamente inflamatórias. Por conseguinte, a EM não é apenas uma doença da mielina. Há também patologia neuronal e esta está cada vez mais considerada um fator contribuinte da incapacidade neurológica.(1-3)

Uma comparação das propriedades fisiológicas dos axónios mielinizados e dos axónios desmielinizados fornece informações sobre a base dos sintomas e sinais característicos da EM.(3)

A bainha de mielina é uma estrutura formada por uma membrana rica em lipídios que fornece isolamento para os impulsos elétricos que viajam ao longo dos axónios. Axónios mielinizados propagam impulsos nervosos rapidamente, de forma saltatória. A corrente é induzida pela abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem encontrados nos nodos de Ranvier. O influxo de sódio resultante cria, então, uma corrente que se move em direção ao próximo nodo. Longos segmentos de desmielinização podem resultar na interrupção do fluxo da corrente. A baixa densidade de canais de sódio internodais, pelo menos nas fases iniciais da desmielinização, inibe a propagação do impulso e, se a condução ocorrer, é numa velocidade muito reduzida. Contudo, após a desmielinização, canais de sódio adicionais podem-se redistribuir ao longo do axónio, permitindo, assim, a propagação contínua do potencial de ação apesar da ausência de mielina, como se pode verificar na Figura 2.(3)

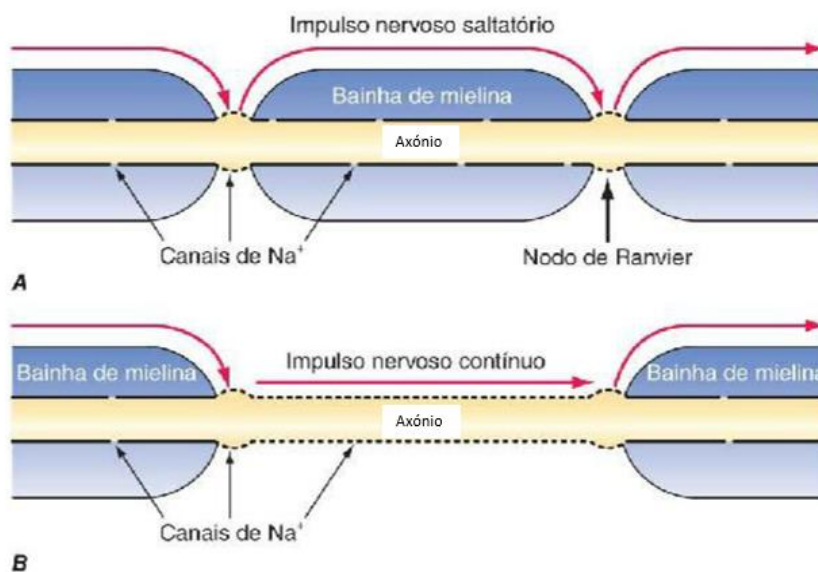


Figura 2: Condução nervosa nos axónios mielinizados (A) e desmielinizados (B). Adaptado de (3).

Défices neurológicos persistentes da EM são causados por regiões nas quais o bloqueio de condução perdura, como em regiões de grandes placas.(1–3)

Potenciais de ação espontâneos foram registados em axónios desmielinizados e, se presentes no SNC, poderiam explicar os sintomas paroxísticos positivos na EM.(1–3)

Além de tudo isto, a autoimunidade desenvolve-se quando células T e células B perdem a tolerância e um processo de reatividade nos tecidos-alvo se inicia. A proteína básica da mielina, que representa 30% da proteína da mielina, é considerada uma das principais candidatas ao ataque autoimune. As células T que respondem à MBP são encontradas no sangue periférico tanto em pessoas saudáveis, como naquelas com EM, mas possivelmente em níveis mais elevados em pacientes com EM e doença ativa.(1–3)

4.1.2. Epidemiologia

A maioria dos estudos concorda que a idade média de início da EM Recidivante Remitente é de 29 a 32 anos. O pico de idade de início é aproximadamente 5 anos antes para as mulheres do que para os homens. A EM Progressiva Primária tem uma idade média de início de 35 a 39 anos. Contudo, estima-se que até 5% dos casos de EM tenham início antes dos 18 anos. Os pacientes podem também apresentar os primeiros sintomas após os 50 anos, mas apenas em 3 a 12% dos casos.(1)

Semelhante à maioria de outras doenças autoimunes, a EM afeta mais mulheres do que homens. O rácio mulher:homem na EMRR é de 2–3:1, embora tenha permanecido estável em 1:1 na EMPP.(1)

A prevalência de indivíduos com EM tem vindo a aumentar, o que se deve ao atual diagnóstico precoce e a uma maior expectativa média de vida dos pacientes. A EM tem ainda um padrão geográfico, relacionado à localização com um gradiente de latitude, sendo mais prevalente na Europa e na América do Norte e, pelo contrário, menos prevalente nos trópicos, ou seja, em países da África Subsariana e do este asiático.(1–3)

Alguns dos fatores de risco da EM são a exposição a VEB, tabagismo e défice de vitamina D.(1–3)

Após vários estudos relativos ao papel das infeções virais na EM, o VEB assumiu um maior enfoque, embora seja extremamente comum na população. História de mononucleose infecciosa, em oposição à infeção assintomática mais comum por VEB, parece predispor a um maior risco de EM. Os mecanismos implícitos incluem uma resposta imune reativa inadequada como resultado do mimetismo molecular ou um papel mais direto do VEB promovendo inflamação persistente no SNC.(1–3)

A associação entre fumar e um risco aumentado de EM foi estabelecida em múltiplos estudos. Há também evidências, embora mais fracas, de que os fumadores tem um curso mais grave do que os não fumadores.(1–3)

O défice de vitamina D foi também associado a um aumento do risco de EM, embora não haja fundamentos comprovados. Os efeitos imunorreguladores da vitamina D explicam por si esta possível relação.(1–3)

4.1.3. Genética

A EM é uma doença geneticamente complexa. Muitos fatores, incluindo genéticos, interagem entre si influenciando o seu desenvolvimento.

Confirma-se uma maior taxa de concordância de doença entre gémeos monozigóticos do que entre gémeos dizigóticos, além dos familiares de pacientes com EM terem um maior risco de desenvolver a doença, especialmente familiares de primeiro grau.(3)

O sinal mais forte de suscetibilidade foi identificado no gene HLA-DRB1 na região classe II do complexo de histocompatibilidade principal e tal associação representa cerca de 10% de risco.(3)

As variantes identificadas até agora carecem de especificidade e de sensibilidade para a EM. Deste modo, ainda não são úteis para serem utilizadas no diagnóstico, nem para preverem a evolução da doença.(3)

4.1.4. Clínica

O curso desta doença é bastante heterogéneo. Na verdade, os primeiros sintomas podem ser banais ao ponto de o paciente não recorrer ao médico durante meses. Além disso, pode haver um longo período de latência (1 a 10 anos ou mais) entre um sintoma inicial *minor* e o desenvolvimento de sintomas mais característicos.(1-3)

