

Recomendações Esclerose Múltipla

Suzana Machado
e colaboradores





Recomendações

Esclerose Múltipla

Suzana Machado
e colaboradores

São Paulo
1ª Edição • 2012

**OMNIFARMA**
EDITORA E DISTRIBUIDORA

Recomendações Esclerose Múltipla

© 2012 Editora OMNIFARMA Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/98.
Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, sem autorização prévia,
por escrito da Editora OMNIFARMA Ltda., sejam quais forem os meios empregados:
eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
O conteúdo deste material é de inteira responsabilidade dos autores.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es).

Todos os direitos desta edição reservados à:

Editora Omnifarma Ltda.

Rua Capitão Otávio Machado, 410 - São Paulo, SP - CEP 04718-000
PABX: 55.11.5180-6169 - E-mail: atendimento@editoraomnifarma.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Recomendações esclerose múltipla / [coordenadora]
Suzana Machado. -- São Paulo : Omnifarma,
2012.

Vários colaboradores.
Bibliografia
ISBN 978-85-62477-13-3

1. Esclerose múltipla - Obras de divulgação
I. Machado, Suzana.

12-00841

CDD-616.834

Índices para catálogo sistemático:

1. Esclerose múltipla : Medicina : Obras de
divulgação 616.834



Diretor Executivo:
Diretor Financeiro:
Assistente Financeira:
Assistente de Eventos:

Marcelo Valente
José Eduardo Valente
Karina Pinheiro
Patrícia Carvalho

Contato:
Revisão:
Diagramação:
Atendimento:

Selma Brandespim
Selma Ferreira
Kátia Alessandra
Michel Martins

PARTICIPANTES

AILTON DE SOUZA MELO

Membro Titular da ABN. Professor de Neurologia. Depto de Neurociências e Saúde Mental, FMB/UFBA.

AMILTON ANTUNES BARREIRA

Membro Titular da ABN. Professor Titular do Depto de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP–USP.

ANDERSON KUNTZ GRZESIUK

Membro Titular da ABN. Neurologista. Ambulatório de Neurologia do INEC–CRIDAC/Cuiabá–MT.

ANDRÉ LUIZ MUNIZ ALVES DOS SANTOS

Membro Titular da ABN. Coord. do Serviço de Neurologia do Hospital São Rafael, Salvador, Bahia. Mestre e Doutor em Imunologia. Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do HUPES/UFBA.

ANTÔNIO PEREIRA GOMES NETO

Membro Titular da ABN. Especialista em Neurologia pela ABN. Professor Assistente da FCMMG. Assistente Estrangeiro da Universidade Louis Pasteur – Strasbourg/França. Coord. do Serviço de Neurologia e da Residência em Neurologia da Santa Casa de BH. Coord. do CAPPEM (Centro de Atenção ao Paciente Portador de Esclerose Múltipla da Santa Casa de BH).

CARLOS BERNARDO TAVIL

Membro Titular da ABN. Mestrado em Neurologia pela Universidade de São Paulo. Mestrado em Neuroimunologia pela Universidade de Barcelona. Professor de Neurologia da Universidade Católica de Brasília. Coordenador da Residência em Neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal

CHARLES PETER TILBERY

Membro Titular da ABN.

CLÁUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS, MD, Msc, PhD

Professora Doutora Assistente da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

CRISTIANE FRANKLIN ROCHA

Membro Efetivo da ABN. Neurologista do CIEM – Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de MG. Doutoranda em cirurgia e oftalmologia pela UFMG.

DAMÁCIO RAMÓN KAIMEN MACIEL

Membro da ABN. Pós Doutor em Medicina pela USP de Ribeirão Preto. Responsável pelo Centro de Referência de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

DELSON JOSÉ DA SILVA

Membro Titular da ABN. Coordenador do Núcleo de Neurociências do Hospital das Clínicas da UFG–GO. Diretor Clínico do IINEURO – Instituto Integrado de Neurociências.

DENISE SISTEROLLI DINIZ

Membro Titular da ABN. Professora adjunta da clínica médica da FM/UFG–GO. Doutora em ciencias da Saúde–UFG.

DORALINA GUIMARÃES BRUM SOUZA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Médica Assistente. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

EBER CASTRO CORRÊA

Membro da ABN. Neurologia e Neuropediatria. Orientador Médico da Sembra (Sociedade de Esclerose Múltipla de Brasília).

ELIZABETH REGINA COMINI FROTA

Membro Titular da ABN. Médica do setor de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

ELZA DIAS TOSTA, MD, PhD

Membro Titular da ABN. Presidente da ABN (2008 –2012). Médica Neurologista do Hospital de Base do Distrito Federal e do Hospital Daher – Lago Sul.

FERNANDO FARIA DE A. FIGUEIRA

Membro Titular da ABN. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Ordem Terceira de São Francisco, Rio de Janeiro.

JOSÉ ARTUR COSTA D'ALMEIDA

Membro Titular da ABN. Coordenador do Centro de Tratamento de Doenças Desmielinizantes do Hospital Geral de Fortaleza. Mestre e Doutor pela Universidade Federal do Ceará

JUSSARA MATHIAS NETO KHOURI

Membro Titular da ABN. Chefe do Serviço de Neurologia da Santa Casa de Curitiba-PR. Coordenadora do Ambulatório Multidisciplinar de Neurologia do Hospital Universitário Cruz Vermelha do Paraná. Profª de Neurologia da Universidade Positivo.

LUIZ DOMINGOS MENDES MELGES

Docente da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA).

MARCOS PAPAIS ALVARENGA

Membro Titular da ABN. Mestre em Neurologia – UNIRIO. Pós Graduação em Neuroimunologia – Málaga, Espanha. Membro fundador da ANERJ.

MARIA FERNANDA MENDES

Membro Titular da ABN. Professora Doutora Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

MARIA LUCIA BRITO

Membro Titular da ABN.

MARIA LÚCIA VELLUTINI PIMENTEL, MD, MSc, PhD

Membro Titular da ABN. Chefe de Clínica das Enfermarias de Neurologia da SCMRJ. Responsável pelo Ambulatório de Doenças Desmielinizantes da SCMRJ. Professora do Curso Médico da UGRJ. Professora do Curso de Pós Graduação em Neurologia da PUCRJ.

MÔNICA KONCKE FIUZA PAROLIN

Residência em Neurologia – USP Ribeirão Preto, Membro ABN, Mestrado PUC Paraná – Informática Aplicada área da Saúde, Presidente da Sociedade Paranaense de Ciências Neurológicas.

PAULO DINIZ DA GAMA

Membro Titular da ABN. Mestre e Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da USP. Proº de Neurologia da Faculdade de Medicina da PUC–SP campus Sorocaba. Responsável pelo Centro de Referência para o Tratamento da Esclerose Múltipla do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

ROGÉRIO R. MORALES

Membro Titular da ABN. Neurologista da Universidade Federal de Uberlândia. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia.

SÉRGIO ROBERTO HAUSSEN

Membro Titular da ABN. Professor Titular de Neurologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre Chefe do Serviço de Neurologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Membro Associado da Academia Americana de Neurologia.

SUZANA COSTA NUNES MACHADO

Membro Titular da ABN. Responsável pelo CETEM – Centro de Tratamento da Esclerose Múltipla. Imperial Hospital de Caridade – Florianópolis–SC

TARSO ADONI

Membro Titular da ABN. Neurologista, Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro da Equipe DfV Neuro. Membro do Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Médico do Hospital Oswaldo Cruz –SP.

TAYSA ALEXANDRINO G. J. RIBEIRO

Professora Neurologista da UFG–GO.

THEREZA CRISTINA D'AVILA WINCKLER

Membro titular da ABN. Mestre em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina. Médica responsável pelo Ambulatório de Esclerose Múltipla do Hospital Universitário da Universidade Positivo da Cruz Vermelha.

THIAGO DE FARIA JUNQUEIRA

Membro Efetivo da ABN. Membro do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla – BCTRIMS. Colaborador do ambulatório de doenças desmielinizantes do HC–FMUSP. Doutorando em Neurologia pela FMUSP.

WALTER OLESCHKO ARRUDA

Membro Titular da ABN. Professor Adjunto do Depto de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.

SUMÁRIO

Epidemiologia, fatores de risco, fisiopatogenia, formas clínicas, tratamento da fase aguda... 13	
<i>Coordenadores:</i>	
Dr. Damácio Ramón Kaimen Maciel	
Dr. Sérgio Roberto Haussen	
<i>Participantes:</i>	
Dr. André Luiz Muniz Alves dos Santos	
Dr. Delson José da Silva	
Dr. Eber Castro Corrêa	
Dra. Mônica Koncke Fiuza Parolin	
Dra. Taysa Alexandrino G. J. Ribeiro	
Recomendações para o tratamento de Esclerose Múltipla com Imunomoduladores 33	
<i>Autores:</i>	
Dr. Aílton de Souza Melo	
Dr. Charles Peter Tilbery	
Dra. Denise Sisterolli Diniz	
Dr. José Artur Costa D'Almeida	
Imunossupressores..... 43	
<i>Coordenadores:</i>	
Dr. Antônio Pereira Gomes Neto	
Dr. Paulo Diniz da Gama	
<i>Participantes:</i>	
Dr. Anderson Kuntz Grzesiuk	
Dra. Cristiane Franklin Rocha	
Dr. Fernando Faria de A. Figueira	
Dra. Maria Lúcia Brito	
Dr. Thiago de Faria Junqueira	
Anticorpos monoclonais em Esclerose Múltipla..... 53	
<i>Coordenadores:</i>	
Dr. Luiz Domingos Mendes Melges	
<i>Participantes:</i>	
Dr. Marcos Papais Alvarenga	
Dra. Maria Lúcia Vellutini Pimentel	
Tratamento dos Sintomas da Esclerose Múltipla 63	
<i>Coordenadores:</i>	
Dra. Maria Fernanda Mendes	
<i>Participantes:</i>	
Dr. Carlos Bernardo Tauil	
Dr. Rogério R. Morales	
Dra. Thereza Cristina D'Ávila Winckler	
Transplante de Células-tronco..... 93	
<i>Coordenadores:</i>	
Dr. Amilton Antunes Barreira	
<i>Participantes:</i>	
Dra. Doralina Guimarães Brum Souza	
Dra. Elizabeth Regina Comini Frota	
Dr. Walter Oleschko Arruda	
Neuromielite Óptica..... 101	
<i>Coordenadores:</i>	
Dra. Suzana Costa Nunes Machado	
Dr. Tarso Adoni	
<i>Participantes:</i>	
Dra. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos	
Dra. Elza Dias Tosta	

Esclerose múltipla e neuromielite óptica: recomendações

As doenças desmielinizantes experimentam um interesse crescente no nosso meio e de uma doença dita inexistente no Brasil, e tornou-se um campo fértil em publicações nas últimas décadas. No âmbito mundial ocorreram avanços incontáveis, inicialmente em critérios diagnósticos e posteriormente em opções terapêuticas. Sabemos que a medicina está em constante desenvolvimento e as verdades hoje podem não ser aceitas no espaço de poucos anos. Resta-nos fazer uma leitura atenta e eminentemente crítica para orientar nossas propostas terapêuticas, jamais esquecendo que nosso objetivo final deve ser oferecer o melhor de nossos esforços e conhecimentos para minorar os sofrimentos daqueles que se colocam sob nossos cuidados. Foi com esta convicção que propusemos este trabalho e agora colocamos à disposição da classe neurológica brasileira.

Apesar de ainda existirem divergências, principalmente entre pesquisadores ocidentais e orientais, assistimos nesta década a NMO ser caracterizada, com a descoberta do anticorpo antiaquaporina 4 e da definição de novos critérios diagnósticos, como uma doença desmielinizante à parte da esclerose múltipla.

Em relação à esclerose múltipla também foram definidos novos critérios diagnósticos que, sendo mais simplificados mas sem perder em especificidade e sensibilidade, permitiram oferecer tratamento mais precoce, contemplando inclusive a síndrome clínica isolada.

Finalmente o desenvolvimento de novas formas de tratamento com anticorpos monoclonais e terapia oral demandou uma necessidade urgente de fazer estas recomendações.

Esta obra foi elaborada com a participação de colegas que discutiram intensamente, inicialmente em pequenos grupos e posteriormente em um painel, levando em consideração dados obtidos da mais recente literatura disponível, associados a conhecimentos adquiridos na prática clínica diária, bem como às suas atuações em pesquisas clínicas e laboratoriais.

A Academia Brasileira de Neurologia tem enorme satisfação de estar disponibilizando esta edição de Recomendações em Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica e tem certeza de que será utilizada na prática clínica diária, pois contou com a colaboração de eminentes neurologistas, a quem agradecemos pela expertise e pelo esforço dispensado na sua elaboração.

Atenciosamente,

ELZA DIAS TOSTA, MD, PHD
Academia Brasileira de Neurologia
Presidente

APRESENTAÇÃO

Em março de 2011, o DC de Neuroimunologia recebeu da presidência da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) a tarefa de coordenar a elaboração das “Recomendações em Esclerose Múltipla”, cujo maior objetivo seria a criação de um protocolo de tratamento para essa enfermidade com características clínicas multifacetadas e de difícil manejo, baseada em evidências publicadas na literatura especializada.

Coube ao Departamento Científico de Neuroimunologia da ABN realizar o convite aos seus filiados. Trinta e cinco colegas de todas as regiões do Brasil aceitaram participar e colaborar com a execução deste, sem qualquer tipo de remuneração ou ganho pessoal.

O evento ocorreu nos dias 4 e 5 de julho de 2011 em São Paulo, com organização e apoio logístico de uma empresa independente, a OMNIFARMA, que também se responsabilizou pela publicação dessa obra.

As recomendações basearam-se na classificação de estudos e dos níveis de evidência publicados pela Academia Americana de Neurologia em 2008, conforme tabela abaixo e foram consideradas apenas as medicações já aprovadas pela ANVISA.

Tabela 1. Classificação dos estudos.

- Classe I.** Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças. Os seguintes requisitos também são necessários:
- Objetivos principais claramente definidos.
 - Alocação oculta claramente definida.
 - Crítérios de exclusão/inclusão claramente definidos.
 - Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés.
 - Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes:*
- O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz).
 - Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão.
 - A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
- Classe II.** Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b-e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.
- Classe III.** Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.
- Classe IV.** Estudos não atendem aos critérios das Classe I, II ou III, incluindo a opinião de consenso ou especialistas.

* Note que números 1 a 3 na Classe Ie são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III).

Tabela 2. Níveis de evidência.

- A. Estabelecido como eficaz, ineficaz, ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*.
- B. Provavelmente eficaz, ineficaz, ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes).
- C. Possivelmente eficaz, ineficaz, ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível de C requer pelo menos um estudo de Classe II ou dois estudos Classe III consistentes).
- U. Dados insuficientes ou conflitantes; tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado.

* Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente para a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

Visando melhor dinâmica de trabalho, houve uma divisão por grupos entre os participantes, com diferentes tópicos a serem abordados, assim descritos:

- 1) Epidemiologia. Fatores de risco. Fisiopatogenia. Formas clínicas. Tratamento da fase aguda.
- 2) Recomendações para o tratamento da Esclerose Múltipla com imunomoduladores.
- 3) Imunossuppressores e drogas orais .
- 4) Anticorpos monoclonais.
- 5) Tratamento dos sintomas da Esclerose Múltipla.
- 6) Transplante de células-tronco.
- 7) Neuromielite óptica.

A versão final de cada texto foi submetida à aprovação por todos, com o mínimo de aceitação de 75% dos membros participantes.

A inclusão do tema neuromielite óptica nesse exemplar foi uma decisão da ABN e do DC de Neuroimunologia, face à necessidade de se estabelecer conduta para o tratamento dessa condição. Em diversas ocasiões, pacientes portadores dessa grave enfermidade tiveram seu tratamento protelado, ou colegas foram questionados pela justiça ao prescreverem drogas de alto custo nas formas agressivas e não responsivas ao tratamento padrão. A publicação dessa conclusão servirá para dirimir dúvidas quanto à sua prescrição.

Salientamos que a escolha do tratamento da EM deve considerar, além dos critérios estabelecidos por diretrizes, a individualidade de cada paciente, a gravidade da doença e seu padrão evolutivo. Aspectos socioeconômicos, bem como o nível cultural de cada paciente, também devem ser ponderados. Cabe ao médico com experiência na área decidir o melhor para seu paciente, levando em consideração os aspectos descritos acima.

Agradecemos a todos os participantes pela dedicação, empenho e colaboração mútua na realização dessa tarefa.

Agradecemos à Dra. Elza Dias Tosta, presidente da ABN, e aos funcionários da ABN a oportunidade inestimável de trocas de experiências com colegas de todo o Brasil.

Agradecemos à empresa OMNIFARMA pelo apoio logístico e publicação das recomendações.