A maioria dos pacientes com EM apresenta inicialmente surtos clínicos. Estes são ocorrências inflamatórias focais, agudas e limitadas, que ocorrem no SNC e que resolvem, normalmente, sem deixar qualquer sequela. Contudo, alguns deles evoluem para uma fase progressiva, independente de inflamação, com afeção neurológica contínua.(1-3)

Apesar de a esclerose múltipla ser bastante imprevisível, como se pode visualizar na Figura 3, há quatro tipos clínicos de EM:

- EM Recidivante Remitente: Corresponde a 85% dos casos de EM no início e caracteriza-se por surtos bem definidos, nos quais há recuperação substancial ou total. À medida que as crises se sucedem, a recuperação passa a ser menos completa. Entre os surtos, os pacientes estão estáveis, sem evidência de progressão da doença.(1-3)
- EM Progressiva Primária: Corresponde aproximadamente a 15% dos casos. Tais pacientes não apresentam crises, mas sim um declínio constante desde o início da doença. Pode, ainda assim, haver estabilização, mas apenas temporária. Nestes casos, a incapacidade surge mais rapidamente.(1-3)
- EM Progressiva Secundária: Inicia como EMRR mas, posteriormente, o paciente passa a apresentar deterioração constante da função, sem episódios agudos. A EMPS produz maior grau de patologia neurológica fixa do que a EMRR.(1-3)
- EM Progressiva Remitente: Reúne EMPP e EMPS. Assim, estes pacientes apresentam deterioração constante do seu estado desde o início da doença e surtos agudos sobrepostos.(1-3)

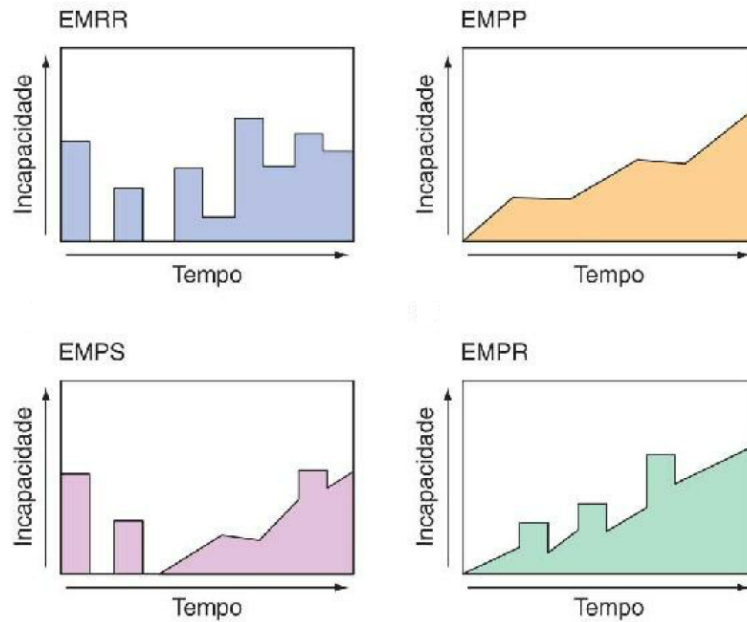


Figura 3: Classificação da evolução clínica da Esclerose Múltipla. Adaptado de (3).

4.1.5. Sinais e sintomas

Os sintomas da EM são extremamente variáveis, pois podem provir do envolvimento de diversas vias neuronais. Assim, dependem da localização e da gravidade das lesões no SNC.(1-3)

A fraqueza pode-se manifestar como perda de força, velocidade ou destreza. Muitas vezes é acompanhada por outros sinais piramidais, como espasticidade. Esta, por sua vez, está comumente associada a espasmos musculares, sobretudo nos membros inferiores, e são, eventualmente, dolorosos.(3)

A neurite ótica é comum no curso de pacientes com EMRR e, geralmente, pode ser o sintoma inicial. O nervo ótico é o local mais frequentemente afetado da via visual. Manifesta-se como uma síndrome unilateral aguda caracterizada por dor no olho, seguida por um grau variável de perda visual, afetando principalmente a visão central. Por vezes, há também diminuição da percepção das cores.(1)

O nistagmo e a diplopia são também comuns na EM.(1-3)

Os sintomas sensitivos são variáveis, consistindo em parestesias e hipoestésias. Uma hemiparesia poupando a face também é usual.(1-3)

A dor é um sintoma frequente na EM, sentida por mais de 50% dos pacientes. Pode ocorrer em qualquer área do corpo e mudar de localização recorrentemente.(1-3)

Outros sintomas comuns são vertigem, desequilíbrio da marcha, dificuldade em realizar ações coordenadas com os braços e fala arrastada.(1-3)

Disfunção vesical e constipação são também encontrados numa grande parte de pacientes com EM. Já urgência ou incontinência fecal não são tão usuais.(1-3)

A disfunção sexual pode manifestar-se como redução da libido, menor sensibilidade, impotência nos homens e menor lubrificação vaginal nas mulheres. Pode ser o resultado de múltiplos problemas, incluindo os efeitos diretos das lesões nas vias motora, sensorial e autonómica, bem como fatores psicológicos: autoimagem, autoestima e medo de rejeição pelo parceiro sexual.(1-3)

A fadiga é muito comum e geralmente é descrita como exaustão física, sem relação com as atividades realizadas. Pode ser agravada por temperaturas elevadas, depressão, esforços excepcionais ou distúrbios do sono.(1-3)

Em geral, a nível da disfunção cognitiva, as anormalidades relatadas com mais frequência são a memória de trabalho, a atenção e a velocidade de processamento. Os pacientes queixam-se de perda de memória, dificuldades no trabalho ou nas relações interpessoais e incapacidade de realizar várias tarefas ao mesmo tempo.(1-3)

A depressão é uma manifestação muito comum. Alguns dados indicam também uma associação, presumivelmente genética, entre a doença bipolar e a EM. As taxas de suicídio são também maiores em pacientes com EM do que na população em geral ou quando comparadas a pacientes com outras doenças crónicas.(1-3)

As manifestações clínicas que são características, embora não patognomónicas, da EM incluem sinal de Lhermitte, episódios paroxísticos e fenómeno de Uhthoff. O sinal de Lhermitte é a ocorrência de uma sensação elétrica na coluna e nos membros, geralmente provocada pela flexão do pescoço. Os episódios paroxísticos referem-se a ataques breves motores ou sensoriais, como diplopia, parestesia focal, ataxia, disartria e espasmos tónicos. O fenómeno de Uhthoff descreve a recorrência ou piora de um défice focal devido à diminuição da condução nas fibras desmielinizadas em temperaturas corporais mais altas, por exemplo, em banhos quentes ou na realização de exercício físico.(1-3)

4.1.6. Diagnóstico e abordagem

O diagnóstico de EM baseia-se, principalmente, na clínica, tendo a história clínica e o exame neurológico uma grande importância. Assim, foram criados os Critérios de McDonald (Tabela 1) com o objetivo de tornar este diagnóstico mais acessível na prática.(5)

Dependendo dos sintomas apresentados pelos pacientes e de acordo com os critérios, podem ser ainda necessárias informações adicionais, obtidas a partir de meios complementares de diagnóstico.(5)

A RM crânio-encefálica é sensível, mas não específica, na deteção de placas. No entanto, a menos que não seja possível a sua realização, deve ser obtida em todos os pacientes. A utilização do contraste gadolínio pode diferenciar as placas ativamente inflamadas das placas antigas. No LCR, as bandas oligoclonais de IgG, presentes na eletroforese e ausentes no soro, são sugestivas de inflamação do SNC. Os potenciais evocados, que permitem identificar lesões clinicamente silenciosas, confirmam o efeito da desmielinização, havendo um atraso visual, auditivo e somatossensorial.(5)

Como em todas as doenças neurológicas, a EM requer o cuidado coordenado multidisciplinar, envolvendo o paciente em todas as decisões. É necessário que sejam facultados conselhos relativos ao estilo de vida, por exemplo, sobre cessação tabágica e exercício físico. Além disso, existem fármacos modificadores de doença e fármacos para o tratamento de recaídas e controlo dos sintomas.(5)

Tabela 1: Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. Adaptado de (6).