Agradecemos ao Laboratório farmacêutico Biogen pelo patrocínio, postura ética e liberdade de opinião

**SUZANA C N MACHADO
LUIS D. MELGES
LUCIA BRITO**

Epidemiologia • Fatores de risco
Fisiopatogenia • Formas clínicas
Tratamento da fase aguda

Coordenadores:

Dr. Damácio Ramón Kaimen Maciel
Dr. Sérgio Roberto Haussen

Participantes:

Dr. André Luiz Muniz Alves dos Santos
Dr. Delson José da Silva
Dr. Eber Castro Corrêa
Dra. Mônica Koncke Fiuza Parolin
Dra. Taysa Alexandrino G. J. Ribeiro

Epidemiologia, fatores de risco, fisiopatogenia, formas clínicas, tratamento da fase aguda

COORDENADORES:

Dr. Damácio Ramón Kaimen Maciel
Dr. Sérgio Roberto Haussen

PARTICIPANTES:

Dr. André Luiz Muniz Alves dos Santos
Dr. Delson José da Silva
Dr. Eber Castro Corrêa
Dra. Mônica Koncke Fiuza Parolin
Dra. Taysa Alexandrino G. J. Ribeiro

APRESENTAÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é a doença autoimune, desmielinizante, crônica do sistema nervoso central (SNC), mais comum em adultos jovens. No mundo, há uma estimativa de que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas sejam portadoras de EM.⁽¹⁾ No Brasil, aproximadamente 10.376 portadores estão em tratamento;⁽²⁾ dados da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla⁽³⁾ registram mais de 30.000 indivíduos com EM.

Trata-se de uma condição complexa e heterogênea devido ao envolvimento de diversos processos fisiopatológicos que incluem inflamação, desmielinização, lesão axonal e mecanismos de reparo. Tais processos caracterizam a EM como uma doença de evolução progressiva e imprevisível.

As lesões difusas por desmielinização do sistema nervoso central ocasionam um quadro clínico com manifestações multiformes de déficits funcionais decorrentes de lesão de qualquer parte do neuroeixo, que são frequentemente incapacitantes. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo ser “silenciosa” durante toda a vida, manifestar-se inicialmente de forma agressiva, progressiva ou surgir após anos do diagnóstico por imagem. Neste âmbito, pode-se classificar a EM em fenótipos clínicos, dependendo das características evolutivas.

A definição diagnóstica de EM não é tarefa fácil, visto que não existe um marcador específico. Com o objetivo de descartar outras doenças e reunir evidências para confirmação diagnóstica, o neurologista considera a história clínica, exame clínico e neurológico detalhados, testes laboratoriais, exame do líquido, potencial evocado e imagem por ressonância magnética. Atualmente, existem critérios que facilitam a prática clínica que será considerada em capítulo específico.

Estas recomendações abordam a EM revisando os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos, fatores de risco, formas clínicas e variantes, assim como considerações diagnósticas e abordagem terapêutica tanto na fase aguda quanto na sua evolução. A

utilização de imunomoduladores, imunossupressores, anticorpos monoclonais, drogas orais, transplante de células-tronco, tratamento sintomático e da Neuromielite Óptica também serão abordados.

Ainda há muitas incertezas sobre a EM, sendo evidente a heterogeneidade da expressão fenotípica em seu aspecto clínico, prognóstico e também à resposta terapêutica.

INTRODUÇÃO

A EM é a doença autoimune, inflamatória, desmielinizante, crônica do sistema nervoso central (SNC), mais comum em adultos jovens. Trata-se de uma condição complexa e heterogênea devido ao envolvimento de vários processos fisiopatológicos.

A EM é uma doença com uma evolução imprevisível. As áreas de desmielinização levam a manifestações clínicas multiformes de déficits funcionais decorrentes de lesões de qualquer parte do neuroeixo, e frequentemente incapacitante. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas benignas até formas de evolução extremamente agressivas.

A evolução da doença é fator determinante para classificação das formas clínicas e manejo terapêutico.

Para uma definição diagnóstica da EM são considerados os achados clínicos e laboratoriais.

Neste capítulo, a EM será abordada quanto às suas terminologias e significados, aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, fatores de risco, formas clínicas e variantes, considerações diagnósticas e manejo terapêutico na fase aguda com considerações sobre período “em surto”.

EPIDEMIOLOGIA

A EM é uma doença imunomediada que apresenta uma grande variação de incidência e prevalência no mundo.

A América do Sul é considerada região de baixa prevalência (menor que 5 casos por 100.000 habitantes).

Segundo o relatório da Federação Internacional de Esclerose Múltipla para a Organização Mundial de Saúde, realizado em 2008, ocorre maior incidência da doença em países da Europa e América do Norte.⁽⁴⁾ Estes dados estão de acordo com os primeiros estudos sobre a epidemiologia da EM que sempre relacionou prevalência e gradiente latitudinal. Ocorre menor prevalência em países próximos à linha do Equador e a maior prevalência em áreas localizadas entre 44 e 64 N de latitude. No Brasil, observa-se maior incidência da doença no Sul e Sudeste, o que sugere a existência do fator latitudinal.

Não existem dados estatísticos nacionais no Brasil; apenas dados epidemiológicos regionais, onde essa prevalência varia conforme a região geográfica. Na região Nordeste (área mais próxima da linha do Equador) a prevalência é de 10 casos por 100.000 habitantes.⁽⁵⁾ Na região Sudeste (dados de São Paulo, Santos, Belo Horizonte, Uberaba, Botucatu e Sorocaba) essa prevalência aumenta para 12 a 18 por 100.000 habitantes.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Na região centro-oeste varia desde 4,41 para 100.000 habitantes⁽¹¹⁾ até 19 para 100.000 habitantes⁽¹²⁾ e na região Sul a prevalência é a maior do país, variando entre 14 a 27, para 100.000 habitantes.^(13,14)

EM E FATORES DE RISCO

A etiologia da EM ainda não é bem compreendida, mas muitas evidências sugerem que esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais.⁽¹⁵⁾ Entre os fatores ambientais, muitos estudos citam que fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exercício, estresse⁽¹⁶⁾ e condições de higiene⁽¹⁷⁾ podem precipitar a doença e modular a taxa de progressão.

A maior parte dos artigos encontrados abordando os fatores de risco para EM publicados a partir de 2.000 são artigos de revisão. Portanto, eles não referem pesquisas recentes, o que leva a incerteza quanto a real influência para cada fator de risco. Deve ser considerado ainda que as pesquisas desenvolvidas com portadores da doença, não mostram dados estatisticamente significantes, fato que reafirma a dificuldade para comprovação da influência real de cada fator de risco citado (Nível U).

A seguir, os principais fatores de risco:

Vacinação: Ainda não existem evidências que comprovem a relação de vacinas com a EM.⁽¹⁸⁾

Migração: A EM é uma doença relativamente comum na Europa, Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia e em partes da Austrália. Já nos países de clima tropical e subtropical a incidência é menor. A predisposição genética provavelmente contribui para variações geográficas na incidência da EM. Foi observado uma redução do risco de EM entre os indivíduos migrando de áreas de alto para baixo risco; porém, o mesmo fenômeno não acontece no sentido oposto. Um exemplo é o não aumento nas taxas de risco com a migração de nativos do Caribe para o Reino Unido e Ásia. Caso a migração para áreas de alto risco ocorra na adolescência - ou antes desse período - existe maior probabilidade do indivíduo desenvolver a doença.⁽¹⁹⁾

Exposição à luz solar: Em locais de baixa exposição solar há maior incidência de EM, o que poderia estar relacionado a baixa produção de vitamina D interferindo com a atividade imunológica.⁽²⁰⁾

Exposição a fatores estressores: Mostrou-se que pacientes expostos a fatores estressores tais como: conflitos, perdas, doenças variadas, entre outros, apresentaram uma evolução mais rápida da doença; sendo, portanto, considerada como possível fator de risco.⁽²¹⁾

Agentes infecciosos: Entre os agentes infecciosos mais estudados com influência na EM está o vírus Epstein-Barr (EBV). Porém os estudos nesse sentido são difíceis, visto que o EBV afeta cerca de 95% da população adulta, tornando difícil estabelecer a relação do EBV com EM. Outros agentes infecciosos têm sido relacionados dentre eles estão a Clamydia e alguns outros vírus, tais como: da Poliomielite,⁽¹⁹⁾ Adenovírus, do distemper canino, da varicela zoster e Papovavírus.⁽²²⁾ Apesar destas hipóteses, não foi estabelecida relação causal entre nenhum agente infeccioso e doença.⁽²³⁾ Na literatura, uma inflamação sistêmica e episódica foi relatada como um intrigante fator de risco para a EM. Trata-se do R92Q, um gene variante da TNFRSF1A⁽²⁴⁾ detectado previamente em um subgrupo de pacientes com EM.

Trauma: Apesar de controverso, e haver escassez de estudos controlados e sistematizados, parece haver relação entre trauma físico e EM (Classe II e III), porém não é possível afirmar categoricamente esta relação.⁽²⁵⁾

Gestação: Estudos apontam que o risco de recidiva nos primeiros seis meses do puerpério é três vezes maior que na gestação.⁽²⁶⁾

Tabagismo: A incidência de EM nas mulheres tabagistas (acima de 15 cigarros/dia) é 1,8 maior que em mulheres não fumantes. Além disso, sabe-se que as mulheres tabagistas portadoras de EM tem maior risco de progredir da forma remitente-recorrente para a forma secundariamente progressiva.

EM - FISIOPATOGENIA

A etiopatogênese e a fisiopatologia da EM ainda não estão completamente esclarecidas. Trata-se de uma doença imunomediada, na qual ocorre uma resposta autoimune contra vários antígenos proteicos e lipídicos presentes na mielina do sistema nervoso central (SNC).^(27,28)

A fisiopatologia da doença será descrita em etapas, de acordo com os mecanismos imunológicos, danos celulares e reparação neuronal.

Há indícios que a EM ocorra em indivíduos geneticamente suscetíveis (haplótipo DR15*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602)⁽²⁹⁻³²⁾ após o contato com um fator ambiental numa fase determinada da vida, como por exemplo, um agente infeccioso durante a adolescência.

Na fase inicial, as lesões desmielinizantes são o resultado de processo inflamatório centrado, principalmente, nos espaços periventriculares, do tronco cerebral, cerebelo, nervo óptico, medula espinal, entre outros, no qual participam vários componentes do sistema imune inato e adaptativo.

As lesões imunes são ativadas e coordenadas, na sua essência, por linfócitos T auxiliares, cujo fenótipo pró-inflamatório (TH1 e TH17); e, inibidas e reguladas por fenótipos anti-inflamatórios (TH2) e T reguladoras (Treg).⁽³³⁾

Também participam do processo células apresentadoras de antígenos locais, tais como macrófagos e micróglia que expressam moléculas de MHC classe II e coestimuladoras, linfócitos T citotóxicos, e linfócitos B produtores de anticorpos antimielina, indutores de desmielinização por ativação do complemento.^(27,34) Em síntese, a EM é uma doença heterogênea na sua fisiopatologia e até hoje não se conhece seus marcadores biológicos.^(35,36)

Uma hipótese que explicaria a EM é a existência de células T no sistema imune periférico, sobreviventes do controle tímico durante a seleção negativa por depleção clonal, potencialmente autorreativas com receptores específicos para componentes proteicos da mielina central. Estes linfócitos entrariam no SNC e, após expansão clonal local, agrediriam a mielina diretamente ou por meio de ação de outras células, causando os déficits neurológicos próprios da doença.

As hipóteses etiopatogênicas mais plausíveis são:

- Presença de infecção viral persistente (infecção viral, super antígenos, metabolismo do estresse, bactéria polissacarídeos);
- Processo autoimune com perda de tolerância para os antígenos da mielina central (MAG, MOG, PBM entre outros); e
- Mimetização molecular entre antígenos virais e proteínas da mielina (linfócitos T, macrófagos, micróglia, anticorpos, complementos).

Para melhor compreensão, os mecanismos imunopatogênicos implicados na EM, serão divididos nas seguintes etapas:

Ativação periférica dos linfócitos T. A lesão na EM se inicia com uma reação imune celular mediada por células T que são ativadas fora do SNC, no sangue periférico e nos gânglios linfáticos, por algum evento ambiental desconhecido, talvez uma infecção viral, um super antígeno. O mecanismo de ação da molécula do fingolimode, agonista dos receptores da esfingosina, faz com que estes linfócitos T autorreativos a antígenos mielínicos permaneçam sequestrados no interior do nódulo linfático.

Os componentes proteicos da mielina são considerados autoantígenos responsáveis pela resposta autoimune observada na doença. São eles: proteína básica da mielina (PBM); proteína lipoproteica (PLP); glicoproteína de oligodendrócitos da mielina (MOG); glicoproteína associada com a mielina (MAG) tem adquirido importância recente tanto na indução de células T autorreativas como de autoanticorpos; fosfodiesterase dos nucleótidos cíclicos (CNPase); proteína básica oligodendrocítica associada à mielina (MOBP); glicoproteína específica oligodendrocitária (OSP); proteína Nogo-A.^(29,37)

Outros antígenos não mielínicos incluem a proteína α - β cristalina, a proteína S100 β , transaldolase-H (tal-H), as próprias imunoglobulinas, os gangliosídeos GM3 e GQ1b e os lipídios da mielina.⁽²⁹⁾

Quimioatração, ruptura da barreira hematoencefálica e passagem dos linfócitos T reativos. Como consequência da sua ativação, os linfócitos T adquirem a capacidade de expandir-se clonalmente, produzir diferentes citocinas e aumentar a expressão de selectinas, integrinas (VLA-4 (β 1 α 4) e LFA-1 (β 2 α 1)) e outras moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em sua superfície. Esta última alternativa permite aos linfócitos T interagir com moléculas de adesão complementar, presentes nas células endoteliais, atravessar o espaço perivascular e alcançar o SNC. Drogas conhecidas como anticorpos monoclonais, anti-CD56-Dacizumabe e anti-CD52-Alentuzumabe, atuam impedindo a expansão clonal.

As moléculas de VCAM-1 e ICAM-1 se expressam preferencialmente em células endoteliais; e as Integrinas como VLA-4 (β 1 α 4) e LFA-1 (β 2 α 1) em linfócitos T efetores. Quando existe um processo inflamatório, a interação de VCAM-1/VLA-4 e ICAM-1//LFA-1 permitem diapedese e ingresso de células T autorreativas. O Natalizumabe, anticorpo monoclonal anti- α 4 integrina atua dificultando a diapedese linfocitária no SNC.

As quimiocinas favorecem o processo de migração de linfócitos T e monócitos através da BHE mediante dois mecanismos: atração química e ativação da união de integrinas linfocitárias a receptores específicos de células endoteliais. As quimiocinas que atuam neste processo são: MIP-1 α (CCL3), MCP-1 (CCL7) e MIP-2, associadas com a EM; IP-10 (CXCL10) e RANTES (CCL5), assim como seus respectivos receptores CXCR3 e CCR5 foram identificados nos linfócitos, macrófagos e células da micróglia em lesões desmielinizantes ativas. Estudos recentes demonstram que este grupo de quimiocinas são preferencialmente quimioatrativos para linfócitos Th1.

As metaloproteinases (MMP) também permitem a passagem de células inflamatórias para dentro do SNC (células T e monócitos) e representam uma família de enzimas proteolíticas. São produzidas por células T ativadas, monócitos, astrócitos e células da

micróglia podendo provocar dano direto à bainha da mielina. A participação das MMP no início do processo desmielinizante pode ser o resultado da superprodução de proteases ou de falhas nos mecanismos de regulação operados por tecidos inibidores da metaloproteinase (TIMP).⁽³⁸⁾

Reativação dos linfócitos T, desmielinização e dano axonal. As células T, uma vez dentro do SNC, são reativadas formando o complexo trimolecular – MHC Classe II, TCR e o antígeno específico. A reativação linfocitária induz à produção de diferentes citocinas e mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, radicais livres e óxido nítrico (NO) promovendo estresse oxidativo.⁽³⁰⁾ As células Thelper (Th) ativadas podem secretar diferentes tipos de citocinas e dependendo das citocinas presentes, os linfócitos T podem assumir quatro fenótipos: Th1, Th2, Th17 ou T reguladores (Treg). O acetato de glatirâmer, um dos imunomoduladores disponíveis, tem como mecanismo de ação principal interferir na formação do complexo trimolecular, dessa forma modificando a resposta fenotípica linfocitária.

Um esquema simplificado descreve uma tríplice ação funcional dos linfócitos Th1, Th17 e Th2. As células Th1, Th17 e seus produtos pró-inflamatórios (IL-2, TNF, IFN- γ , TGF β , IL-12, IL-16, IL-17, IL-22, IL-23 e IL-27) podem iniciar e perpetuar o dano tissular observado na EM. Por outro lado, as células Th2 e Treg que secretam citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e TGF β estão associadas com uma inibição e/ou regulação da resposta imune. Em humanos, Th1, Th17 e Th2 podem produzir IL10 e TGF β que são imunomoduladores.

O desenvolvimento de respostas Th1-Th17 ou Th2-Treg se encontra condicionado pelas citocinas presentes durante a apresentação antigênica, pelo tipo de peptídeo estimulante, pela coestimulação recebida e pelos fatores de transcrições envolvidos.