	Nº de lesões com evidência clínica objetiva	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
≥2 surtos clínicos	≥2	Nenhum*
≥2 surtos clínicos	1 (assim como evidência histórica clara de um surto anterior, envolvendo uma lesão numa localização anatómica distinta†)	Nenhum *
≥2 surtos clínicos	1	Disseminação no espaço demonstrada por um surto clínico adicional envolvendo um local diferente do SNC ou por RM
1 surto clínico	≥2	Disseminação no tempo demonstrada por um surto clínico adicional ou por RM OU demonstração de bandas oligoclonais específicas do LCR¶
1 surto clínico	1	Disseminação no espaço demonstrada por surto clínico adicional envolvendo um local diferente do SNC ou por RM E Disseminação no tempo demonstrada por um surto clínico adicional ou por RM OU demonstração de bandas oligoclonais específicas do LCR¶

Se os Critérios de McDonald de 2017 forem cumpridos e não houver melhor explicação para o quadro clínico, o diagnóstico é EM. Se houver suspeita de EM, em virtude de uma síndrome clinicamente isolada, mas os Critérios de McDonald de 2017 não forem completamente cumpridos, o diagnóstico é EM possível. Se durante a avaliação surgir outro diagnóstico que explique melhor o quadro clínico, o diagnóstico não é de EM.

*Não são necessários testes adicionais para demonstrar a disseminação no espaço e no tempo. No entanto, a menos que a RM não seja possível, a RM cerebral deve ser obtida em todos os pacientes nos quais o diagnóstico de EM é considerado. Além disso, a RM da medula espinal ou a análise do LCR devem ser considerados em pacientes com evidências clínicas e de RM insuficientes que apoiem a EM, com uma apresentação diferente de uma síndrome clinicamente isolada típica ou com características atípicas. Se os exames de imagem ou outros exames forem realizados e forem negativos, é necessário ter cuidado antes de fazer um diagnóstico de EM, e diagnósticos alternativos devem ser considerados.

†O diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objetivos de dois surtos é mais seguro. Evidências históricas razoáveis de um surto anterior, na ausência de achados neurológicos objetivos documentados, podem incluir eventos históricos com sintomas e evolução características de um surto inflamatório desmielinizante anterior; pelo menos um surto, no entanto, deve ser apoiado por achados objetivos. Na ausência de evidências objetivas residuais, é necessária cautela.

¶A presença de bandas oligoclonais específicas do LCR não demonstra disseminação no tempo per se, mas pode substituir o requisito de demonstração desta medida.

4.2. Hormonas sexuais femininas

As hormonas tem efeitos generalizados nas funções vitais das células, incluindo metabolismo, crescimento, diferenciação, sobrevivência e morte. Elas estabelecem comunicação entre diferentes órgãos e sistemas.

As hormonas sexuais femininas, apresentando recetores nas células imunes, parecem influenciar diferentes aspetos do sistema imunológico, afetando o início e o curso da EM. Assim, estas poderão também explicitar as disparidades supracitadas entre mulheres e homens.

Os efeitos das hormonas dependem não só da sua concentração, como também do tipo de células alvo, do recetor presente em cada célula e da fase reprodutiva em que se encontra a mulher. Compreender estes mecanismos pode até contribuir para o desenvolvimento de novas terapêuticas.

4.2.1. Estrogénios

Os estrogénios endógenos principais incluem estrona, estradiol e estriol. Este último assume particular importância na gravidez. O E2 é a forma predominante em mulheres na pré-menopausa, ou seja, é o principal estrogénio bioativo produzido pelos ovários. As ações dos estrogénios são mediadas por dois recetores: ER α e ER β .(7,8)

O efeito dos estrogénios no sistema imunológico é dependente da dose e bifásico. Isto é, os estrogénios são pró-inflamatórios e facilitam a imunidade mediada por células em concentrações femininas normais e são anti-inflamatórios em altas concentrações, como durante a gravidez.(9–12) Daí, as mulheres com EM apresentarem mais sintomas e exacerbações no período menstrual.(13) Através de mecanismos principalmente dependentes de ER α , os estrogénios em altas concentrações diminuem diversas biomoléculas pró-inflamatórias, como TNF- α , IFN- γ e IL-17, bastante ativas na menopausa, além de inibirem a ativação de células NK e induzirem a expressão de citocinas anti-inflamatórias, favorecendo o fenótipo Th2.(9–12) Na Figura 4, são sintetizados os efeitos dos estrogénios.

Adicionalmente, pacientes com estrogénio alto e progesterona alta tiveram menos atividade inflamatória do que aquelas com estrogénio alto e progesterona baixa, apoiando um efeito protetor para altos níveis combinados de progesterona e estrogénio.(9,14,15) O efeito combinado do estrogénio e da progesterona na EM baseia-se no facto do primeiro diminuir a capacidade de resposta do sistema imunitário, enquanto o segundo contribui para a capacidade de reparação do SNC.(16) Assim, já que inibem a inflamação e a

desmielinização, estas hormonas demonstraram ter efeito anti-inflamatório e neuroprotetor na EM.(7,11,12,15)

Um relatório recente também demonstrou que os estrogénios protegem da atrofia da substância cinzenta. Estes podem ainda ter efeitos profundos na diferenciação, atividade, função e sobrevivência das células B, induzindo alterações em certos fatores de transcrição, que aumentam a expressão de diferentes genes, como CD22, SHP-1, BCL-2 e VCAM-1, com vários objetivos, incluindo o de aumentar o número de células produtoras de plasmócitos.(12)

Existe atualmente uma enorme quantidade de literatura sobre os efeitos dos estrogénios nas células do sistema imune inato e do sistema imune adaptativo. Demonstrou-se que os estrogénios regulam o número de neutrófilos e funções que incluem quimiotaxia, infiltração e indução de quimiocinas e citocinas. Os estrogénios podem também alterar a função dos macrófagos, regulando a quimiotaxia e a atividade fagocítica.(12)

O ER β tem também sido extensivamente estudado pelo seu potencial papel direto no aumento da neuroproteção e possível promoção da reversão da doença. Especificamente, pesquisas recentes sugerem que o tratamento com ligantes de ER β podem promover a mielinização, mesmo na presença de inflamação.(17)