Em um microambiente apropriado, na presença de IL-12 e INF-g, linfócitos T CD4 se diferenciam para um padrão Th1 secretando IFN- γ , IL-2 e TNF- α . Estas substâncias podem induzir um dano direto na bainha da mielina, promover desmielinização mediada pela ação celular e ativar macrófagos, astrócitos e células da micróglia, as quais expressam TNF- α em lesões ativas.

O IFN- γ também promove a expressão de moléculas CMH de classe II em células da glia, como macrófagos e micróglia, permitindo-lhes participar no processo de apresentação antigênica. Adicionalmente os macrófagos ativados por linfócitos Th1 participam ativamente do processo de degradação dos componentes da mielina.

As células T CD4 podem contribuir para ativação de linfócitos B, levando à diferenciação de células plasmáticas e consequentemente a produção de autoanticorpos contra diferentes componentes da mielina (indutores de desmielinização por ativação de complementos). O Rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, atua impedindo a expansão clonal de linfócitos B e consequente, reduzindo a produção de autoanticorpos.

Os mecanismos finais de destruição da mielina e axônios incluem a produção de citocinas inflamatórias com capacidade destrutiva própria - (TNF, TRAIL), radicais livres de oxigênio e óxido nítrico, excitotoxicidade glutamatérgica, citotoxicidade dependente de anticorpos e indução de apoptose por contato direto com linfócitos T citotóxicos.⁽²⁹⁾ Recentemente identificou-se a osteopontina como uma citocina pró-inflamatória, com

um papel na imunopatogênese da EM, podendo se tornar um biomarcador da atividade da doença.⁽⁴⁰⁾

O dano do axônio como um componente importante e precoce das lesões na EM, sugere a possibilidade de que o comprometimento axonal seja a causa principal da incapacidade irreversível nos pacientes com EM. A frequência de transecção axonal se correlaciona com o grau de compromisso inflamatório, o que indica que este é um fenômeno de início precoce.

Remielinização. A remielinização ocorre nas lesões agudas da EM, com camadas finas de mielina - “placas sombreadas”. A célula precursora dos oligodendrócitos é a célula progenitora O2A. Pode existir remielinização espontânea após uma resposta inflamatória; remielinização mediada por anticorpos; e remielinização a partir da proliferação, migração e diferenciação de células residentes precursoras de oligodendrócitos. Os fatores de crescimento (FC) que atuam na proliferação das células O2A são PDGF, IGF-1, bFGF, neutrofina 3 e IL-6. O IFN β inibe IFN γ , que por sua vez inibe os fatores de crescimento dificultando a remielinização que se torna incompleta com os ataques repetidos.

As betainterferonas (IFN β -1b, IFN β -1a) atuam no sistema imune periférico, na passagem dos linfócitos T autorreativos pela ruptura da barreira hematoencefálica e na remielinização.

O acetato de glatirâmer promove uma resposta por célula Th2, um anti-inflamatório, por fatores neurotróficos que vão regularizar a resposta imune e por bloqueio da apresentação de antígenos no nível do HLA, no complexo trimolecular (MHCII, TCR, antígenos específicos).

FORMAS DE EVOLUÇÃO CLÍNICA DA EM

A EM, pela diversidade de lesões e por ser uma doença heterogênea em termos fisiopatológicos, pode apresentar variações em sua apresentação sintomática e na sua evolução clínica. Alguns casos excepcionais são silenciosos por toda a vida, com descoberta de achados patológicos típicos, através de exame de imagem ou por necropsia. Entretanto, a maioria dos pacientes com EM apresenta uma história típica. Atualmente não existe nenhum marcador biológico que permita identificar a doença e prever sua evolução clínica.⁽⁴¹⁾

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos, levou à descrição de “tipos” ou formas clínicas da EM. Baseado em um consenso de especialistas da Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana,⁽⁴²⁾ a doença pode ser classificada em várias formas de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência de *surtos* e *progressão*: recorrente-remitente, primariamente progressiva, secundariamente progressiva, progressiva com surtos, benigna e maligna.

A diferenciação entre as várias formas clínicas é importante para uma estimativa do prognóstico, realização de estudos e programação do tratamento.⁽⁴³⁾

Surtos, também denominados de ataques, exacerbação ou recidiva, é a ocorrência, recorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre, aumento de temperatura ambiente e/ou

infecção (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese).⁽⁴⁴⁾ Após o surto, ocorre estabilização do quadro clínico com recuperação completa ou parcial. Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento. Na prática, há dificuldade para classificar se duas manifestações clínicas pertencem a um mesmo surto.

Define-se como progressão da EM, o agravamento progressivo dos sinais e sintomas neurológicos que ocorre em período mínimo de 6 meses. Esta análise tem um teor retrospectivo. O aumento da incapacidade, em virtude de vários surtos graves com recuperação incompleta, não deve ser critério diagnóstico para forma progressiva da EM.⁽⁴⁵⁾

FORMAS DE EVOLUÇÃO CLÍNICA DA EM

1. Forma Recorrente-Remitente (EMRR) ou Surto-Remissão. Esta forma é a predominante entre pacientes com EM, ocorrendo em 70 a 80% dos casos.⁽⁴⁶⁾ Caracteriza-se por exacerbações seguidas por um grau variável de melhora do déficit neurológico, podendo ser completa ou evoluir com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos.⁽⁴⁷⁾ Em 85% dos casos, a forma RR evolui após 10 anos para a forma EM secundariamente progressiva.⁽⁴⁸⁾

2. Forma Primariamente Progressiva (EMPP). Ocorre em 10 a 15% de todos os casos de EM. Atinge igualmente ambos os sexos e em uma faixa etária mais tardia.⁽⁴⁵⁾ O diagnóstico desta forma é mais difícil, pois não há os critérios clássicos de disseminação temporal, sendo necessária uma progressão de 12 meses para seu estabelecimento. Nesta forma, há a progressão desde o início da doença, com velocidade variável ocorrendo períodos de estabilização e discretas melhoras, embora nunca ocorram surtos bem definidos.⁽⁴⁹⁾

3. Forma Secundariamente progressiva (EMSP). Presente em 15 a 20% das formas de EM.⁽⁴⁶⁾ Sua caracterização depende de análise retrospectiva, pois a confirmação da progressão mantida após 6 meses é preconizada para sua definição. Inicialmente, o curso apresenta-se como a forma EMRR com posterior progressão, com ou sem surtos, discretas remissões e estabilizações.⁽⁴⁸⁾ Há uma progressão contínua dos déficits independentemente da presença de surtos.

4. Forma Progressiva com Surtos (EMPS). É a mais rara dentre as formas clínicas, acometendo cerca de 5% ou menos dos pacientes. Apresenta início progressivo com presença posterior de surtos bem definidos e evolução progressiva. O período entre os surtos também cursa com contínua progressão.⁽⁴⁹⁾

As formas clínicas são importantes para definição de conduta e prognóstico. É importante ressaltar que uma forma pode evoluir para outra.

FORMAS VARIANTES DE EM

As doenças que serão apresentadas na sequência são frequentemente classificadas como variantes da EM. Entretanto seria mais correto agrupá-las sob a temática: doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas.⁽⁵⁰⁾

Em 2006, na reunião anual da Academia Americana de Neurologia, um trabalho apresentado propôs um espectro de doenças desmielinizantes inflamatórias permitindo

classificá-las de acordo com sua gravidade, localização anatômica e tipo de evolução clínica:⁽⁵¹⁾ Formas fulminantes/monofásicas; Síndromes recorrentes de localização restrita; Síndrome clinicamente isolada; Síndromes primariamente progressivas e a EM típica.

SÍNDROME RADIOLOGICAMENTE ISOLADA (RIS)

É uma condição encontrada acidentalmente em indivíduos assintomáticos com lesões típicas encontradas na imagem por ressonância magnética realizada por outras causas.

Alguns desses indivíduos, acompanhados clinicamente, e através de imagem, podem ou não desenvolver a doença no futuro.⁽⁵²⁾

SÍNDROME CLINICAMENTE ISOLADA (CIS)

CIS caracteriza-se pela manifestação do primeiro episódio de disfunção neurológica sugestivo de um evento desmielinizante do SNC, com evolução aguda ou subaguda. Foi definida pela Sociedade Nacional Americana de Múltipla Esclerose como “primeiro episódio neurológico com duração de pelo menos 24 horas, sendo causado pela inflamação/desmielinização em um ou mais locais do SNC. A CIS pode ser monofocal, envolver um sinal ou um sintoma neurológico, causado por uma lesão única ou ser multifocal, com achados de exames que indicam o envolvimento de mais de um local anatômico.”⁽⁵³⁾

Os episódios de CIS se manifestam principalmente por casos de neurite óptica; mielite transversa; síndromes do tronco encefálico, síndrome hemisférica ou cerebelar são reconhecidos como CIS. De 30 a 70% dos casos evoluem para formas definitivas de EM.⁽⁴⁵⁾ A conversão da CIS para EM definida está baseada na presença de critérios de IRM do neuroeixo (disseminação no tempo e no espaço) e ou a ocorrência de um segundo surto.⁽⁵⁴⁾ Exames por imagens (ressonância de encéfalo e medula) estão dentre os mais importantes para avaliação da CIS. Também deve ser realizado o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) para pesquisa de bandas oligoclonais (BO) e o índice ou taxa de imunoglobulina G (IgG) – Nível 1. Em pacientes com neurite óptica, além destes exames, devem ser realizados os potenciais evocados visuais (PEV) e o exame oftalmológico – Nível 2.

Ressonâncias anormais em pacientes com CIS mostraram que, aproximadamente 70% deles evoluíram para EM Clinicamente Definida entre 5 e 10 anos. Naqueles com RM normais, o percentual não foi superior a 15%.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

A evolução da CIS para EM definida está, sobretudo, baseada na presença de lesões desmielinizantes na RM do neuroeixo.⁽⁵⁶⁾ Neste exame, os critérios considerados são: a) presença de pelo menos uma lesão justacortical; b) uma lesão com captação de gadolínio ou nove lesões hiperintensas em T2; c) uma lesão infratentorial; d) no mínimo três lesões periventriculares; e e) uma lesão medular. Três ou mais destes critérios são preditivos de conversão para EM. A detecção de lesões captantes ou novas lesões em T2 em três meses é suficiente para estabelecer o diagnóstico de EM⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾ ou presenças simultâneas de lesões assintomáticas com ou sem impregnação de gadolínio em qualquer tempo.^(62,63)

A CIS de alto risco para EM ou de maior probabilidade de ser diagnosticado na sequência como EM definida, é caracterizada por lesões multifocais (cerebrais ou medulares), com presença de impregnação de gadolíneos nas lesões por imagens de

RM e a presença de bandas oligoclonais no LCR. Estes achados aumentam a probabilidade de que a CIS seja o primeiro evento clínico da EM.

A neurite óptica (NO), entre todas as CIS, é a apresentação mais frequente.⁽⁶⁴⁾ É considerada a condição mais comum de neuropatia óptica em jovens, sendo tipicamente unilateral. Em sua grande maioria, o prognóstico funcional é bom, com recuperação da visão em poucas semanas. Quando há uma evolução com déficits, outras afecções devem ser investigadas. A presença de anticorpos antiaquaporina-4 é um fator preditivo para o fenótipo da doença de Devic,⁽⁶⁵⁾ que será posteriormente abordada.

A mielite aguda (MA) é outra forma de CIS, caracterizada por uma instalação aguda ou subaguda de disfunção motora, sensitiva e autonômica, com padrão característico de lesão medular, apresentando nível sensitivo bem definido. Pode ser classificada como uma síndrome medular completa ou parcial. Há um baixo padrão de conversão para EM no tipo completa, já o tipo parcial é uma CIS que apresenta altas taxas de conversão. Nesta diferenciação, o exame de IRM é fundamental.⁽⁶⁶⁾

FORMAS TUMEFATIVAS OU PSEUDOTUMORAIS

As lesões desmielinizantes pseudotumorais podem ser únicas ou múltiplas com dimensões superiores a dois centímetros aparecendo como manifestação inicial e isolada de uma doença desmielinizante ou de uma EM já diagnosticada.⁽⁶⁷⁾ Na avaliação por imagem (tomografia ou IRM) revela a presença de uma ou várias lesões de grandes dimensões da substância branca com edema perilesional. Comumente observa-se, em sua apresentação clínica, uma lesão de aparecimento agudo, com padrão de déficits focais que diverge das manifestações clínicas da EM. O prognóstico apresenta recuperação parcial dos déficits neurológicos.⁽⁶⁸⁾

SÍNDROMES PRIMARIAMENTE PROGRESSIVAS

Sem qualquer associação com as formas da EM primariamente progressiva, há quadros clínicos progressivos ainda mais raros com presença de lesões desmielinizantes do tipo EM, sinais de ativação imunológica tais como bandas oligoclonais, que incluem perda visual por neuropatia óptica progressiva, quadros demenciais do tipo frontal e síndromes cerebelares e do tronco cerebral, progressivas. Dentre estas condições, a variante mais comum é a síndrome cerebelar com acometimento em até 15% dos indivíduos.⁽⁶⁹⁾ O diagnóstico destas formas progressivas exige um rigor muito mais criterioso em diagnóstico diferencial de outras condições com manifestação também em caráter progressivo.⁽⁴⁸⁾

OUTRAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES

Formas Monofásicas e Fulminantes. Neste grupo destacam-se a encefalomielite aguda disseminada (ADEM), formas tumefactas ou pseudotumorais, doença de Marburg, esclerose concêntrica de Baló e doença de Schilder.

Encefalomielite aguda disseminada (ADEM). É uma doença classicamente de curso monofásico, polissintomática com sinais dispersos de disfunção multifocal, de aparecimento simultâneo e súbito. A existência de encefalopatia é uma característica diferencial comparada às outras doenças deste tipo. Muito frequente em crianças, geralmente é precedida por um episódio infeccioso inespecífico com inflamação perivenular e zonas de

desmielinização restritas. Na criança, ela geralmente manifesta mais de um déficit neurológico incluindo alteração no estado mental e lesões na substância branca identificadas na RM. Já, em idade adulta, geralmente ocorrem formas multifásicas e recorrentes.⁽⁷⁰⁾

Dentre as formas de apresentação da ADEM, pode ocorrer a NO e a mielite transversa (MT), porém imunopatologicamente ela é distinta da forma CIS.⁽⁷⁰⁾

Incertezas diagnósticas geralmente ocorrem quando não há antecedente de um processo viral ou vacinação, e, sobretudo, quando presente na idade adulta. Além disso, existem variantes desta síndrome e a raridade dessas entidades dificulta a relação precisa entre cada uma delas com a ADEM propriamente dita ou com a EM.⁽⁷¹⁾

Na análise da associação de ADEM e EM, considerando o que é preconizado pelo *International Pediatric MS Study Group*, destaca-se que existem evidências para o risco de conversão de ADEM em EM, após um episódio de ADEM com disseminação espacial ou temporal.⁽⁷²⁾

Doença de Marburg. Trata-se de uma condição rara de encefalomielite desmielinizante com manifestações similares às da EM, com início agudo de progressão rápida, agressiva e fatal devido ao aparecimento de lesões no tronco cerebral e medula cervical.⁽⁷³⁾ Ainda não está esclarecido se a doença de Marburg é uma forma maligna de evolução da EM ou se existem condições imunopatológicas que a classificam como uma doença específica.

Esclerose Concêntrica de Baló. Constitui uma doença rara sendo mais observada em indivíduos de origem asiática⁽⁷⁴⁾. Apresenta desmielinização aguda ou subaguda, curso monofásico fulminante com lesões grandes em típico padrão de anéis concêntricos de desmielinização.⁽⁷⁵⁾ Pacientes com EMRR podem apresentar o mesmo padrão de lesões.⁽⁶⁷⁾ Dentre os sinais clínicos, o indivíduo com esta doença pode manifestar cefaleias, hemiparesia, ataxia, afasia, distúrbios cognitivos/comportamentais e convulsões.⁽⁷⁶⁾ Apresenta taxas de mortalidade mais elevadas que na EM, podendo ocorrer em semanas a meses. Entretanto, quando presente em pacientes com EMRR,⁽⁷⁴⁾ não se associam a pior prognóstico.

Doença de Schilder. Esta variante tem início na infância tardia e adolescência, em uma faixa etária compreendida entre cinco e 15 anos de idade. Caracteristicamente, manifesta-se sob a forma subaguda e progressiva, com lesões desmielinizantes inflamatórias acometendo todas as áreas do sistema nervoso central e evoluindo com quadro clínico de cefaleia, confusão, alterações comportamentais, convulsões, NO, alterações no tronco encefálico, hemi ou tetraparesia, afasia, alterações esfinterianas e distúrbios do movimento. Podem ocorrer surtos e remissões em algumas situações específicas. Há casos com placas desmielinizantes do tipo EM, sobretudo em adultos jovens.⁽⁷⁷⁾

Alguns pacientes apresentam uma evolução benigna cuja existência é discutível. Essa forma, segundo a literatura, ocorre em 10% dos casos,⁽⁷⁸⁾ é diagnosticada de modo retrospectivo, tem como um dos critérios a manutenção plena da função em todos os sistemas neurológicos 15 anos após o início da EM.⁽⁷⁹⁾ Ocorrem em jovens na faixa 20 a 40 anos, com poucos surtos desde o início e sinais de remissão completa.