Além disso, as hormonas sexuais tem efeito direto na involução tímica, que se inicia na puberdade, havendo um evidente dimorfismo sexual. Isto é, o estrogénio favorece a sobrevivência das células T CD4+, enquanto a reposição androgénica aumenta as células T CD8+ em relação às células T CD4+. Posteriormente, foi demonstrado que as células T CD4+ tem um papel central na EM, portanto, esse fator poderá influenciar o dimorfismo sexual.(18) As células T CD4+ femininas, por sua vez, são também mais tendenciosas na produção de citocinas Th1, em comparação com as células T CD4+ masculinas.(19) Isto é, os estrogénios modulam todos os conjuntos de células T, que incluem células CD4+ e células CD8+.(12) As células T CD4+ diferenciam-se em vários subconjuntos, como células Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras, caracterizadas por perfis distintos de citocinas. As citocinas relacionadas a Th1 (como IFN- γ e TNF- α) e as citocinas relacionadas a Th17 (IL-17 e IL-22) levam à progressão da doença e à piora dos sintomas, enquanto as citocinas relacionadas a Th2 (como IL-4, IL-10 e IL-5) e as citocinas relacionadas a células T reguladoras (TGF- β e IL-10) estão associadas à redução e melhora dos sintomas em pacientes com EM. Assim, foi comprovado que a EM é uma doença autoimune mediada por Th1 e Th17.(20)

Como já exposto, a vitamina D é um fator ambiental que pode estar envolvido no desenvolvimento de autoimunidade. Esta apresenta uma sinergia forte com o E2 e mostrou ter mais efeitos imunomoduladores em mulheres do que em homens com EM,

com uma correlação inversa entre a exposição aos raios ultravioleta e o risco de EM. Assim, a vitamina D estimula a síntese de E2 e o E2 inibe a quebra de vitamina D, melhorando a sua capacidade de resposta. Ambas as moléculas também diminuem sinergicamente as células Th1 e Th17 e aumentam as células T reguladoras.(21)

O estrogénio via pílulas anticoncepcionais orais foi estudado para avaliar possíveis efeitos protetores e terapêuticos na população com EM na pré-menopausa. Tais estudos obtiveram resultados conflitantes. Contudo, pelo menos um dos estudos revelou que a idade média de início dos sintomas de EM foi atrasada em usuárias de pílulas anticoncepcionais orais combinadas. Além disso, não foi encontrada nenhuma ligação entre o uso de pílulas anticoncepcionais orais e o risco de desenvolver EM.(17)

Expectavelmente, vários estudos foram realizados usando estriol como tratamento. O E3 é considerado o estrogénio mais seguro, com base em dados mundiais relativos ao seu uso na menopausa. A dose diária padrão para diminuir os sintomas da menopausa (2 mg) é menor do que a dose usada nestes estudos (8 mg). Como as concentrações de estriol aumentam progressivamente durante a gravidez, a concentração sanguínea induzida pelo tratamento com estriol foi menor do que aquela geralmente presente no terceiro trimestre, quando o efeito da gravidez na proteção contra a recidiva é maior. Contudo, a dose usada foi a considerada segura e foi bem tolerada, inclusive no útero e na mama, sendo equivalente à concentração de estriol no início do segundo trimestre de gestação. Além disso, foi administrada uma pequena dose diária de progesterona combinada com o estriol, para reduzir o risco de hiperplasia endometrial associada à administração isolada de estriol. Os estudos em questão explicitaram que o tratamento com estriol reduziu as taxas de recaída em comparação com o placebo em pacientes com EMRR. No entanto, como é o caso de todas as novas drogas, os efeitos a longo prazo são desconhecidos até que estudos maiores e mais longos sejam feitos. Após 12 meses, foi mostrado também menos atrofia da substância cinzenta cortical no grupo estriol em relação ao grupo placebo. Concentrações séricas mais altas de estriol podem ser necessárias para se obter efeitos benéficos na cognição. A preservação da substância cinzenta cortical no grupo estriol em comparação com o grupo placebo foi perdida aos 24 meses, quando as concentrações de estriol diminuíram. Não se sabe se a manutenção de concentrações mais altas de estriol aos 24 meses em todos os participantes do grupo estriol poderia ter resultado em efeitos mais robustos nas recaídas ou no aumento das lesões. Mais estudos são necessários para testar o efeito de concentrações sustentadas de estriol.(12,22,23)

4.2.2. Progesterona

A progesterona é uma hormona esteroide sintetizada pelos ovários, pela placenta e pelas glândulas adrenais. Os recetores de progesterona estão abundantemente presentes em células imunes, incluindo granulócitos, células NK, células dendríticas, células T e células B. Assim, vários tecidos são alvo da progesterona e o sistema nervoso é um dos principais. A progesterona é também sintetizada localmente pelo sistema nervoso sendo, portanto, um neuroesteroide. Além disso, o sistema nervoso tem a capacidade de converter a progesterona no metabolito ativo, a alopregnanolona. As concentrações de ambos variam de acordo com o estado fisiológico e patológico. Particularmente, as concentrações destes mudam durante o ciclo reprodutivo e a gestação.(24)

Como referido anteriormente, a progesterona contribui para a capacidade de reparação do SNC. Isto é, a progesterona promove o reparo da mielina e reduz a neuroinflamação. A alopregnanolona mostrou também ter efeito neuroprotetor com diminuição do dano axonal e restauro da expressão do gene da mielina por oligodendrócitos que protegem contra lesões.(25,26)

Além disso, a progesterona favorece uma resposta anti-inflamatória, estimulando a diferenciação das células T reguladoras e inibindo a produção de IFN- γ , além de promover a diferenciação de Th2.(24,27)

Tendo em conta que a progesterona é neuroprotetora, promielinizante e anti-inflamatória, pode representar um bom candidato para terapia. No trauma cerebral experimental, por exemplo, foi provado que a progesterona reduz o edema e as citocinas inflamatórias, previne a perda neuronal e a disfunção mitocondrial e melhora os resultados funcionais.(27)

Foi realizado um estudo, controlado por placebo, em 300 mulheres grávidas com EM. O principal objetivo deste estudo foi prevenir recidivas de EM pós-parto pela administração oral de um poderoso derivado da hormona progesterona (acetato de nomegestrol) um dia após o parto e um adesivo de estradiol 2 semanas depois. O tratamento com progesterona e estradiol ou placebo foi administrado por 3 meses, seguido de um período de observação de 3 meses. Infelizmente, nenhum efeito benéfico foi encontrado, nem nas taxas de recaída, nem nos dados de ressonância magnética às 12 ou às 24 semanas após o parto. Várias hipóteses foram sugeridas para explicar este resultado negativo, incluindo a dose ineficaz de progesterona ou a incapacidade da progesterona exercer efeitos protetores.(23)

4.2.3. Andrógenos

A testosterona é um andrógeno e é a principal hormona sexual masculina. Tem efeitos anabólicos, incluindo o crescimento da massa muscular e a maturação óssea, e efeitos androgénicos, que incluem a maturação dos órgãos sexuais e o desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas. A testosterona é maioritariamente convertida, de forma irreversível, no metabolito ativo 5 α -dihidrotestosterona. Este liga-se com maior afinidade do que a testosterona ao recetor de andrógeno, já que tem cinco vezes a potência androgénica da testosterona. A testosterona, contrariamente ao 5 α -dihidrotestosterona, pode ainda ser convertida em E1 ou E2 pela enzima aromatase.(28)

Os efeitos dos andrógenos na função imune incluem uma estimulação do fenótipo Th2, a partir do aumento da produção de IL-5 e IL-10 e da diminuição de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IFN- γ , TNF- α e IL-17. Assim, estes parecem ter um efeito anti-inflamatório.(28) É ainda reconhecido que os ligantes do recetor de andrógeno tem ações supressores no desenvolvimento da autoimunidade do SNC. Vários estudos descreveram um possível efeito neuroprotetor da testosterona, que pode atravessar a barreira hematoencefálica e influenciar diretamente as células neuronais.(19) Estas observações são corroboradas por estudos em que o tratamento com 5 α -dihidrotestosterona em animais castrados melhorou tanto os sintomas, quanto a inflamação.(10) Na Figura 4, são ilustrados os efeitos da testosterona, sumariamente.

Além disso, como referido, as hormonas sexuais tem efeito direto na involução tímica, sendo que a reposição androgénica aumenta as células T CD8+ em relação às células T CD4+. Tal poderá ter influência nas disparidades de género observadas na EM.(18)

Assim, baixos níveis de testosterona correlacionam-se com a gravidade da EM e são preditivos de diminuições na função cognitiva, sendo um fator de risco da doença.(29)

A verdade é que atualmente existem limitados estudos de andrógenos em mulheres, principalmente por causa da insensibilidade dos ensaios aos níveis reduzidos que normalmente são observados. Consequentemente, a reposição de testosterona como terapia tem sido mais estudada e usada em homens.(28)

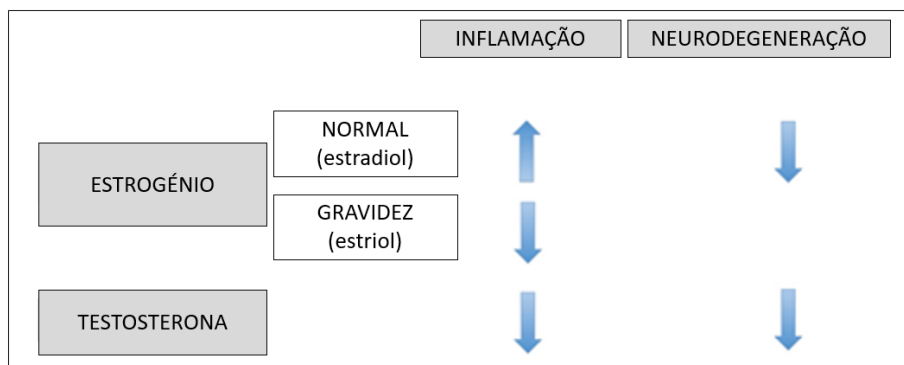


Figura 4: Efeitos das principais hormonas gonadais. Adaptado de (10).

4.2.4. Prolactina

A prolactina é uma hormona derivada da hipófise anterior, mas também de tecidos extra-hipofisários. É elevada na circulação durante a puberdade e está presente em níveis mais altos (duplos) em mulheres do que em homens. A produção de prolactina no estado estacionário é regulada negativamente pela dopamina a partir da via tuberoinfundibular, enquanto é aprimorada pela hormona estimuladora da tiroide, por certas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6 e leptina), pelo *stress* e pelo reflexo de sucção associado à amamentação.(19,30,31)

Em alguns estudos, constatou-se que a prolactina era mais elevada em pacientes com EM do que em indivíduos saudáveis.(30,31) Tal pode ser devido à desmielinização/neurodegeneração do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal, à maior prevalência de *stress* psicossocial ou à maior sensibilidade a *stressores* psicossociais.(32) Ademais, soros obtidos durante recidivas de pacientes com EM apresentaram também níveis de prolactina mais elevados do que aqueles coletados durante a remissão, verificando-se que as elevações do nível de prolactina são mais proeminentes nos surtos de EM. Mas nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os níveis de prolactina e idade, duração da doença, estado de incapacidade, número de crises e positividade da banda oligoclonal.(33)

Sinteticamente, o papel da prolactina na patogénese da EM permanece ainda pouco esclarecido. Além do seu papel primário no desenvolvimento da glândula mamária e na iniciação e manutenção da lactação, a prolactina tem várias funções fisiológicas.(19,30,31) Vários estudos demonstraram que esta tem efeitos benéficos, por proteger contra a excitotoxicidade e reforçar a remielinização.(34) Mas, por outro lado, outros estudos explicitaram que a prolactina promove a reatividade das células B através de vários mecanismos.(34,35) Isto é, foi clarificado que a prolactina neutraliza a morte celular induzida pelo glutamato, promove o aumento de células precursoras de oligodendrócitos e axónios mielinizados no cérebro feminino adulto. Contudo, a

prolactina também aumenta significativamente o número de células secretoras de anticorpos direcionados contra a glicoproteína dos oligodendrócitos da mielina em pessoas com EM (34) e pode ainda acentuar a quebra da tolerância imunológica ao promover a sobrevivência, maturação e ativação de células B e T autorreativas, células dendríticas e macrófagos.(19,30,31) Além disso, em doentes com lesões hipotalâmicas ou neurite ótica, há uma possível associação da hiperprolactinemia a recaídas.(32) Na Figura 5, estão resumidos os efeitos da prolactina no SNC.

Embora vários estudos tenham investigado a associação entre a prolactina e a EM em humanos, as limitações impedem o estabelecimento de uma relação causal clara. Deste modo, do ponto de vista terapêutico, deve-se ter muito cuidado ao tentar manipular os níveis de prolactina na EM.(32)

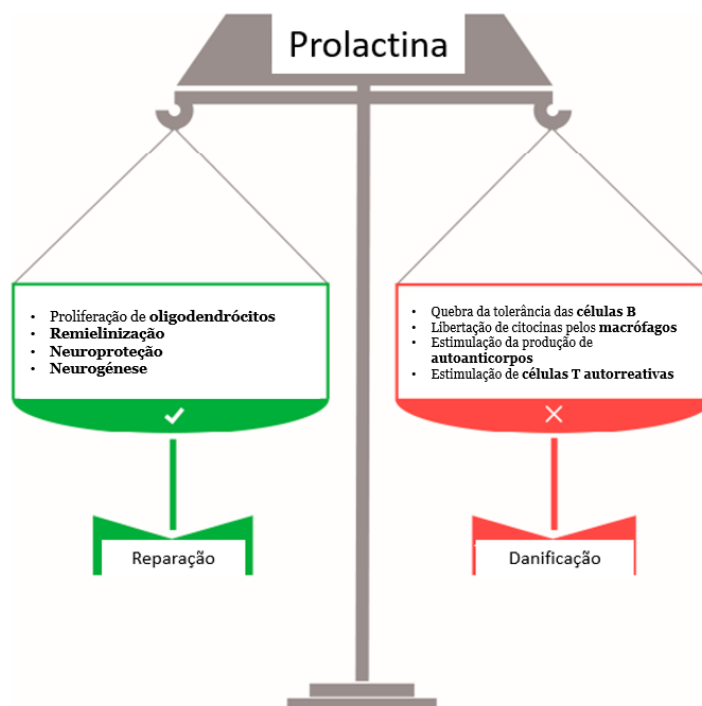


Figura 5: Potencial dualidade da prolactina no SNC. Adaptado de (34).