As EM de evolução maligna, são rápidas e frequentemente fatais, como na Doença de Marburg.

TRATAMENTO DOS SURTOS

Surtos são episódios de novos sintomas neurológicos focais ou agravamento de déficits anteriores sugestivos de um evento inflamatório desmielinizante agudo do SNC. Para ser considerado surto, é preciso que a alteração neurológica tenha duração maior de 24 horas e precedendo um período de estabilidade clínica de no mínimo 30 dias, na ausência de febre, aumento da temperatura ambiente ou infecção. Os surtos podem ser leves ou graves, sendo que os graves apresentam alteração neurológica importante com comprometimento funcional, e devem ser tratados com altas doses de corticoide por um curto período para reduzir o processo inflamatório. Episódios de aparente agravamento da doença são conhecidos como pseudo surtos e tem resolução espontânea.⁽⁸⁰⁾

Tanto nos surtos como na primeira manifestação da doença, o tratamento visa diminuir a intensidade e a duração dos sintomas, reduzindo as chances de sequelas persistentes. Uma metanálise concluiu que a corticoterapia é benéfica a curto prazo no surto, mas não há dados que permitam afirmar que tem capacidade de prevenir novos surtos ou reduzir a progressão da incapacidade.⁽⁸¹⁾

O tratamento recomendado para os surtos é com corticoides em altas doses (recomendação de nível A): 500 a 1000 mg ao dia de metilprednisolona (MP) por 3 a 5 dias, seguido ou não de corticoide oral em doses decrescentes por 21 dias. Não havendo, contudo, dados para fundamentar se a prática de corticoide via oral seguindo EV é útil. Não há também evidências conclusivas sobre o correto uso destas doses decrescentes.⁽⁸¹⁾ O tratamento pode ser feito em regime de “hospital dia” sem internação, dependendo da gravidade do caso. A metilprednisolona pode ser administrada em dose única diária ou dividida em duas vezes ao dia, e a opção de doses deve ser individualizada.^(82,83) Os corticoides são potentes anti-inflamatórios que induzem a apoptose dos linfócitos T através da ativação do receptor de glicocorticoide e levam a ruptura da membrana mitocondrial. Também reduz a migração de células inflamatórias para dentro do SNC, regulando a permeabilidade da barreira hemato encefálica.⁽⁸⁰⁾

O tratamento do surto grave deve ser iniciado o mais rápido possível, entretanto, o uso de corticoide ainda pode ser útil mesmo após um a dois meses do início dos sintomas, caso as manifestações clínicas ainda estejam em evolução ou recuperação incompleta.

A corticoterapia E.V. produz efeitos colaterais significativos como: hiperglicemia, intolerância gástrica, dispepsia e distúrbios psiquiátricos com euforia, depressão e, mais raramente, risco de suicídio. Sintomas menos comuns incluem distúrbio no paladar (gosto metálico), rubor, exacerbação de acne e insônia.⁽⁸⁴⁾ Antes de iniciar a corticoterapia recomenda-se exclusão de quadros infecciosos, testes de glicemia, RNI (International Normalized Ratio) principalmente para quem usa anticoagulante, creatinina e função hepática nos pacientes com doenças hepáticas. O controle de glicemia deve ser diário nos pacientes com risco de diabetes. Recomenda-se o uso de anti-helmínticos (Ivermectina 6 mg dose única ou thiabendazol) concomitante ao tratamento. Altas doses de metilprednisolona E.V. induzem a imediata queda na formação óssea e aumento na reabsorção, mas o efeito parece ser transitório.⁽⁸⁰⁾

Durante a gravidez e no período pós-parto o tratamento do surto é feito com pulsos curtos de 3 a 5 dias de metilprednisolona, e não há contra indicação absoluta devendo

ser observado um período de intervalo de 3 a 4 horas entre a infusão e a amamentação.⁽⁸⁵⁾

A plasmafêrese deve ser considerada como tratamento de surtos graves no caso de resposta insatisfatória ao uso do corticoide (nível B). O tratamento consiste em sete sessões (40-60 ml/Kg), em dias alternados para minimizar o risco de hipotensão.⁽⁸⁴⁾ Plasmafêrese não deve ser indicada no tratamento de formas progressivas secundária e primária da EM (nível A).⁽⁸⁶⁾

A imunoglobulina endovenosa (IGEV) parece não ter nenhum valor como terapia alternativa a metilprednisolona para o tratamento dos surtos (nível B).⁽⁸⁷⁾ O uso da imunoglobulina e uma opção no tratamento de surtos na gravidez e amamentação.⁽⁸⁸⁾

Nos pacientes em uso de Natalizumab é prudente usar pulsos curtos de no máximo três dias de metilprednisolona sem o uso posterior de doses decrescentes de corticoide oral após, como sugerido pelo FDA e o TOUCH program.⁽⁸¹⁾

REFERÊNCIAS

1. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 2010;9:A387-A394.
2. Datasus, abril, 2011. Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em: 04 jul. 2011.
3. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Disponível em: <www.abem.org.br>. Acesso em: 06 jul. 2011.
4. World Health Organization. Federation MSI. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008. WHO, 2008.
5. Ferreira MLB, Machado MIM, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde JR L, Santos S, et al. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2004;62(4):1027-32.
6. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001;104:208-13.
7. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP, Brazil. *Rev Brasil Epidemiol*. 2007;10:479-82.
8. Lana-Peixoto MA, Frota E, Campos GB, Botelho CM, Aragão AL. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Multiple Sclerosis*. 2002;8(Suppl):S38.
9. Rocha FC, Herrera LC, Morales RR. Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil: a population study. *Multiple Sclerosis*. 2002;8(Suppl):S41.
10. Ribeiro SBF, Maia DF, Ribeiro JB, Cardoso FAG, Silva C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2-A):184-187.
11. Grzesiuk AK. Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados em Cuiabá - Mato Grosso. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006;64:635-8.
12. Diniz DS, Melo MR, Moraes L, Arantes EAA. Estudo epidemiológico da prevalência de portadores de esclerose múltipla na cidade de Goiânia – protocolo e resultados iniciais. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2008;66:163.
13. Kaimen-Maciel DR, Medeiros M, Pistori R, Biaggio C, Rocha F, Lopes LHG. The prevalence of multiple sclerosis in two cities in the North of Parana state – Brazil. *MS Forum International*. 2004;10:S158.
14. Callegaro D, Sato D. Esclerose múltipla no Brasil: aspectos epidemiológicos da esclerose

- múltipla no Brasil: comparativo com estudos internacionais. São Paulo: Novartis, 2011. 14p.
15. Accelerated Cure Project. *Analysis of research into the role of trauma and stress in the etiology of multiple sclerosis*. August 31, 2007.
 16. Jelinek GA, Hasset CS. Managing multiple sclerosis in primary care: are we forgetting something? *Quality in Primary Care*. 2007;17: 55-61.
 17. Young CA. Factors predisposing to the development of multiple sclerosis. *Advance Access Publication*. 2011;104:383-6.
 18. Accelerated Cure Project . *Analysis of vaccinations as a possible cause of multiple sclerosis*. June 6, 2008.
 19. Ascherio A, Munger KL. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. *Ann Neurol*.2007;61(4):288-9.
 20. Ascherio A, Munger KL, SIMON C. Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol*.2010;9:599-612.
 21. Gasperini C, Grasso MG, Fiorelli M. A controlled study of potential risk factors preceding exacerbation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1995;59:303-5.
 22. Cook SD, Rohowsky-Kochan C, Bansil S. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol Scand*. 1995;161(supp):32-4.
 23. Franklin GM, Lorene N. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61:1032-34.
 24. Kämpfel T, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis. TNFRSF1A, TRAPS and multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:528-9.
 25. Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: Report of the Therapeutics and Technology Assessment. *Neurology*.1999;52;1737-51.
 26. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M. Pregnancy related relapse reduction in multiple sclerosis. *N Engl J Med*.1998;339(5):285-91.
 27. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung H.P. New concepts in the immunopathogenesis of the Multiple Sclerosis. *Nature Reviews*.2002;3:291-301.
 28. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996;85:2999-3002.
 29. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Ann Rev Immunol*.2005;23:683-747.
 30. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004;3:104-10.
 31. Celius EG, Harbo HF, Egeland T. Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000;178:132-5.
 32. Masterman T, Liggers A, Olson T. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;48:211-9.
 33. Hohlfeld R. “Gimme five”: future challenges in multiple sclerosis. ECTRIMS Lecture 2009. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(1):3-14.
 34. Ingram G, Hakobyan S, Robertson NP, Morgan BP. Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. *Clin Experimen Immunol*. 2008;155:128-39.
 35. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47:707-17.
 36. Lassmann H, Bruch W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications of diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*. 2001;7:115-21.

37. Fontoura P, Steinman L. Nogo in multiple sclerosis: growing roles of a growth inhibitor. *J Neurol Sci.* 2006;245:201-10.
38. Alexander JS, Harris MK, Wells SR, Mills G, Chalamidas K, Ganta VC et al. Alterations in serum MMP-7, MMP-9, IL-12p40 and IL-23 in multiple sclerosis patients treated with interferon- β 1b. *Multiple Sclerosis.* 2010;16(7):801-9.
39. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Hofberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in Multiple Sclerosis lesions. *Brain.* 2011;134:1914-24.
40. Börnsen L, Khademi, M, Olsson T, Sørensen OS, Sellebjerg F. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2011;17(1):32-42.
41. Nessler S, Brück W. Advances in multiple sclerosis research in 2009. *Neurology.* 2010;257(9):1590-3.
42. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of international survey. *Neurology.* 1996;46:907-911.
43. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Radünz VA, Utiumi MAT, Kay CSK, Scola RH. Influence of treatment in multiple sclerosis disability. An open, retrospective, non-randomized long-term analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(4):511-21.
44. Bejarano B, Bianco M, Gonzalez-Moron D, Sepulcre J, Goñi J, Arcocha J, et al. Computational classifiers for predicting the short-term course of multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2011;7:11:67.
45. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133(Pt7):1914-29.
46. Pickin M, Cooper CL, Chater T. The multiple sclerosis risk sharing scheme 7. monitoring study: early results and lessons for the future. *BMC Neurol.* 2009;9:1.
47. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. Disability 28. as an outcome in MS clinical trials. *Neurology,* 2008;71:624-31.
48. Miller DH, Leary SM. Primary progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6:903-12.
49. Daumer M, Neuhaus A, Herbert J, Ebers G. Prognosis of the individual course 42. of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. *J Neurol Sci.* 2009;287(Suppl 1):S50-S55.
50. Fontoura P. Formas clínicas Particulares – “Variantes” de Esclerose Múltipla. Outras doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas. In: Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia. *Introdução à Esclerose Múltipla.* Lisboa; 2010.
51. Weinshenker B. Diagnosis: to McDonald and beyond. In update on multiple sclerosis. American Academy of Neurology, 58th annual meeting, San Diego; 2006.
52. Sellner J, Schirmer L, Mühlau M. The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered. *J Neurol.* 2010;257:1602-11.
53. National MS Society (NMSS). Available at: <http://www.nationalmssociety.org>. Accessed July 9, 2011.
54. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, Battaglini M, Giorgio A, Portaccio E, et al. Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2011;29;6(4):e19452.
55. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of de CNS. A 10-year follow-up. *Brain.* 1998;121:495-503.
56. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson J, Miller DH. A longitudinal study

- os abnormality on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2002;346:158-64.
57. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4:281-8.
 58. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120 (Pt11):2059-69.
 59. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grive E, Capellades J, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:702-6.
 60. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50:121-7.
 61. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005 Dec; 58(6):840-6.
 62. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010 Feb 2;74(5):427-34.
 63. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revision to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.
 64. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, Kuenz B, Schanda K, Aboul-Enein F, et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One.* 2010 May5;5(5):e10455.
 65. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-15.
 66. Alper G, Petropoulou KA, Fitz CR, Kim Y. Idiopathic acute transverse myelitis in children: an analysis and discussion of MRI findings. *Multiple Sclerosis.* 2011 Jan17;(1):74-80.
 67. Canellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, Subirana MT, Gairin XM. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology.* 2007;49:393-409.
 68. Gavra M, Boviatsis E, Staurinou L, Sakas D. Pitfalls in the diagnosis of a tumefactive demyelinating lesion: a case report. *J Med Case Reports.* 2011 Jun7;5(1):217.
 69. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MMX, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120(Pt 6):1085-96.
 70. Jayakrishnan MP, Krischnakumar P. Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children. *J Pediatr Neurosci.* 2010 Jul;5(2):111-4.
 71. Reis F, Kobayashi E, Maciel EP, Zanardi VA, Netto JRM, Damasceno BP, et al. Ressonância magnética e características clínicas em adultos com doenças desmielinizantes monofásicas. Encefalomielite aguda disseminada ou uma variante da esclerose múltipla? *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3-B):853-9.
 72. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007; 68:S23-36.
 73. Walid MS, Sanoufa M. The diagnosis of Marburg disease is course-dependent. *Ger Med Sci.* 2010 Mar 2;8:6.
 74. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balo’s concentric sclerosis rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2004; 25 Suppl 4: S361-3.

75. Pearce JM. Balo's encephalitis periaxialis concentrica. *Eur Neurol.* 2007; 57:59-61.
76. Li Y, Xie P, Fan X, Tang HB: Balo's concentric sclerosis presenting with benign clinical course and multiple sclerosis-like lesions on magnetic resonance images. *Neurol India.* 2009;57:66-8.
77. Tselis AC, Lisak RP. Other demyelinating diseases. *Adv Neurol.* 2006; 98:335-49.
78. Marques JP. EM – Formas/Fases da doença. In: Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia. *Introdução à Esclerose Múltipla.* Lisboa; 2010.
79. Miller JR. Esclerose Múltipla. In: Rowland LP. *Merritt: Tratado de Neurologia.* 11ª. ed. Rio de Janeiro: GuanabaraKoogan, 2007. 887p.
80. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):264-72.
81. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L. Corticosteroids for Multiple Sclerosis I. Application for treatment exacerbations. *Neurotherapeutics.* 2007;4(4):618-26. Review.
82. Burton JM, O'Connor PW. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Multiple Sclerosis Group. Issue 3, 2009.
83. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology.* 2009 Dec 1;73:1842-48.
84. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbation. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):389-400.
85. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Psych.* 2008;79:1308-11.
86. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011 Jan 18;76(3):294-300. Review.
87. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease. *Eur J Neurol.* 2008 Sep;15(9):893-908.
88. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in Multiple Sclerosis. *J Neurol.* 2004 Sep;251(9):1133-7.

Recomendações para o
tratamento de esclerose múltipla
com imunomoduladores

Dr. Ailton de Souza Melo
Dr. Charles Peter Tilbery
Dra. Denise Sisterolli Diniz
Dr. José Artur Costa D'Almeida

Recomendações para o tratamento de Esclerose Múltipla com Imunomoduladores

AUTORES:

Dr. Ailton de Souza Melo

Dr. Charles Tilbery

Dra. Denise Sisterolli Diniz

Dr. José Artur Costa D’Almeida

INTRODUÇÃO

Os imunomoduladores são drogas que modificam a resposta imunológica sem interferir na produção e destruição dos linfócitos. Foram as primeiras drogas capazes de modificar a evolução clínica da EM, introduzidos no mercado na década de 1990. Inicialmente, estes medicamentos tinham como objetivo diminuir a frequência e intensidade dos surtos nas formas surto-remissão da doença. Com o advento da ressonância magnética, foi possível a detecção de lesões não sintomáticas, determinando a substituição dos critérios de Poser pelos de McDonald e a definição de uma nova entidade denominada síndrome clínica isolada (CIS). Este novo conceito nosológico permitiu que novos ensaios clínicos demonstrassem a eficácia e segurança dos imunomoduladores para retardar a evolução de CIS para EM clinicamente definida. No entanto, a evolução clínica dos pacientes, estudos de imagem e anatomopatológicos demonstraram que a EM, não apenas se constitui em um processo inflamatório autoimune, mas também apresenta degeneração neuronal progressiva. Desse modo, o acompanhamento dos pacientes provenientes dos ensaios clínicos iniciais, ensaios em laboratório e estudos em animais têm demonstrado aumento de sobrevida dos doentes e regeneração neuronal, apontando para um eventual efeito neuroprotetor dos imunomoduladores.

OBJETIVO

O propósito desse estudo é utilizar os ensaios clínicos existentes na literatura para identificar o nível de evidência para uso dos imunomoduladores existentes no Brasil (interferons e acetato de glatirâmer). Dessa forma, determinar a eficácia e segurança dos imunomoduladores como agentes capazes de diminuir a frequência dos surtos, retardar a evolução clínica e diminuir as lesões observadas na imagem de ressonância magnética de pacientes com EM ou síndrome clínica isolada.