4.3. Perfil clínico da Esclerose Múltipla em relação às hormonas sexuais femininas

Como referido, verificam-se alterações significativas ao longo das diferentes condições fisiológicas da vida da mulher, inclusive nas taxas de recaída e progressão. Estas mudanças parecem ser influenciadas não só por fatores genéticos e ambientais, como também pelas hormonas sexuais femininas apresentadas anteriormente.

4.3.1. Puberdade e Menarca

Antes da puberdade, não são observadas diferenças de género, além de serem extremamente raros os casos de EM.(18,36)

O efeito da puberdade na EM, em geral, foi pouco estudado, devido às limitações inerentes. Todavia, a puberdade parece realmente afetar o curso da doença, uma vez que as taxas de surtos aumentam nas raparigas jovens durante o período perimenarca, havendo uma clara predominância feminina.(36–38) Com o início da puberdade, ou seja, com a exposição a hormonas sexuais, as taxas de incidência de mulher:homem aumentam de 1:1 para 3:1, sugerindo um forte efeito das hormonas no risco de desenvolver a doença na infância e adolescência.(9,10,36)

Vários estudos também provaram que uma menarca precoce está associada a um aumento do risco de EM e ao início precoce da doença.(9,10,18,36,39) A idade da menarca entre mulheres com EM é geralmente inferior à das mulheres que não desenvolvem a doença, sugerindo, assim, uma associação inversa entre a idade da menarca e o risco de EM.(18,38,39) Especificamente, para cada aumento de 1 ano na idade da menarca, o risco de EM é reduzido em 13%.(40)

É também importante notar que um IMC elevado está relacionado com um início mais precoce da puberdade nas raparigas. Muitos genes envolvidos na adiposidade estão associados à menarca. As vias hormonais ativadas durante a puberdade e em jovens obesas tem impacto no sistema imunitário, com efeitos potencialmente desencadeadores de EM. Daí, recentemente, um IMC adolescente mais alto ter sido associado a uma idade mais precoce de início da EM.(10,38,39)

Além disso, vários estudos demonstraram que a migração de uma área geográfica de baixo risco para uma área geográfica de alto risco antes dos 15 anos aumenta o risco de EM, assim como a falta de exposição solar durante a infância/adolescência.(18)

Ademais, a involução tímica, afetada diretamente pelas hormonas sexuais, é uma alteração imunológica chave que começa na puberdade e resulta numa diminuição das

células T circulantes em adultos. Particularmente, como referido, o estrogénio favorece a sobrevivência das células T CD4+, que tem um papel central na EM.(18)

4.3.2. Gravidez

Até ao final da década de 1990, as mulheres com EM eram desencorajadas a ter filhos devido a uma crença tendenciosa de que a gravidez pioraria o curso da doença. A partir do primeiro grande estudo prospetivo realizado em 1998, o aconselhamento das mulheres com EM mudou radicalmente e muitas pacientes tem alcançado o sonho de se tornarem mães biológicas.(41-43)

Nesse estudo prospetivo, foi examinada a influência a curto prazo da gravidez na EM. Verificou-se que a taxa de recaída anual diminui de uma média de 0,7 pré-gravidez para uma média de 0,2 no terceiro trimestre. Estes resultados tem-se mantido consistentes em estudos subsequentes.(7,43)

A longo prazo, contudo, os dados atualmente disponíveis não fornecem provas convincentes de que existe um efeito benéfico significativo da gravidez. Por outro lado, é, sim, claro que a gravidez não aumenta o risco de progressão secundária. O número de gravidezes e o tipo de parto parece também não ter influência no prognóstico de EM a longo prazo.(14,41,43,44)

Sistemicamente, a gravidez induz alterações fisiológicas, como alterações dos níveis de estrogénio, progesterona, prolactina, α -fetoproteína, leptina e IGF, aumento de IL-10 e IL-12 e redução dos níveis de TNF- α . Existem também derivados fatores imunorreguladores ativos durante a gravidez. Estes incluem proteínas séricas específicas da gravidez, como o HLA-G, que demonstrou ser um regulador da atividade da EM, pois um nível reduzido de HLA-G solúvel foi associado a uma taxa de recaída maior, já que apresenta propriedades supressivas.(14)

Além disso, no início da gravidez, o sistema imunológico materno torna-se capaz de tolerar uma unidade geneticamente incompatível, protegendo o feto contra uma possível rejeição. Tal ocorre a partir da elevação de linfócitos T reguladores, redução da atividade das células Th1 e aumento da atividade de Th2, passando a haver a dominância deste. O número total de células NK também diminui. Todos estes fenómenos são revertidos no pós-parto.(11,14)

Hormonas derivadas da placenta, como estrogénios e progesterona, podem afetar diretamente a função das células imunológicas, sinalizando através de recetores de estrogénio e progesterona.(7) Na verdade, durante a gravidez, os níveis de estriol derivado da placenta aumentam bastante (de 0,2 ng/ml antes da gravidez até 10 ng/ml durante a gestação). Tal leva a alterações na função do sistema imunológico da mãe.(14) Os

estrogénios em altas concentrações, como durante a gravidez, tem efeitos anti-inflamatórios, tendo uma atividade protetora na EM.(9,14,15)

Logicamente, não pode ser ignorada a gonadotropina coriónica humana. Esta é uma glicoproteína hormonal sintetizada imediatamente após a implantação embrionária. A hCG evita a involução do corpo lúteo que, por sua vez, é responsável por produzir estrogénio e progesterona. Há provas crescentes que, após a amplificação dos níveis de hCG e a impossibilidade de queda das hormonas reprodutivas, há um aumento das células B, principalmente, células B reguladoras. Estas produzem IL-10, citocina anti-inflamatória, durante a gravidez. Além disso, vários estudos indicam que o hCG reduz a ativação das células T e estimula o recrutamento de células T reguladoras para a interface fetal-materna. Todas estas alterações controlam a ativação imunitária indesejada, sendo críticas na promoção da tolerância materna já explicitada. Ademais, tem o efeito adicional de contribuir para o controlo da EM.(8,45,46)

Assim, de forma elementar, pode-se então considerar que há melhoria da EM durante a gravidez devido à predominância de Th2 e ao aumento do nível de hormonas sexuais. Essas melhorias baseiam-se numa redução das taxas de recidiva durante o período gestacional. Além disso, de acordo com as observações, a EM raramente é diagnosticada durante a gravidez.(14)

4.3.3. Puerpério

No período pós-parto, fadiga extrema, pirexia e/ou infeção podem exacerbar os sintomas de EM. Em mulheres que foram previamente diagnosticadas, foi relatado que a exacerbação dos sintomas aumenta de 20 a 40% durante os primeiros 6 meses após o nascimento. Assim, um aumento das taxas de recidiva nos primeiros 3 a 6 meses após o parto foi certificado em diversos estudos, sendo reiterada por uma estabilização com uma taxa de surtos semelhante à do ano anterior à gravidez.(43,47) Uma taxa de surtos aumentada no ano anterior à gravidez e durante esta correlaciona-se significativamente com a ocorrência de uma recaída pós-parto.(43)