MÉTODO

Foram avaliados apenas os estudos duplo-cegos, randomizados, comparados com placebo ou outro imunomodulador, que tenham número suficiente de pacientes para responder aos objetivos. Para avaliar a neuroproteção, foram utilizadas as extensões dos estudos pioneiros, estudos randomizados, duplo-cegos com desfecho primário ou secundário de atrofia cerebral ou cognição, estudos de sobrevida, estudos em animais

de laboratório e histoquímicos. Para os ensaios clínicos primários, foram considerados apenas aqueles que utilizaram erro tipo 1 < 5%. Devido ao grande número de artigos que preenchem os critérios de inclusão, foram escolhidos estudos clássicos, que tenham demonstrado grande aceitação entre os especialistas da área. Revisões sistemáticas associadas ou não a metanálises e diretrizes de outros países também foram consideradas.

IMUNOMODULADORES NA EM FORMA SURTO-REMISSÃO INTERFERONS

Os interferons são substâncias produzidas de organismos vivos (interferon beta 1b é extraído de *E. coli* e interferon beta 1a de ovário de hamster ou fibroblasto humano) e utilizados para o tratamento de várias enfermidades como hepatite e cânceres. Seu mecanismo de ação está relacionado à diminuição da resposta inflamatória do tipo TH1, que está aumentada em pacientes com EM.

O interferon beta 1b foi a primeira substância capaz de demonstrar efeitos benéficos na evolução clínica de pacientes com EM do tipo surto-remissão, mostrando redução na frequência e intensidade dos surtos e diminuição das lesões na imagem por ressonância magnética. Pacientes com EDSS de 0,0 a 5,5 e pelo menos dois surtos no ano anterior à admissão receberam placebo, 50 µg, ou 250 µg de IFN-1b em dias alternados. Após dois anos de acompanhamento verificou-se que a dose de 250 µg era mais eficaz, e após cinco anos essa eficácia era mantida, com um terço de redução da frequência de surtos por ano, e significativa redução da atividade da doença medida pela imagem por ressonância magnética.

O primeiro estudo com o interferon beta 1a 30 µg semanais tinha como desfecho primário determinar se esta substância seria capaz de diminuir a progressão da incapacidade de pacientes com EM surto-remissão. Foram avaliados pacientes com EDSS variando de 1,0 a 3,5, pelo menos dois surtos nos últimos três anos e nenhum nos últimos três meses. A medida de desfecho primário era um ponto de aumento no EDSS. O estudo demonstrou que o tratamento com interferon beta 1a reduziu a progressão da incapacidade, a frequência de surtos, o número e volume das lesões que captavam gadolínio.

O estudo PRISMS foi desenhado para verificar se 22 µg ou 44 µg de interferon beta 1a subcutâneo três vezes por semana seria superior a placebo para pacientes com EM de pelo menos um ano de duração, e pelo menos duas recidivas nos últimos dois anos da admissão. O desfecho primário era o número de recidivas. O estudo demonstrou que 22 µg era superior a placebo e 44µg era superior a esta última dose para diminuir o número de surtos, o número de lesões com captação de contraste e o volume das lesões à ressonância magnética, e aumento do tempo sem surto. A fase de extensão do estudo demonstrou eficácia de ambas as doses e sugeriu benefícios no tratamento precoce da EM surto-remissão.

ACETATO DE GLATIRÂMÉR

O estudo pioneiro com acetato de glatirâmer comparou o uso de 20 mg diário dessa substância com placebo em pacientes com EM surto-remissão, e tinha como desfecho primário a frequência de recidivas. Ao final de dois anos a taxa de recidivas e o tempo

para a primeira recidiva foi menor nos pacientes que fizeram uso de acetato de glatirâmer, e menor número de pacientes em uso de acetato de glatirâmer elevou o escore de EDSS quando comparado ao grupo de pacientes que recebeu placebo. Embora este ensaio não tenha avaliado exames de imagens, em estudo posterior verificou-se diminuição do número de lesões com captação de gadolínio e da carga de lesões nos pacientes em uso de acetato de glatirâmer quando comparados a placebo.

Comentários: Existem evidências suficientes para a recomendação dos interferons e acetato de glatirâmer para tratamento da forma surto-remissão da EM, evidência classe A.

Recomendações: os interferons e acetato de glatirâmer são indicados como medicamentos de primeira linha para tratamento da forma surto-remissão da EM.

COMPARAÇÃO ENTRE DROGAS

O primeiro estudo comparativo entre duas drogas ativas foi desenhado para determinar se 250µg de interferon beta 1b SC em dias alternados seria superior a 30µg de interferon beta 1a IM semanais em pacientes com EM do tipo surto-remissão (INCOMIN). Os pacientes eram elegíveis se apresentassem EDSS entre 1,0 e 3,5 e pelo menos dois surtos nos últimos dois anos, e nenhuma recidiva nos dois últimos meses precedentes à admissão. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes livres de recidivas e a proporção de pacientes sem novas lesões hiperintensas em T2. Após dois anos, os pacientes que fizeram uso de interferon beta 1b apresentaram menor número de surtos, menor progressão do EDSS e menos lesões hiperintensas à ressonância magnética, quando comparados àqueles que fizeram uso de interferon beta 1a IM.

O estudo EVIDENCE foi desenhado para comparar o uso de 44µg SC três vezes por semana de interferon beta 1a, com 30µg IM de interferon beta 1a semanal em pacientes com EM surto-remissão. O desfecho primário foi a proporção de pacientes livres de recidivas em 24 semanas. O “odds ratio” em 48 semanas foi de 1,5 (1,1 a 2,1) para permanecer livre de recidivas, favorecendo o uso de 44 µg de interferon três vezes por semana. Os pacientes que receberam 44µg de interferon três vezes por semana também tinham menos lesões ativas à ressonância magnética.

O estudo REGARD foi desenhado para comparar 44 µg de interferon beta 1a três vezes por semana com acetato de glatirâmer 20 mg ao dia em pacientes com EM surto-remissão. O desfecho primário foi tempo para a primeira recidiva. Não houve diferença no desfecho primário nem no número e volume de lesões ativas em T2.

O estudo BEYOND foi desenhado para comparar as doses de 250µg e 500µg de interferon beta 1b com 20 mg de acetato de glatirâmer em pacientes com EM surto-remissão. Todos os pacientes eram virgens de tratamento, tinham EDSS menor ou igual a cinco e pelo menos uma recidiva no ano anterior à admissão no estudo. O desfecho primário foi taxa de recidivas e os desfechos secundários foram: progressão de incapacidade, mudança no volume de lesões hipointensas em T1 e volume cerebral. Não houve diferença em nenhum dos desfechos.

Comentários: há evidências demonstrando que as apresentações com doses mais altas dos interferons (interferon beta 1b 250µg SC em dias alternados e interferon beta 1a 44µg SC três vezes por semana) são mais efetivas que aquelas com doses mais baixas

(interferon beta 1a 30µg IM semanal). No entanto, estão relacionadas a estudos de curta duração e não levam em consideração outros fatores como presença de anticorpos neutralizantes. Não há diferença entre as apresentações com doses mais elevadas de interferon em comparação ao acetato de glatirâmer.

Recomendações: a escolha deve ser feita pelo neurologista em acordo com o paciente, levando em consideração as peculiaridades do caso (gravidade e frequência dos surtos, carga lesional na imagem por RM e demais fatores prognósticos).

SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA

Uma vez definido que o uso de imunomoduladores modificava o prognóstico de pacientes com EM, diminuindo a frequência e intensidade dos surtos, veio a pergunta sobre o uso dessas substâncias na síndrome clínica isolada (CIS). A CIS é definida como a primeira manifestação clínica de uma EM surto-remissão. Episódios de neurite óptica, oftalmoplegia internuclear, mielite transversa incompleta, neuralgia trigeminal, síndromes cerebelares ou paréticas súbitas, em indivíduos com idade entre 15 e 50 anos devem ser investigados quanto à possibilidade de CIS. Para o diagnóstico de EM, há necessidade de imagem por ressonância magnética demonstrando disseminação no tempo e espaço, afastando outras enfermidades que possam mimetizar um surto de EM.

Os estudos utilizando interferons: CHAMPS (Controlled high risk subjects avonex multiple sclerosis prevention study); ETOMS (Early treatment of multiple sclerosis); BENEFIT (Betaseron in newly emerging MS for initial treatment) e acetato de glatirâmer: PRECISE (Presenting with a clinical isolating syndrome) demonstraram que o uso de imunomodulador retarda a evolução do paciente para a forma clinicamente definida de EM e diminui o número de lesões ativas na ressonância magnética.

Comentários: existem evidências suficientes para a recomendação dos interferons e acetato de glatirâmer para tratamento da síndrome clínica isolada alta risco para conversão para EM, evidência classe A.

Recomendações: os interferons e acetato de glatirâmer são indicados no tratamento da síndrome clínica isolada de alto risco.

FORMA SECUNDARIAMENTE PROGRESSIVA DA EM

O primeiro estudo desenhado para verificar a eficácia de interferon beta 1b em pacientes com a forma secundariamente progressiva de EM foi o EU-SPMS, o qual comparou 250µg de interferon beta 1b em dias alternados com placebo. Progressão secundária foi definida como um período de deterioração da doença independente de recidivas, mantido por tempo superior a seis meses, depois de um período de surto-remissão. O desfecho primário foi tempo para progressão da incapacidade definida como aumento do EDSS em pelo menos 1 se o EDSS era de 3,0 a 5,0 e de pelo menos 0,5 se o EDSS era de 6,0 a 6,5. O resultado demonstrou aumento do tempo para incapacidade, da taxa de recidivas e do volume de lesões em T2 no grupo que utilizou interferon.

O ensaio norte-americano (NA-SPMS), por outro lado, não demonstrou benefícios do interferon beta 1b, a não ser na taxa de recidivas e em um subgrupo de pacientes que apresentava recidivas mais frequentes antes da admissão.

O estudo SPECTRIMS avaliou a eficácia de 22µg e 44µg de interferon beta 1a SC três vezes por semana no tratamento da forma secundariamente progressiva de EM. O resultado não demonstrou diferença dos grupos que recebiam droga ativa quando comparados ao placebo na avaliação de progressão da incapacidade. No entanto, mostrou diferença favorável ao interferon na redução da taxa de recidivas.

O estudo IMPACT foi desenhado para determinar se interferon beta 1a 60µg uma vez por semana seria superior a placebo para retardar a progressão da incapacidade em pacientes com a forma secundariamente progressiva da EM. As medidas de desfecho primário foram as avaliações do MSFC (Multiple Sclerosis Function Composite), que compreende um teste de deambulação (“timed 25-foot walk”), avaliação do membro superior (“nine-hole peg test”) e cognição (PASAT 3). O resultado demonstrou que altas doses de interferon beta1a IM por semana diminuí o escore total do MSFC, principalmente relacionado à melhora do “nine hole peg test” e do PASAT 3. Não houve melhora do EDSS, mas houve diminuição da frequência de surtos em comparação com o placebo.

O estudo do Nordic SPMS Study Group foi realizado com o objetivo de avaliar se 22 µg de interferon beta 1a uma vez por semana seria superior a placebo para diminuir a progressão de pacientes com a forma secundariamente progressiva de EM. O desfecho primário foi o tempo para aumento de um ponto na escala de EDSS. O estudo demonstrou que na dose utilizada, interferon beta 1a não foi superior a placebo para diminuir a progressão da incapacidade e a taxa de recidivas.

Comentários: não existem evidências suficientes que os imunomoduladores retardem a progressão da doença, porém há evidências que os interferons (beta 1b 250 e beta 1a 44) reduzem a ocorrência de surtos ou atividade inflamatória na IRM na forma secundariamente progressiva da EM.

Recomendações: os interferons (beta 1b 250 µg e beta 1a 44 µg) são indicados no tratamento da forma secundariamente progressiva da EM na ocorrência de surtos.

EFEITOS COLATERAIS

INTERFERONS

Apesar de serem drogas seguras e não estarem relacionadas a risco de letalidade é comum a presença de efeitos colaterais nos pacientes em uso de interferons. Os principais são síndrome gripal, caracterizada por cefaleia, febre, mialgia e mal estar que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes, e dermatite no local da injeção que pode se apresentar como pápulas, nódulos e mais raramente lipodistrofia e úlceras. Com menos frequência, os pacientes podem apresentar depressão, aumento de enzimas hepáticas, leucopenia e hipotireoidismo. Estas manifestações são usualmente reversíveis com a suspensão da droga.

ACETATO DE GLATIRÂMÉR

Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados a reações cutâneas, caracterizadas por eritema, dor, prurido e nódulos subcutâneos no local da injeção e, mais raramente,

lipodistrofia. Uma reação sistêmica, caracterizada por dor ou aperto no peito, palpitações, dispnéia, rubor facial, sensação de calor e ansiedade, ocorre em 10 a 30% dos medicamentos, nas primeiras doses do medicamento.

Comentários: os interferons e o acetato de glatirâmer são drogas seguras com efeitos colaterais conhecidos e toleráveis.

Recomendações: avaliação periódica das transaminases hepáticas, TSH e do hemograma, além de monitorização clínica para mudança do humor ou ideação suicida.

FALHA TERAPÊUTICA

Considera-se falha terapêutica quando o paciente apresenta surtos repetidos ou progressão da incapacidade, conforme descrito abaixo ou até mesmo por eventos adversos não toleráveis com o uso adequado do imunomodulador.

EVENTOS ADVERSOS NÃO TOLERÁVEIS:

- anormalidades das enzimas hepáticas ou leucopenia;
- reação local severa ou reação sistêmica persistente após a injeção que interfira com as atividades da vida diária.

PERDA DE EFICÁCIA:

- manutenção ou aumento no número ou gravidade de surtos;
- aumento de um ponto quando o EDSS for de 3 a 5,5 ou de meio ponto quando for de seis ou mais pontos, persistente por mais de seis meses;
- piora cognitiva que interfira nas atividades da vida diária.
- lesões com captação de gadolínio ou aumento do número de lesões em T2 em duas ou mais ressonâncias magnéticas separadas por pelo menos três meses, demonstrando atividade persistente da atividade inflamatória da doença em pacientes com no mínimo 12 meses de tratamento.

Comentários: a falha terapêutica dos imunomoduladores pode estar relacionada a diversos fatores como efeitos colaterais, aderência, evolução da incapacidade ou frequência de surtos. Em qualquer das situações, a troca do medicamento deve ser feita utilizando critérios clínicos e laboratoriais, de acordo com o quadro do paciente.

Recomendações: considerar o aumento da dose de interferon, a troca de classe do imunomodulador ou a utilização de imunossupressor.

ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

Os interferons naturais são um grupo heterogêneo de proteínas com ação antiviral. Como todas as proteínas são imunogênicas, principalmente se utilizadas de forma repetida e por via subcutânea, há muito se conhece a existência de anticorpos neutralizantes (NABs) nos pacientes que fazem uso de interferons. Estudos com radioimunoensaio têm demonstrado que anticorpos contra interferon são encontrados em até 90% dos pacientes após 6 meses de uso da substância. Devemos salientar que a frequência e relevância clínica dos anticorpos dependem do tipo, via de administração, frequência e dose do interferon e da resposta imunológica individual.

Em relação à presença de anticorpos neutralizantes em pacientes utilizando interferons beta, os estudos de classe I têm avaliado a presença de NABs e sua repercussão clínica como desfecho secundário. Entretanto, já existem artigos suficientes para determinar que os anticorpos neutralizantes têm repercussão clínica variável.

Apesar de vários autores terem verificado anticorpos de ligação (BABs) relacionados ao uso de acetato de glatirâmer, não existem estudos demonstrando anticorpos neutralizantes ou repercussões negativas dos BABs em pacientes que fizeram uso de acetato de glatirâmer.

Comentários: os anticorpos neutralizantes estão presentes em número variável de pacientes em uso de interferons, e sua presença deve ser levada em consideração sempre que houver aumento do número de surtos após 1 ano de uso.

Recomendações: devido à dificuldade de mensuração de NABs nas pacientes em uso de interferons, a monitorização clínica dos surtos pode servir como parâmetro da eficácia clínica dos interferons.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ensaios clínicos realizados demonstram claramente que os atuais imunomoduladores são seguros e eficazes para diminuir a frequência e a intensidade dos surtos em pacientes com EM, aumentar o tempo para a transformação de síndrome clínica isolada em EM clinicamente definida e diminuir o número de lesões ativas à ressonância magnética. Em relação aos efeitos neuroprotetores dessas substâncias, as evidências são indiretas, mostradas em ensaios abertos, através de desfechos secundários, estudos em animais de laboratórios ou cultura de células. Entretanto, a análise do conjunto de evidências demonstra que o uso de imunomoduladores protege a degeneração do neurônio, diminui a frequência e internamentos hospitalares e aumenta a sobrevida dos pacientes. Em relação à segurança, com exceção de relatos esparsos, não há evidências de risco de morte com o uso dos atuais imunomoduladores, sendo os efeitos colaterais na maioria das vezes, tolerados pelos pacientes e controlados com facilidade pelos médicos.

LITERATURA RECOMENDADA

Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? *Curr Opin Neurol* 2000;13:235–40.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;35:1576–1582.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8:987–997.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatirâmer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (Pre-CISE study): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2009;374:1503–1511.

CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59:998–1005.

Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after the first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678–684.

Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at

presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489–1496.

Jacobs LD, Cookfair DL, Roodick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-94.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing–remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655–61.

Prisms (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498–504.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA 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

Paty DW, Li DK, Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis-II: MRI analysis results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:662-67.

Barkhof F, Polman CH, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. *Arch Neurol* 2007;64:1292–98.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389–97.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285–94.

PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498–504.

Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients. *International journal of MS care* 2002 (june suppl) 1-7.

Imunossupressores

Coordenadores:

Dr. Antônio Pereira Gomes Neto

Dr. Paulo Diniz da Gama

Participantes:

Dr. Anderson Kuntz Grzesiuk

Dra. Cristiane Franklin Rocha

Dr. Fernando Faria de A. Figueira

Dra. Maria Lúcia Brito

Dr. Thiago de Faria Junqueira

Imunossupressores

COORDENADORES:

Dr. Antônio Pereira Gomes Neto
Dr. Paulo Diniz da Gama

PARTICIPANTES:

Dr. Anderson Kuntz Grzesiuk
Dra. Cristiane Franklin Rocha
Dr. Fernando Faria de A. Figueira
Dra. Maria Lúcia Brito
Dr. Thiago de Faria Junqueira

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório agudo, característico da fisiopatologia da EM, vem servindo de fundamento para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas nesta doença.

Parte deste conhecimento foi gerado da observação do comportamento de células T, em particular de linhagem CD4 expressando um fenótipo Th1, em modelos experimentais animais. Deste modo, a pesquisa clínica em EM vem sendo focada na atuação do linfócito T no processo inflamatório.

Historicamente, as primeiras tentativas de tratar EM com ACTH ou esteróides representaram esforços pioneiros objetivando imunossupressão *sensu lato*. Drogas imunossupressoras mais antigas, como a metotrexato, vêm sendo utilizadas de longa data, com variados graus de eficácia.

A revolução representada pelo desenvolvimento das drogas imunomoduladoras modificou substancialmente esta abordagem. Estas drogas, no entanto, apresentam uma eficácia de certa forma limitada, em particular, naqueles pacientes com formas mais agressivas e/ou progressivas. Neste cenário, algumas terapias imunossupressoras mostraram eficácia em grupos seletos de pacientes tendo, entretanto, uso ainda limitado em vista de seus perfis de risco e efeitos colaterais. Por outro lado, há uma carência de estudos sistematizados e, conseqüentemente, de evidências científicas mais robustas para seu uso. Drogas imunossupressoras mais modernas demonstraram maior efetividade em estudos de fase III, restando ainda uma comprovação na prática diária para avaliar sua segurança.

CORTICOSTEROIDES

Estudos classe I e classe II demonstraram benefício no uso de curto prazo de glicocorticoide na recuperação funcional de pacientes em surto agudo de EM. ⁽¹⁻⁴⁾ Há, portanto, uma recomendação tipo A para seu uso nestes casos.

Quanto ao uso de corticosteroides a longo prazo, questão algumas vezes sugerida na prática clínica, quatro estudos randomizados placebos-controlados, apresentados em 2009, avaliaram o benefício de seu uso combinado com interferon beta. ⁽⁵⁻⁸⁾ Guardadas as limitações de cada um dos estudos, os resultados de dois deles sugerem que doses mensais de metil-prednisolona adicionados a interferon beta podem promover redução adicional na taxa de surtos ^(7, 8) (recomendação tipo B).

METOTREXATO

Droga antimetabólica, interfere na síntese do DNA por ação inibitória sobre a redutase do ácido hidrofólico e da biosíntese da timidina. Usado na dose de 7,5 mg semanal por via oral, em estudo randomizado placebo controlado envolvendo 60 pacientes com formas progressivas de EM, demonstrou alguma eficácia sobre a progressão da incapacidade, tendo sido bem tolerado.⁽⁹⁾ Estudo recente, retrospectivo, envolvendo 121 pacientes também com formas progressivas, empregou metotrexato por via intratecal na dose de 12,5 mg a cada 8-11 semanas por até oito ciclos. Os autores concluíram por boa tolerabilidade e ausência de progressão da incapacidade até um ano após a última dose empregada.⁽¹⁰⁾ Já a associação de metotrexato 20 mg semanais a interferon beta 1a IM foi avaliada em estudo envolvendo 313 pacientes com EM surto-remissão em atividade, não demonstrando benefício nem nos desfechos clínicos, nem nos de imagem.⁽⁵⁾

Em conclusão, com base em alguns poucos estudos, metotrexato em baixa dosagem é seguro e bem tolerado e, possivelmente, exerce um efeito favorável no curso da EM progressiva (recomendação tipo C), requerendo controle hematológico pelo risco de pancitopenia. Seu uso em doses mais elevadas pode acarretar efeitos adversos severos.

Deve-se observar que o uso do metotrexato contraindica temporariamente a utilização de alguns novos agentes terapêuticos, como o fingolimode e o natalizumabe. Por isso, nos dias atuais, a escolha deste e de outros agentes imunossuppressores deve ser criteriosamente avaliada.

CICLOFOSFAMIDA

Agente alquilante relacionado à mostarda nitrogenada. Seu efeito imunossupressor é exercido sobre células em divisão rápida e, por mecanismo desconhecido, induz uma transformação da resposta imune linfocitária de citocinas, do fenótipo Th1 para Th2. Apesar de não formalmente aprovada, a ciclofosfamida (CYC) tem sido usada principalmente como terapia de indução e resgate, reservada aos pacientes jovens, com formas mais agressivas da doença.

A linha de tratamento mais adotada consiste em pulsos mensais intravenosos, em doses que variam largamente, de 250 a 1500mg/m² de superfície corporal, associado ou não a metil-prednisolona intravenosa (MPIV).⁽¹¹⁾ Outros regimes preconizados incluem terapia de indução com 1 g de MPIV, e CYC em doses que variam de 600 a 1600mg/m², por curtos períodos, seguido de pulsos mensais por até três anos, respeitando-se dose máxima cumulativa de 80 a 100g. Algumas sugestões de esquemas terapêuticos envolvendo CYC:⁽¹¹⁾

Terapia de indução com CYC/MPIV: Iniciado com CYC 600mg/m² nos dias 1, 2, 4, 6, 8 acompanhado de MPIV 1g diário por 8 dias;

Pulsoterapia com CYC/MPIV após indução com MPIV (1g/dia por 5 dias): CYC inicia com 800mg/m², escalonando a dose até atingir contagem leucocitária de 2000/mm³; realizar a cada 4 semanas por 12 semanas, a cada 6 semanas por 12 semanas, a cada 2 meses por 12 meses; MPIV 1g em cada dose de CYC. Dose máxima: 1600mg/m².

Pulsoterapia com CYC em dosagem fixa: 800 a 1000mg/m², administradas a cada 4-8 semanas por 12 a 24 meses, com ou sem MPIV associada.

Terapia combinada com CYC administrada concomitantemente com interferon beta

ou acetato de glatirâmer, por períodos de tempo variáveis.

Foram relatados resultados positivos no uso pediátrico de CYC em formas graves da doença, em pequenas casuísticas.⁽¹²⁾

Bem tolerada, seu emprego, entretanto, pode ocasionar náuseas, vômitos e alopecia transitória, que cede com a retirada da droga. Enzimas hepáticas devem ser monitoradas bem como a contagem leucocitária. Cistite hemorrágica, risco de infecção, azoospermia, amenorreia, neoplasia de bexiga, miocardite e fibrose intersticial pulmonar são outros efeitos adversos severos relatados. A CYC é uma droga categorizada como classe D, para seu uso em gestantes.

Em conclusão, apesar da ausência de estudos classe I ou II, o uso da CYC em pulso-terapia intravenosa parece beneficiar pacientes jovens com doença agressiva (recomendação tipo C) e pacientes nas fases iniciais da forma secundariamente progressiva, com evidência de atividade inflamatória (recomendação tipo C), porém não parece alterar a evolução em casos progressivos (recomendação tipo B).

Deve-se observar que o uso da CYC, em qualquer tempo ou dose, contraindica definitivamente a utilização do fingolimode e temporariamente o uso do natalizumabe, conforme já citado anteriormente.

AZATIOPRINA

Agente citotóxico análogo da purina que atua sobre a ativação, proliferação e diferenciação de populações linfocitárias competindo com nucleotídeos de seu DNA, a azatioprina é empregada em controle de rejeição a transplantes e no tratamento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide.

Uma recente revisão da Cochrane que avaliou cinco estudos randomizados, incluindo 698 pacientes, mostrou uma redução na taxa de surtos na ordem de 20% em três anos, visível já no primeiro ano de seguimento.⁽¹³⁾ Usualmente bem tolerada, a dose inicial recomendada é de 25 a 50 mg/dia, chegando até 150 a 200 mg/dia (2-3 mg/kg/dia). Efeitos colaterais gastrointestinais são frequentes, mas facilmente contornados com titulação da dose. O risco de depressão de medula óssea impõe controle hematológico, mantendo uma contagem leucocitária na faixa de 3000/mm³. Toxicidade hepática com elevação de enzimas foi mais frequente do que no grupo placebo, mas com pequeno impacto no seguimento. O desenvolvimento de linfoma não Hodgkin e neoplasia de pele está relacionado a tratamentos prolongados (5 a 10 anos de duração) e doses cumulativas acima de 600 g.⁽¹⁴⁾ Entretanto, os dados deste estudo - que envolveu grande casuística - sugerem que o risco de câncer associado à azatioprina seja baixo em pacientes com EM, com um possível aumento após 10 anos de uso contínuo.⁽¹⁴⁾

Em conclusão, com bases em estudos classe I e II, é possível que a azatioprina reduza a taxa de surtos em pacientes com EM surto-remissão, com pequena incapacidade e pouca atividade de doença (recomendação tipo C), o que justificaria seu emprego como alternativa naqueles com intolerância a medicação parenteral. Seu efeito na progressão da incapacidade não foi demonstrado (recomendação tipo U). O uso da azatioprina em associação com interferon beta é frequente na prática, porém ainda sem avaliação conclusiva. Estudos neste sentido estão em curso (recomendação tipo U).

O uso da azatioprina contraindica temporariamente a utilização de alguns novos agentes terapêuticos, conforme já comentado anteriormente.

MITOXANTRONA

Agente antineoplásico desenvolvido nos anos 1970, utilizado no tratamento de neoplasias de pulmão, próstata, linfoma e leucemia. Potente imunossupressor atua reduzindo a resposta imune por inibição da proliferação de macrófagos, linfócitos T e B, induz a apoptose de linfócitos B e impede a apresentação de antígenos. Além disso, diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral e interleucina 2. O mecanismo de ação exato, não está totalmente esclarecido.

A sua eficácia nas formas surto-remissão com surtos frequentes e/ou remissões incompletas, e na EM secundariamente progressiva com rápida progressão, foi atestada em quatro estudos metodologicamente adequados.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ Além disso, outros estudos abertos recentes vêm confirmando a sua eficácia.^(19,20)

Regimes terapêuticos diferentes foram utilizados nos estudos principais. Recomenda-se a utilização de 12 mg/m² de superfície corporal, a cada três meses, com dose cumulativa máxima de 120 a 140 mg, admitindo-se o fracionamento mensal destas doses.

O uso do mitoxantrona esta relacionado ao aumento do risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade, com redução da fração de ejeção miocárdica, leucemias agudas, depressão da medula óssea, teratogenicidade e amenorreia.

É fortemente recomendada a realização de avaliação hematológica e da função miocárdica antes da primeira infusão e de todas as infusões subsequentes. Devido à possibilidade do aparecimento destas complicações mesmo tardiamente, às vezes anos depois da interrupção da medicação, é recomendado que estas avaliações continuem a ser realizadas regularmente por tempo indeterminado.

Em conclusão, baseado em estudos classe II e III, pode-se concluir que o mitoxantrona provavelmente diminui a taxa de surtos da EM (recomendação tipo B).

Deve-se observar que o mitoxantrona, conforme já comentado anteriormente, contraindica temporariamente o uso do natalizumabe e definitivamente o uso do fingolimode.

CLADRIBINA

Apesar dos resultados favoráveis dos ensaios clínicos quanto à eficácia,^(21, 22) o fabricante decidiu que os estudos em curso da cladribina serão completados e, após seu encerramento, a droga será retirada do mercado em virtude de problemas relacionados aos dados de segurança.

FINGOLIMODE

O fingolimode é um agonista não seletivo da esfingosina 1-fosfato (S1P), ativando quatro dos cinco subtipos de receptores da S1P: S1P₁, S1P₃, S1P₄ e S1P₅. A S1P e seus receptores estão envolvidos em uma série de sistemas fisiológicos, especialmente os sistemas imunológico, nervoso e cardiovascular.⁽²³⁾ A ação principal do fingolimode decorre da retenção de determinados subgrupos de linfócitos nos linfonodos. As células que expressam CCR7+, como os linfócitos T virgens e de memória central (TCM) são

impedidos de sair dos linfonodos e, por conseguinte, não entram no sistema nervoso central, diminuindo a resposta autoimune no mesmo. Isso determina uma redução mais marcante dos linfócitos CD4+ e das células TCM que produzem a interleucina-17 que desempenham importante papel na fisiopatologia da EM. Por outro lado, o fingolimode não retém nos linfonodos as células CCR7-, como os linfócitos T de memória efetora (TEM), relevantes na imunidade contra as infecções.^(24, 25)

Estudos piloto mostraram uma redução de 55% na taxa anualizada de surtos, comparado ao grupo placebo; 86% dos pacientes estavam livres de surtos comparados a 66% do grupo controle. Após seis meses de tratamento houve uma redução na atividade de doença nas imagens de ressonância magnética, da ordem de 80%.^(26, 27)

Após dois ensaios clínicos fase III em 2010 a droga foi aprovada em vários países para o tratamento, da forma surto-remissão da EM, na dose de 0,5 mg, via oral, uma vez ao dia.^(28, 29)

Efeitos colaterais mais comuns foram bradiarritmia na primeira dose, podendo desencadear bloqueio átrio-ventricular, normalmente de primeiro ou, em menor frequência, de segundo grau, tipo Wenckebach. Esses bloqueios tendem a ser assintomáticos, transitórios, com uma duração inferior a 24 horas. Foi descrito ainda um leve aumento da pressão arterial, na faixa de 8 mmHg, elevação das enzimas hepáticas, edema macular reversível, ocorrendo do terceiro ao quarto mês de uso da medicação, predominantemente em pacientes diabéticos, infecções leves de vias aéreas superiores e inferiores e um leve aumento, dose dependente, da resistência das vias aéreas. Foram descritos dois casos fatais de encefalite herpética na dose maior, de 1,25 mg. Por fim, foram descritos alguns casos de carcinoma de pele, embora não tenha sido possível determinar a presença de uma correlação desse tipo de lesão com o uso do fingolimode. Em virtude desses efeitos, preconiza-se fazer a primeira dose em nível hospitalar, precedida de uma avaliação cardiológica. Recomenda-se acompanhamento oftalmológico, em especial em pacientes diabéticos ou sintomáticos. Pacientes sem histórico de varicela, herpes simples tipos 1 e 2 e rubéola, ou sem vacinação para varicela e rubéola, devem ser submetidos a avaliação sorológica prévia e vacinados se forem negativos. O início do tratamento com fingolimode deve ser iniciado apenas um mês após a vacinação. É recomendável a realização de radiografia de tórax e, eventualmente, avaliação pneumológica, com prova funcional respiratória em pacientes sintomáticos.

O fingolimode é uma droga categorizada como classe C, para seu uso em gestantes.

Em conclusão, baseado em estudos classe I, existe evidências suficientes para a recomendação do uso do fingolimode para tratamento de pacientes com a forma surto-remissão da EM (recomendação tipo A). Como se trata de droga nova no mercado, com mecanismo de ação peculiar e perfil de efeitos colaterais distintos, ainda que aprovada recentemente pela classe médica como droga de primeira linha, recomendamos seu uso criterioso como primeira opção terapêutica.

Em função de seu mecanismo de ação, não deve ser usada em pacientes que fizeram uso prévio da ciclofosfamida ou mitoxantrona. Há que se aguardar pelo menos seis meses antes de iniciar o fingolimode em pacientes que usaram metotrexato, azatioprina, natalizumabe ou imunoglobulina, e 30 dias naqueles que fizeram uso de corticosteroides (recomendação tipo C).