As razões para o aumento da atividade da doença no pós-parto incluem queda dos níveis de estrogénio e progesterona e normalização rápida da função imunológica para as condições pré-gestacionais.(14)

Há um fenómeno de reconstituição imunitária e, simultaneamente, ocorre o aumento das hormonas envolvidas nos mecanismos de amamentação. Tal pode também desempenhar um papel importante no aumento da atividade da doença.(48)

Pacientes com EM devem, portanto, planear cuidadosamente a gravidez, mantendo um equilíbrio entre os seus desejos maternos e os cuidados adequados da EM.(47,48)

4.3.4. Amamentação

Durante a lactação, ocorrem várias alterações hormonais. Entre estas, destaca-se o aumento de prolactina, oxitocina e progesterona.(34)

O papel da prolactina na patogénese da EM permanece ainda pouco esclarecido.(34)

Relativamente à amamentação, há estudos a defender que a amamentação exclusiva reduz o risco de recaídas pós-parto (49,50), enquanto outros salientam que não tem qualquer efeito. Contudo, muitos dos estudos não fizeram distinção entre aleitamento materno exclusivo e misto. Assim, na prática, considera-se, que não existem evidências suficientes que a amamentação promove recaídas, mas sim que pode até ser protetora. Os médicos devem, portanto, discutir com as mães a questão do aleitamento.(42,43)

Nos últimos anos, foram registados avanços notáveis no tratamento da EM. Estes mudaram favoravelmente as perspetivas a longo prazo de muitas pacientes. Contudo, vários tratamentos, como o Natalizumab, relevaram apresentar toxicidade reprodutiva, além de serem excretados no leite humano. Desse modo, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento ou este deve ser atrasado. Assim, são também imprescindíveis mais investigações, de modo a não se atrasar desnecessariamente a reiniciação das terapêuticas após o parto.(51)

4.3.5. Menopausa

Quaisquer efeitos das alterações hormonais ocorridas na menopausa podem ser confundidos com alterações relacionadas à idade e às comorbilidades.

Em mulheres com EM, *hot flashes*, um sintoma comum da menopausa, podem causar o reaparecimento de sintomas neurológicos, anteriormente experimentados por um mecanismo semelhante ao fenómeno de Uhthoff. As perturbações afetivas podem também ocorrer durante a menopausa. Por conseguinte, os sintomas de depressão e ansiedade relacionados com a EM podem ser agravados.(52)

Esta pioria da EM após a menopausa sugere que a privação de esteroides gonadais, que ocorre nesta fase, pode estar casualmente associada à neurodegeneração e neuroinflamação.(53) Tal foi observado num estudo em que o envelhecimento ovariano, medido de acordo com os níveis da hormona anti-Mülleriana, foi associado à perda de volume de matéria cinzenta, bem como a um maior grau de incapacidade nas mulheres com EM, independentemente da idade cronológica e da duração da doença.(54)

Resumidamente, a menopausa pode causar um espectro variável de manifestações clínicas em diferentes órgãos secundariamente à diminuição dos níveis de estrogénio.

Muitas destas manifestações sobrepõem-se aos sintomas da EM e podem causar um agravamento clínico transitório nestas pacientes.(52,53,55) Vários estudos ainda sugerem que, na menopausa, a progressão da incapacidade persiste (53,56) e o envelhecimento acelerado dos ovários pode representar um dos vários fatores que influenciam a EM.(54) Estudos objetivos longitudinais são, então, necessários para entender o papel que a transição para a menopausa apresenta no curso da doença. Particularmente importante, é ainda conhecer a relação risco:benefício do uso da terapia de reposição hormonal em mulheres com EM.(55)

5. Conclusões

As observações atuais refletem a complexa interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais na Esclerose Múltipla. Há evidências crescentes de que várias hormonas, incluindo as hormonas sexuais, influenciam o início e o curso da doença.

Assim, sinteticamente, os estrogénios são pró-inflamatórios e facilitam a imunidade em concentrações femininas normais e são anti-inflamatórios em altas concentrações. A progesterona, por sua vez, mostrou ser neuroprotetora, promielinizante e anti-inflamatória. Os andrógenos estimulam o fenótipo Th2, exercendo um efeito anti-inflamatório. Ademais, o papel da prolactina permanece ainda pouco esclarecido, pois protege contra a excitotoxicidade e reforça a remielinização, mas também promove a reatividade das células B.

Relativamente aos perfis clínicos resultantes da influência destas mesmas hormonas, na puberdade, as recidivas aumentam nas raparigas durante a perimenarca; na gravidez, há uma redução das taxas de recaída; no puerpério, verifica-se um aumento da atividade da doença e, na menopausa, por sua vez, as manifestações exacerbam os sintomas da Esclerose Múltipla e a progressão da incapacidade persiste.

É, deste modo, necessário realizar mais estudos, pois existem claramente dificuldades em replicar os efeitos das hormonas, por exemplo, na amamentação e na menopausa em pessoas portadoras de Esclerose Múltipla. De facto, é cada vez mais indispensável melhorar a coordenação global das mulheres com EM, bem como das suas vidas, nestas alturas tão multifacetadas.

Por consequência, as hormonas sexuais podem até eventualmente trazer especificidade na prevenção e em novos tratamentos, tanto para homens como para mulheres, para precaver ataques autoimunes e promover a neuroprotecção e o reparo do SNC.

Além disso, o apoio psicológico destes pacientes e dos seus familiares é fundamental e não deve ser menosprezado.

6. Bibliografia

1. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's neurology in clinical practice. Seventh edition. Vol. 2. London: Elsevier; 2016. 1159–1186 p.
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Adams and Victor's principles of neurology. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014. 915–942 p.
3. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. Harrison's principles of internal medicine. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 3188–3202 p.
4. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *Aktas O*, editor. PLOS ONE. 5 de junho de 2015;10(6):e0122686.
5. Wilkinson I, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. Oxford Handbook of Clinical Medicine. Tenth edition. Oxford: Oxford University Press; 2017.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. fevereiro de 2018;17(2):162–73.
7. Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodriguez-Antigüedad A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. *Neurología*. maio de 2019;34(4):259–69.
8. Muzzio D, Zygmunt M, Jensen F. The Role of Pregnancy-Associated Hormones in the Development and Function of Regulatory B Cells. *Front Endocrinol [Internet]*. 1 de abril de 2014;5. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00039/abstract>
9. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol*. novembro de 2013;149(2):201–10.
10. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler J*. abril de 2014;20(5):520–6.
11. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Kostadinova II, Vasileva TV. Female sex hormones and cytokine secretion in women with multiple sclerosis. *Neurol Res*. janeiro de 2013;35(1):95–9.
12. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol [Internet]*. 6 de janeiro de 2016;6. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00635/abstract>
13. Orefice Ns, Carotenuto A, Mangone G, Bues B, Rehm R, Cerillo I, et al. Assessment of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid comparing acute relapse and