REFERÊNCIAS

1. Milligan, N.M., R. Newcombe, and D.A. Compston, *A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1987. 50(5): p. 511-6.
2. Bethoux, F., D.M. Miller, and R.P. Kinkel, *Recovery following acute exacerbations of multiple sclerosis: from impairment to quality of life*. Multiple Sclerosis, 2001. 7(2): p. 137-42.
3. Sellebjerg, F., et al., *Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS*. Neurology, 1998. 51(2): p. 529-34.
4. Beck, R.W., et al., *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis*. The Optic Neuritis Study Group. The New England journal of medicine, 1992. 326(9): p. 581-8.
5. Cohen, J.A., et al., *Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS*. Neurology, 2009. 72(6): p. 535-41.
6. Havrdova, E., et al., *Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2009. 15(8): p. 965-76.
7. Sorensen, P.S., et al., *NORDic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet neurology, 2009. 8(6): p. 519-29.
8. Ravnborg, M., et al., *Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial*. Lancet neurology, 2010. 9(7): p. 672-80.
9. Goodkin, D.E., et al., *Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis*. Annals of Neurology, 1995. 37(1): p. 30-40.
10. Sadiq, S.A., E.V. Simon, and L.M. Puccio, *Intrathecal methotrexate treatment in multiple sclerosis*. Journal of neurology, 2010. 257(11): p. 1806-11.
11. Weiner, H.L. and J.A. Cohen, *Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects*. Multiple Sclerosis, 2002. 8(2): p. 142-54.
12. Makhani, N., et al., *Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis*. Neurology, 2009. 72(24): p. 2076-82.
13. Casetta, I., G. Iuliano, and G. Filippini, *Azathioprine for multiple sclerosis*. Cochrane database of systematic reviews, 2007(4): p. CD003982.
14. Confavreux, C., et al., *Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study*. Neurology, 1996. 46(6): p. 1607-12.
15. Esposito, F., et al., *Comparative study of mitoxantrone efficacy profile in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2010. 16(12): p. 1490-9.
16. Hartung, H.P., et al., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial*. Lancet, 2002. 360(9350): p. 2018-25.
17. Millefiorini, E., et al., *Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome*. Journal of neurology, 1997. 244(3): p. 153-9.
18. Edan, G., et al., *Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2011.
19. Le Page, E., et al., *Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2008. 79(1): p. 52-6.

20. Le Page, E., E. Leray, and G. Edan, *Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study*. Multiple Sclerosis, 2011. 17(7): p. 867-75.
21. Giovannoni, G., et al., *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. The New England journal of medicine, 2010. 362(5): p. 416-26.
22. Cook, S., et al., *Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study*. Multiple Sclerosis, 2011. 17(5): p. 578-93.
23. Brinkmann, V., et al., *Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis*. Nature reviews. Drug discovery, 2010. 9(11): p. 883-97.
24. Chun, J. and H.P. Hartung, *Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis*. Clinical neuropharmacology, 2010. 33(2): p. 91-101.
25. Mehling, M., et al., *Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis*. Neurology, 2011. 76(8 Suppl 3): p. S20-7.
26. Comi, G., et al., *Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results*. Multiple Sclerosis, 2010. 16(2): p. 197-207.
27. Kappos, L., et al., *Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis*. The New England journal of medicine, 2006. 355(11): p. 1124-40.
28. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. The New England journal of medicine, 2010. 362(5): p. 402-15.
29. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. The New England journal of medicine, 2010. 362(5): p. 387-401.

Anticorpos monoclonais
em Esclerose Múltipla

Coordenadores:

Dr. Luiz Domingos Mendes Melges

Participantes:

Dr. Marcos Papais Alvarenga

Dra. Maria Lúcia Vellutini Pimentel

Anticorpos monoclonais em Esclerose Múltipla

COORDENADORES:

Dr. Luiz Domingos Mendes Melges

PARTICIPANTES:

Dr. Marcos Papais Alvarenga

Dra. Maria Lúcia Vellutini Pimentel

INTRODUÇÃO

Os anticorpos monoclonais (AcMs) estão entre os mais poderosos instrumentos em pesquisa básica e são frequentemente utilizados em vários testes laboratoriais diagnósticos.

A base para a tecnologia de AcMs foi relatada por Kohle e Milstein⁽¹⁾ que, em uma única célula de rato produtora de anticorpos B, fundiram uma célula de mieloma, para criar uma célula imortalizada que secretasse um anticorpo de especificidade conhecida. O primeiro AcM direcionado contra a pan molécula CD3 de célula T (Anti CD3 ou OKT3), AcM murino, foi licenciado para tratamento de rejeição ao halo enxerto. No entanto, seu uso foi dificultado pela alta incidência de reações alérgicas devido a forte reação humana ao antianticorpo de rato.⁽²⁾ Isto levou ao desenvolvimento de AcMs quiméricos, com a inclusão de proteína humana, de forma que uma região variável de AcM murino fosse ligada a uma região constante humana.⁽³⁾ Com objetivo de diminuir ainda mais a imunogenicidade, os AcMs foram humanizados através da inserção de enxertos na região variável apenas dos resíduos que determinam a especificidade antigênica (AcM Humanizado).⁽⁴⁾ O desenvolvimento de AcMs humanizados que, especificamente bloqueiam moléculas relevantes na patogênese de uma determinada doença, determinou a expansão das opções terapêuticas com o desenvolvimento de novas terapias para neoplasias e doenças inflamatórias crônicas.⁽⁵⁾ A geração de AcMs completamente humanos foi possível através do uso de ratos transgênicos que expressam genes de imunoglobulina humana (AcMs humanos).^(6,7) Apesar de a humanização ter ajudado a reduzir o potencial imunogênico, o problema da imunogenicidade ainda persiste.

MODOS DE AÇÃO

Os AcMs consistem em dois fragmentos distribuídos em um formato Y, o fragmento que se liga ao antígeno (Fab) e o fragmento que se liga ao complemento (Fc), o qual modula a atividade da célula imune, determinando a ligação do AcM a diferentes receptores Fc das células imunes ao complemento.⁽⁸⁾

Os principais mecanismos de ação dos AcMs podem ser assim definidos:⁽⁹⁾

1. Antagonismo: bloqueando a interação entre um receptor e seu ligante, impedindo a sinalização. Ex: Natalizumabe.
2. Sinalização: induzindo a transdução do sinal pela ligação com o receptor. Ex: Rituximabe.

3. Citólise dependente de complemento: O AcM pode lisar células T ou B. Ex: Alemtuzumabe.

4. Citólise celular mediada por Acs: O AcM pode lisar células através de citólise celular mediada por anticorpos através da interação com um receptor Fc (fragmento cristalizável) que é expressado nos monócitos, células NK ou graulócitos.

5. Transportando substâncias para atingir os tecidos. Ex: toxinas, radionuclídeos, pró-drogas. Mecanismo este não utilizado em EM.

ANTICORPOS MONOCLONAIS NA EM

Os AcMs como opção terapêutica na esclerose múltipla (EM) são direcionados a moléculas do sistema imune, essas terapias emergente têm potente efeito imunomodulatório direto e indireto.⁽⁸⁾

Atualmente, diversos AcMs estão sendo testados em pacientes com EM, tanto nas formas surto remissão (EMSR) como secundariamente progressiva (EMSP). Os AcMs como Alemtuzumabe, Daclizumabe, Rituximabe, Muronomabe e outros, encontram-se em diferentes fases de estudos clínicos para a EMSR.⁽⁸⁾ Dentre estes, o Alemtuzumabe⁽¹⁰⁾ está em fase avançada de estudo fase III. O Natalizumabe (NTZ), AcM do tipo humanizado, é único aprovado para o tratamento da EMSR.

NATALIZUMABE NA EM

O FDA aprovou o seu uso em novembro de 2004 após a publicação de dois estudos fase III, o AFFIRM e o SENTINEL.⁽⁵⁾ No estudo AFFIRM o NTZ em monoterapia comparado a placebo reduziu a taxa anual de surtos em 68% e a probabilidade cumulativa da progressão da incapacidade sustentada em 42% a 54% ao longo de 2 anos.⁽¹¹⁾ No estudo SENTINEL comparou-se NTZ e Avonex com placebo e Avonex. Os resultados foram positivos para o primeiro grupo, sendo observada uma redução de 55% na taxa anual de surtos e redução de 24% no risco de progressão da incapacidade sustentada no EDSS em um período de dois anos.⁽¹²⁾ Entretanto, em fevereiro de 2005, devido à identificação de dois casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) no SENTINEL, o laboratório fabricante retirou o NTZ do mercado para investigação. Posteriormente, em julho de 2006, após dados adicionais de segurança, o NTZ foi reintroduzido em apresentação comercial, com a aprovação do FDA, sob um programa de vigilância restrito e indicações específicas de uso.⁽⁵⁾

O NTZ é um antagonista da integrina $\alpha 4$ (subunidades $\beta 1$ e $\beta 7$) expressa na superfície dos leucócitos, tendo um papel essencial na migração destas células através da barreira hematoencefálica para o sistema nervoso central (SNC) que é uma etapa importante no desenvolvimento de lesões inflamatórias na EM. Ao se ligar à integrina $\alpha 4$ o NTZ impede sua capacidade de interagir com o VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular) impedindo a adesão e migração de leucócitos ativados ao SNC, bem como diminui a ativação celular e promove a apoptose de linfócitos.^(13, 14)

1) Qual a indicação para o uso do NTZ e o grau de recomendação?

O medicamento é indicado para o tratamento de pacientes com EMSR, imunocompetentes, com alta atividade inflamatória de doença, nas seguintes condições.^(5, 11, 12, 15)

(1) Pacientes com intensa atividade de doença, apesar de tratamento com imunomodulador (Interferon beta 1^a ou Acetato de Glatirâmer). O consenso em falha terapêutica pode-se considerar complexo e muito discutível, porém, em uma revisão de Rudick e Polman, analisando e avaliando os resultados clínicos e parâmetros de RMN de uma forma mais objetiva consideraram: que durante um período de uma ano, pacientes que desenvolveram lesões hiperintensas em T2, e ao menos uma lesão captante de gadolínio, lesões hipointensas em T1, com a presença ou não a sinais de atrofia cerebral, associados a uma progressão na escala de incapacidade e/ou a um maior número de surtos, pode-se considerar falha terapêutica.⁽²³⁾

(2) Pacientes com doença inicialmente rápida e agressiva, caracterizada por pelo menos 2 surtos incapacitantes em um ano e uma ou mais lesões captantes de gadolínio na ressonância nuclear magnética cerebral ou um aumento significativo da carga lesional em T2, quando comparada ao exame anterior.

O NTZ possui nível de evidência 1A como recomendação no tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla com alta atividade de doença. Reduz a taxa de surtos e a taxa de progressão da incapacidade (avaliada pelo EDSS). Na ressonância magnética de crânio, observa-se a redução das lesões captantes de gadolínio, hiperintensas em T2, hipointensas em T1 ou do volume das lesões pré-existentes hiperintensas em T2.⁽¹⁵⁾

2) Há indicação do uso do NTZ nas formas progressivas de EM (EMSP e EMPP)?

Não há indicação formal para o uso do NTZ nestas formas de esclerose múltipla,⁽¹⁵⁾ porém no estudo fase II ⁽¹⁶⁾, foram selecionados pacientes com formas secundariamente progressivas com surtos, com EDSS até 6,5, além de pacientes com formas surto-remissão. O estudo descreveu benefício nas medidas clínica e radiológica, porém não analisou os dois subgrupos separadamente. O valor deste tratamento na EMSP é desconhecido (Nível U).⁽¹⁵⁾ Não há informações de estudos da droga em pacientes com forma primária progressiva (EMPP).

Recomendação: O NTZ não está indicado nas formas SP.

3) Qual o esquema terapêutico aprovado para o uso do NTZ?

O NTZ foi aprovado para uso em MONOTERAPIA, na dose de 300 mg (IV) a cada 28 dias. Indica-se período de “washout” de 14 dias para imunomoduladores e de 3 a 6 meses para imunossupressores. Nos pacientes em uso prolongado de imunossupressão, deve ser considerado um intervalo maior de “washout”. No entanto, não existem dados definidos até o momento sobre o intervalo de tempo mais seguro.^(5, 13, 15)

A medicação é apresentada em ampola de 15 ml, que deve ser diluída em 100 ml de soro fisiológico 0,9% e infundida em 1 hora, preferencialmente em bomba infusora, por via endovenosa. Depois de concluída a infusão, deve ser administrado 500 ml de soro fisiológico 0,9% por uma hora. O tempo total do tratamento é de 2 horas e, neste período, devem ser aferidos os sinais vitais do paciente a cada 30 minutos. Caso ocorra algum desconforto, poderá ser reduzida a velocidade da infusão.⁽¹⁷⁾

4) Quais as complicações de seu uso?

(a) Relacionadas à infusão (durante as 2 horas de tratamento): reações infusionais

leves e reações de hipersensibilidade.^(11, 12, 17)

- Reações infusionais leves: dor de cabeça, tonteira e náuseas. Deverão ser tratadas sintomaticamente e não indicam a interrupção do tratamento.
- Reações de hipersensibilidade a droga (reações alérgicas ou reações anafiláticas/anafilactoides): urticária, febre, coceira, calafrio, prurido, dermatite alérgica, reações sistêmicas. Deverão ser tratadas de forma específica e indicam interrupção definitiva do tratamento.

(b) Efeitos colaterais ao uso regular do tratamento.

No estudo fase III (AFFIRM), a comparação entre pacientes tratados com NTZ em monoterapia com placebo houve somente diferença estatisticamente significativa quanto à fadiga e às reações alérgicas. Efeitos colaterais como leucocitose e aumento de enzimas hepáticas é recomendada monitorização mensal. Também foram descritos outros efeitos colaterais como cefaleia, infecções (nasofaringite, gripe, infecção do trato respiratório superior, infecção urinária), artralgia, desconforto torácico, síncope, depressão, rash, prurido, dermatite, dismenorrea ou amenorrea, vertigem, tremor, tumores em ambos os grupos.⁽¹¹⁾

Foram descritos posteriormente, em pacientes tratados com NTZ em monoterapia, casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).⁽¹⁸⁾ A LEMP é uma doença desmielinizante rara e progressiva do cérebro causada pela infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC (JCV), um poliovírus humano comum e difundido, que se acredita estar presente na maioria dos indivíduos saudáveis com soroprevalência de 20-80%. Sua apresentação clínica clássica é uma tríade de demência progressiva, disfunção motora e perda da visão. Ocorre predominantemente em indivíduos imunocomprometidos com deficiência pelo HIV, malignidades hematológicas, transplantes de órgãos e terapias imunossupressoras.⁽¹³⁾

5) Como diagnosticar LEMP em pacientes com EM tratados com NTZ?

Nos casos de suspeita de LEMP, a primeira medida é a suspensão imediata do tratamento.

O quadro clínico inicial da LEMP pode ser difícil de distinguir de um surto de EM. Não há sinais patognomônicos que os diferenciem. A LEMP é uma doença subaguda que se desenvolve em semanas e piora progressivamente tendo como sintomas típicos mudanças de comportamento e alterações cognitivas, disfunção visual e motora. O seu desenvolvimento pode ser agressivo podendo levar a morte entre 3-6 meses. Dessa forma, a vigilância clínica, bem como o aconselhamento familiar sobre os possíveis sintomas anteriormente citados são fundamentais para o reconhecimento precoce desta condição.

Na suspeita de LEMP deve ser realizada ressonância magnética de crânio com gadolínio e comparada a um exame pré tratamento, com objetivo de diferenciar da EM. As lesões típicas da LEMP são geralmente difusas e subcorticais, podem ser encontradas na substância branca, são raras no córtex e tipicamente tem contornos mal definidos e irregulares com destruição das fibras U. As lesões progredem continuamente sem, entretanto, apresentarem efeito de massa e tampouco serem específicas. Além da ressonância, as investigações laboratoriais incluem a análise do LCR com PCR do vírus JC, embora na fase inicial o LCR seja geralmente negativo, o que não exclui o diagnóstico e indica a

necessidade de repetição deste exame.⁽¹³⁾ Em casos de suspeita de LEMP com PCR para JCV no LCR negativo, deve ser considerada biópsia cerebral.^(5, 19)

6) O uso do NTZ aumenta o risco de LEMP?

Com base nos dados dos estudos clínicos, o risco de LEMP associado ao NTZ foi estimado como sendo de 1 (um) caso para cada 1000 pacientes com esclerose múltipla, sobre um período médio de tratamento de 17,9 meses com NTZ. Este risco está diretamente relacionado ao tempo de tratamento sendo maior quando se estender por mais de 24 meses. O uso prévio de imunossuppressores aumenta em até oito vezes este risco^(5,14,15,18,19). Entretanto, não há contra indicação formal para o uso de NTZ em pacientes previamente tratados com imunossuppressores.^(14,18)

O teste sanguíneo para DNA de JCV é uma opção atraente para a monitorização, pois é menos invasivo que o teste de líquor porém, o teste tem baixa sensibilidade e baixo valor preditivo; portanto, no momento, ainda não seria um teste considerado imprescindível para iniciar o tratamento com NTZ.⁽²⁴⁾

Outro teste sanguíneo a ser considerado para a detecção de anticorpos anti-JCV é o ELISA. Os estudos mostraram maior sensibilidade sendo uma ferramenta a mais para acompanhar os pacientes com maior risco de desenvolverem LEMP.⁽²⁵⁾ Em breve tal teste estará disponível no mercado.