- stable disease in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* maio de 2016;159:1–7.
14. Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* julho de 2015;132:62–70.
 15. Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front Neuroendocrinol.* janeiro de 2021;60:100889.
 16. Khalid R. Contributing factors in multiple sclerosis and the female sex bias. *Immunol Lett.* novembro de 2014;162(1):223–32.
 17. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas.* fevereiro de 2015;80(2):133–9.
 18. Chitnis T. Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clin Immunol.* novembro de 2013;149(2):192–200.
 19. Dunn SE, Lee H, Pavri FR, Zhang MA. Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (Part I): Biology of Disease Incidence. Em: La Flamme AC, Orian JM, editores. *Emerging and Evolving Topics in Multiple Sclerosis Pathogenesis and Treatments* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 29–56. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 26). Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/7854_2015_371
 20. Jafarzadeh A, Jamali M, Mahdavi R, Ebrahimi HA, Hajghani H, Khosravimashizi A, et al. Circulating Levels of Interleukin-35 in Patients with Multiple Sclerosis: Evaluation of the Influences of FOXP3 Gene Polymorphism and Treatment Program. *J Mol Neurosci.* abril de 2015;55(4):891–7.
 21. Spanier JA, Nashold FE, Mayne CG, Nelson CD, Hayes CE. Vitamin D and estrogen synergy in Vdr-expressing CD4+ T cells is essential to induce Helios+FoxP3+ T cells and prevent autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol.* setembro de 2015;286:48–58.
 22. Voskuhl RR, Wang H, Wu TCJ, Sicotte NL, Nakamura K, Kurth F, et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* janeiro de 2016;15(1):35–46.
 23. Collongues N, Patte-Mensah C, De Seze J, Mensah-Nyagan AG, Derfuss T. Testosterone and estrogen in multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother.* 3 de junho de 2018;18(6):515–22.
 24. Guennoun R, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. *J Steroid Biochem Mol Biol.* fevereiro de 2015;146:48–61.

25. Ramien C, Taenzer A, Lupu A, Heckmann N, Engler JB, Patas K, et al. Sex effects on inflammatory and neurodegenerative processes in multiple sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev.* agosto de 2016;67:137–46.
26. Noorbakhsh F, Baker GB, Power C. Allopregnanolone and neuroinflammation: a focus on multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 3 de junho de 2014;8. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00134/abstract>
27. Garcia-Ovejero D, González S, Paniagua-Torija B, Lima A, Molina-Holgado E, De Nicola AF, et al. Progesterone Reduces Secondary Damage, Preserves White Matter, and Improves Locomotor Outcome after Spinal Cord Contusion. *J Neurotrauma.* maio de 2014;31(9):857–71.
28. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler J.* janeiro de 2018;24(1):36–41.
29. Bove R, Musallam A, Healy B, Raghavan K, Glanz B, Bakshi R, et al. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* outubro de 2014;20(12):1584–92.
30. Wei W, Liu L, Cheng ZL, Hu B. Increased plasma/serum levels of prolactin in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Postgrad Med.* 18 de agosto de 2017;129(6):605–10.
31. Duc Nguyen H, Hoang NMH, Ko M, Seo D, Kim S, Jo WH, et al. Association between Serum Prolactin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroimmunomodulation.* 2022;29(2):85–96.
32. Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S, Metz LM. Prolactin in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* janeiro de 2013;19(1):15–23.
33. Turkoglu R, Giris M, Gencer M, Akcan U, Orcen A. Serum Prolactin Levels in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Clinically Isolated Syndrome Patients. *Noro Psikiyatri Arsivi.* 15 de dezembro de 2016;53(4):353–6.
34. Costanza M, Pedotti R. Prolactin: Friend or Foe in Central Nervous System Autoimmune Inflammation? *Int J Mol Sci.* 2 de dezembro de 2016;17(12):2026.
35. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Role of prolactin in B cell regulation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* abril de 2014;269(1–2):76–86.
36. Waubant E. Effect of puberty on multiple sclerosis risk and course. *Mult Scler J.* janeiro de 2018;24(1):32–5.
37. Lulu S, Graves J, Waubant E. Menarche increases relapse risk in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler J.* fevereiro de 2016;22(2):193–200.
38. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* janeiro de 2019;156(1):9–22.
39. Bove R, Chua AS, Xia Z, Chibnik L, De Jager PL, Chitnis T. Complex relation of *HLA-DRB1*1501*, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurol Genet.* agosto de 2016;2(4):e88.

40. Nielsen NM, Harpsøe M, Simonsen J, Stenager E, Magyari M, Koch-Henriksen N, et al. Age at Menarche and Risk of Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study Based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 15 de abril de 2017;185(8):712–9.
41. D'Amico E, Leone C, Patti F. Offspring Number Does Not Influence Reaching the Disability's Milestones in Multiple Sclerosis: A Seven-Year Follow-Up Study. *Int J Mol Sci*. 12 de fevereiro de 2016;17(2):234.
42. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the «treatment era». *Nat Rev Neurol*. maio de 2015;11(5):280–9.
43. Houtchens M. Multiple Sclerosis and Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. junho de 2013;56(2):342–9.
44. Hanulíková P, Vlk R, Meluzínová E, Hynčicová E, Binder T, Chmel R, et al. [Pregnancy and multiple sclerosis -outcomes analysis 2003-2011]. *Ceska Gynekol*. abril de 2013;78(2):142–8.
45. Bansal AS, Bora SA, Saso S, Smith JR, Johnson MR, Thum MY. Mechanism of human chorionic gonadotrophin-mediated immunomodulation in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol*. novembro de 2012;8(8):747–53.
46. Rolle L, Memarzadeh Tehran M, Morell-García A, Raeva Y, Schumacher A, Hartig R, et al. Cutting Edge: IL-10-Producing Regulatory B Cells in Early Human Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. dezembro de 2013;70(6):448–53.
47. Baird SM, Dalton J. Multiple Sclerosis in Pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. julho de 2013;27(3):232–41.
48. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Mex)*. 21 de janeiro de 2020;56(2):49.
49. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol*. 1 de outubro de 2015;72(10):1132.
50. Costanza M, Musio S, Abou-Hamdan M, Binart N, Pedotti R. Prolactin Is Not Required for the Development of Severe Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*. 1 de setembro de 2013;191(5):2082–8.
51. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. dezembro de 2020;133(12):1380-1390.e2.
52. Midaglia L, Otero S, Baró F, Montalban X, Tintoré M. Menopause and multiple sclerosis: Influence on prognosis and role of disease-modifying drugs and hormonal replacement therapy. *Mult Scler J*. fevereiro de 2022;28(2):173–82.

53. Bove R, Okai A, Houtchens M, Elias-Hamp B, Lugaresi A, Hellwig K, et al. Effects of Menopause in Women With Multiple Sclerosis: An Evidence-Based Review. *Front Neurol.* 19 de março de 2021;12:554375.
54. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, Lambert-Messerlian G, Greenblatt RM, Waubant E, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology.* 16 de janeiro de 2018;90(3):e254–60.
55. Bove R, Chitnis T, Houtchens M. Menopause in multiple sclerosis: therapeutic considerations. *J Neurol.* julho de 2014;261(7):1257–68.
56. Ladeira F, Salavisa M, Caetano A, Barbosa R, Sá F, Correia AS. The Influence of Menopause in Multiple Sclerosis Course: A Longitudinal Cohort Study. *Eur Neurol.* 2018;80(3–4):223–7.