7) Como tratar a LEMP?

Está indicado realizar plasmafêrese (PE) com objetivo de remover rapidamente o NTZ circulante e restabelecer a vigilância imunológica do SNC. O esquema de PE recomendado são cinco sessões em dias alternados, estimando-se uma dessaturação > 95% de NTZ ligados aos linfócitos.

Após a realização da PE, num tempo médio de dias a semanas, uma resposta imunológica chamada Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (IRIS) ocorre com grande frequência.^(14, 18) A IRIS se caracteriza por inflamação intensa nos locais de atividade da LEMP, determinando assim, piora do quadro neurológico. Nessa situação o uso de corticoides em pulsoterapia (metilprednisolona) está indicado.⁽²¹⁾

Outras abordagens terapêuticas foram discutidas no tratamento da LEMP como a terapia antiviral, o uso de mefloquina, mirtazapina, uso de bloqueadores de receptores de serotonina 2 α (possível prevenção da infecção da oligodendróglia pelo JCV), fatores de crescimento hematopoiético, com o objetivo de diminuir a progressão da doença sem que a eficácia destas tratamentos tenha sido comprovada.⁽²⁰⁾

8) Quais as implicações dos anticorpos anti-NTZ?

No estudo AFFIRM (fase III) 9% dos pacientes que estavam em tratamento com NTZ desenvolveram anticorpos, dentre estes, 6% foram persistentes e confirmados aos três meses de tratamento, em 82% destes casos.^(11, 22) Nos pacientes que desenvolveram anticorpos persistentes observou-se maior incidência de efeitos colaterais relacionados à infusão e menor eficácia do tratamento, recomendando-se a interrupção da terapêutica. Recomenda-se também testar repetidamente os anticorpos neutralizantes, uma vez positivos nos primeiros seis meses, pois em muitos casos, os anticorpos podem ser transitórios e assim não influenciar na resposta clínica.⁽¹⁴⁾

9) Quais são as contraindicações para o uso do NTZ?

Doenças que cursam com imunodepressão ou imunossupressão:

- (a) Neoplasias
- (b) Hepatite viral ativa
- (c) Impossibilidade de realizar ressonância magnética
- (d) Radioterapia prévia
- (e) História de melanoma
- (f) Terapia imunossupressora prévia (importante sua duração)
- (g) Disfunção hepática vigente ou prévia
- (h) Idade (<18 e >65 anos)
- (i) Suspeita de LEMP
- (j) Infecção ativa
- (k) Febre a esclarecer ou qualquer outra condição clínica em investigação
- (l) Gravidez (grau de evidência C) se engravidar suspender
- (m) Amamentação – não há evidência da excreção do NTZ no leite materno.

REFERÊNCIAS

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of prede. ned. specificity. *Nature* 1975; 256: 495-97.
2. Reichter JM, Rosensweig CJ, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nat Biotechnol* 2005; 1073-78.
3. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6851-55.
4. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementary-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1986; 321:522-25.
5. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Wiendl H , Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255 (10):1449-63.
6. Hoogenboom HR. Selecting and screening recombinant antibody libraries. *Nat Biotechnol* 2005; 23:1105-16.
7. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1117-25.
8. Bielikova B, Becker B. Monoclonal antibodies in MS. *Neurology* 2010; 74 (Supl 1): S31-S40.
9. Carter PJ. Potent antibody therapeutics by design. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 343-57.
10. Coles AJ. Alemtuzumab improved multiple sclerosis functional composite scores and delayed time to first relapse at 2 year interim analysis compared to subcutaneous interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 2007; 1M: S166.
11. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. AFFIRM Investigators. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
12. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon B-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
13. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431-44.

14. Coyle PK, Foley JF, Fox EJ, Jeffery DR, Munschauer III FE, Tornatore C. Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. *Multiple Sclerosis* 2009; 15(S4): S26-S36.
15. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766-73.
16. Miller DH, Khan OA, Sheremata Wa, et al. International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348:15-23.
17. O'Leary S, Beavin J, Bishop C, Capolino L, Greinel E, Hudson E. Practical Guidelines for Administering Natalizumab: A Nursing Perspective. *Int J MS Care*, 2007; 9:1-8.
18. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9(4): 438-46.
19. Hartung HP, Montalban X, Sorensen PS, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(3): 351-362.
20. Stuve O, Marra CM, Cravens PD, Singh MP et al. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2007; 64:169-176.
21. Miravalle A, Jensen R, Krinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68(2): 186-91.
22. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta L, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-1403.
23. Marriot JJ, O'Connor P W. Definitions of Breakthrough Disease and Second-Line Agents. *Neurol Clin* 2011;29: 411-422
24. Kappos L, Bates D, Hartung H-P, ET AL. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431-41.
25. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC Virus Antibodies: Implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;

Tratamento dos Sintomas
da Esclerose Múltipla

Coordenadores:

Dra. Maria Fernanda Mendes

Participantes:

Dr. Carlos Bernardo Tauil

Dr. Rogério R. Morales

Dra. Thereza Cristina D'Avila Winckler

Tratamento dos Sintomas da Esclerose Múltipla

COORDENADORES:

Dra. Maria Fernanda Mendes

PARTICIPANTES:

Dr. Carlos Bernardo Tauil

Dr. Rogério R. Morales

Dra. Thereza Cristina D'Avila Winckler

INTRODUÇÃO

A abordagem inicial para o tratamento dos sintomas inclui a avaliação clínica, a determinação da existência de fatores diferentes da EM que estejam contribuindo para a ocorrência dos sintomas e a determinação das necessidades, percepções e expectativas dos pacientes.

O reconhecimento pelo médico de que os sintomas são em maior ou menor grau tratáveis, e o comprometimento dos pacientes com o tratamento, bem como a sua disposição de arriscar ou aceitar a ocorrência de efeitos colaterais são fundamentais. A percepção dos pacientes da importância dos sintomas e da necessidade de controlá-los para prevenir complicações é de suma importância. Frequentemente é útil, se não necessário, envolver os familiares nas decisões terapêuticas.

O tratamento ideal dos sintomas requer educação do paciente, permitindo-lhe conhecer o significado do seu sintoma, melhorando a sua aderência ao tratamento, aumentando a chance de benefício do uso de drogas, ajudando na escolha do melhor tratamento para o seu caso e criando expectativas realísticas em relação à terapia adotada. Esta abordagem varia desde a simples remoção de fatores que estejam contribuindo para a sua ocorrência, provendo educação do paciente, a tratamento cirúrgico. Muitos sintomas podem ser abordados sem terapia medicamentosa, frequentemente incluindo reabilitação com fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e aconselhamento.

Infelizmente, a maioria dos tratamentos sintomáticos é recomendada com base em estudos clínicos não controlados, pois há poucos estudos clínicos adequados para qualquer terapia sintomática em EM. A escolha do medicamento é frequentemente determinada pela preferência e experiência do médico, pelos efeitos colaterais, custo, acesso do tratamento e pela possibilidade de tratar outros sintomas com a mesma droga. Os tratamentos descritos devem ser considerados como de baixo nível de evidência.

Uma equipe de tratamento multidisciplinar é necessária para fornecer a extensa variedade de serviços necessários para tratar otimamente os sintomas de EM. Apesar de permanecer um desafio, o tratamento sintomático pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos portadores de EM.

FADIGA

A fadiga é um dos sintomas associados mais frequentes na EM, interferindo de forma significativa na qualidade de vida dos pacientes. Por impedir a realização das atividades físicas constantes, causa impacto nas atividades familiares e sociais.⁽¹⁾ Definida pelo Multiple Sclerosis Concil⁽²⁾ como uma “*Sensação subjetiva de perda de energia, física ou mental, que interfere com as atividades rotineiras do indivíduo, de acordo com a percepção do paciente ou do seu cuidador(...)*”, é considerada um dos sintomas mais incapacitantes da doença e acomete aproximadamente 75% dos pacientes com EM.^(1,3) Pode estar presente em qualquer momento ou forma evolutiva da doença, sem correlação direta com a incapacidade física ou cognitiva.^(3,5) Piora com o aumento da temperatura corporal (fenômeno de Uthoff), depressão, alterações do sono, espasticidade ou inatividade física.^(1,3)

COMO ABORDAR A FADIGA?

A correta abordagem da fadiga depende da identificação correta do sintoma, busca dos fatores desencadeantes ou agravantes, como infecções, hipotireoidismo, anemia, medicações, surto da doença, entre outros. A correção destes fatores, assim como o tratamento dos sintomas associados que interfiram no seu aparecimento ou intensidade, é o primeiro passo para o seu tratamento. A base para o tratamento deste sintoma está baseada em conservação de energia, exercícios físicos, evitar aumento da temperatura corporal e uso de medicamentos.

QUAL TRATAMENTO MEDICAMENTOSO É INDICADO?

Diversas drogas são utilizadas rotineiramente para o tratamento da fadiga, porém, as recomendações são baseadas em estudos com muitas limitações quanto às evidências científicas, não havendo estudos comparativos que nos permitam indicar a melhor opção terapêutica.⁽⁴⁾ A amantadina, 4-aminopiridina, 3,4-diaminopiridina, L-carnitina, modafinil, pemolina, estão entre as drogas mais utilizadas para o tratamento da fadiga.⁽⁵⁾ Outras drogas, como metilfenidato e dextroanfetamina, embora eventualmente utilizadas, não se apoiam em estudos que justifiquem seu uso em EM. Os antidepressivos podem ser utilizados naqueles pacientes onde se observa a presença de depressão, embora seu uso não tenha sido formalmente avaliado.^(4,6)

Amantadina – Diversos autores referem que a amantadina é a droga de primeira escolha na fadiga relacionada à EM. Ela provou ser eficaz em 3 estudos classe I^(7,8,9) e em dois estudos classe II,^(10,11) apesar de incluírem um pequeno número de pacientes e sua metodologia induzir a diversas bias, com o resultado modesto.⁽⁴⁾ O uso de amantadina 200 mg a 400 mg dia é preconizado, com boa tolerabilidade (Recomendação nível A).

Modafinil – Droga alfa adrenérgica, estimulante do SNC, utilizada para o tratamento da narcolepsia. Sua utilização para fadiga na EM é muito discutida, e o resultado dos estudos classe I e II são contraditórios.^(12,13,14) O estudo HAGIL, duplo-cego placebo controlado envolveu um número maior de pacientes e não demonstrou eficácia na fadiga da EM⁽¹⁵⁾ (estudo classe I). Estudos demonstram maiores eficácia nos pacientes com fadiga associada aos distúrbios do sono,⁽¹²⁾ na dose de 100 - 200 mg/dia. Os principais

efeitos colaterais são os distúrbios gastrointestinais, insônia, agitação. É contraindicado para coronariopatas e interfere com a ação dos anticoncepcionais.⁽¹⁶⁾ Não há evidências que comprovem a sua eficácia na fadiga da EM (recomendação nível A).

Pemolina – Droga estimulante do SNC, preconizada na dose de 75 mg/dia, embora com menor eficácia que a amantadina. Doses maiores causam efeitos colaterais como alterações hepáticas, insônia e agitação. Existem poucos estudos demonstrando a eficácia desta droga na fadiga relacionada à EM^(8,17) (recomendação C).

4-Aminopiridina, 3,4-Diaminopiridina – São bloqueadores de canais de potássio que atuam aumentando a velocidade de condução nas fibras desmielinizadas, sendo sugerido o seu uso na fadiga relacionada ao aumento da temperatura corporal. Embora existam diversos estudos com estas drogas, eles incluem um pequeno número de pacientes e/ou apresentam bias na metodologia empregada.^(18,19,20) Efeitos colaterais foram observados em 20% dos pacientes, sendo a parestesia a mais frequente, embora efeitos colaterais graves como crise convulsiva, encefalopatia aguda e confusão mental sejam relatados.⁽²⁰⁾ Sua eficácia não é comprovada na fadiga da EM, embora seja eventualmente utilizado na dose de 20 a 30 mg/dia (recomendação C)

L-Carnitina – utilizada em diversas doenças musculares, atuando no metabolismo mitocondrial dos miócitos. Os estudos utilizaram doses que variavam entre 1 e 6 g de L-Carnitina. Embora um estudo classe II tenha demonstrado respostas superiores à da amantadina na melhora da fadiga na EM,⁽²¹⁾ este achado não foi confirmado.⁽²²⁾ Aparentemente, os pacientes com EM que recebem tratamento betainterferonas ou imunossuppressores apresentam melhores resultados⁽²³⁾ (recomendação C).

COMO ORIENTAR O TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO?

Estes estudos, devido a sua complexidade e dificuldade para a sua elaboração, envolvem um pequeno número de pacientes, relatos de caso ou observacionais, tendo um menor nível de evidência, embora sejam muito importantes para a orientação dos pacientes, com recomendação C ou D. Dentre as medidas utilizadas, as mais importantes são:

Adaptações comportamentais (higiene ambiental): tem como objetivo principal a economia de energia, com medidas adaptativas para atividades da vida diária (AVDs), como uso adequado de órteses/próteses, períodos de descanso ao longo do dia, definição de prioridades, entre outras.

Resfriamento corporal: O resfriamento corporal pelo uso de ar condicionado, banhos frios, bebidas geladas, uso de coletes ou bolsas térmicas tem sido preconizado.^(24,25) Embora os pacientes relatem melhora da fadiga por períodos variáveis, os estudos realizados até o momento não são conclusivos.

Exercícios físicos: Diversos estudos demonstram melhora da fadiga com a realização de exercícios físicos regulares. Programas com exercícios aeróbicos adaptados para as incapacidades de cada paciente, realizados sob a supervisão de equipe multidisciplinar têm sido empregados com melhora da fadiga.⁽²⁶⁾ Treinos com exercícios isométricos, como a musculação, demonstraram respostas similares.⁽²⁷⁾

Outras medidas: Outras medidas têm sido empregadas, como a ioga, meditação^(28,29) e a estimulação magnética transcortical⁽³⁰⁾, porém os resultados são contraditórios e não

nos permitem uma conclusão definitiva. Embora não seja relatada piora do sintoma, os resultados apresentados até o momento não justificam a sua recomendação.

RECOMENDAÇÃO

A amantadina é a droga de primeira escolha para o tratamento da fadiga (recomendação nível A).

Outras drogas como modafinil, pemolina, 4-aminopiridina, 3,4-diaminopiridina, L-carnitina e antidepressivos tenham uso frequente no tratamento medicamentoso da fadiga na EM, os estudos realizados até o momento não demonstraram de forma definitiva sua eficácia, assim, para sua indicação deverá ser considerado o benefício, os efeitos colaterais e os sintomas associados à fadiga (recomendação nível C).

As medidas não medicamentosas são fundamentais para o manejo da fadiga na EM. Embora não existam estudos com fortes níveis de evidência, as medidas de economia de energia, o resfriamento corporal e os exercícios físicos individualizados para cada paciente são indicados (recomendação nível U).

DISTÚRBIOS COGNITIVOS

Os déficits cognitivos ocorrem com frequência na EM, e acometem os pacientes em graus variáveis. Diversos estudos estimam que 40 a 65% dos indivíduos com EM apresentam alguma alteração nesta esfera, especialmente na memória recente, velocidade de processamento das informações, atenção sustentada e funções executivas.⁽³¹⁾ Embora estas alterações ocorram com maior frequência após um longo período de duração da doença, elas podem ser identificadas precocemente, independentemente do grau de incapacidade física.⁽³¹⁾ Estes déficits podem ser atribuídos à carga de lesão, ao dano axonal ou à presença de lesões desmielinizantes no córtex cerebral, o que faz com que o tratamento deste sintoma específico confunda-se com o tratamento da EM como um todo.

Na maior parte dos pacientes, as alterações cognitivas ocorrem em funções isoladas, e não são reconhecidas pelos pacientes, familiares ou médicos, que atribuem o menor desempenho à depressão ou a outros sintomas e sinais da doença.⁽³²⁾ Os déficits podem acometer domínios variados, não ocorrendo de forma homogênea entre os pacientes e acometendo de forma diversa um mesmo indivíduo ao longo do tempo.^(31, 32) Assim, este é um sintoma com grande impacto na qualidade de vida do paciente com EM, acarretando problemas familiares, sociais e profissionais. O reconhecimento deste sintoma é fundamental para a orientação do paciente.

COMO ABORDAR OS DISTÚRBIOS COGNITIVOS NA EM?

A avaliação neuropsicológica do paciente deverá abordar os domínios mais frequentemente acometidos na EM. A depressão deverá sempre ser avaliada conjuntamente e outros fatores que podem interferir no desempenho cognitivo, como dor, alterações do sono, medicamentos, entre outros, devem ser investigados. O tratamento do comprometimento cognitivo na EM inclui medidas medicamentosas e comportamentais, porém nenhum dos tratamentos atualmente propostos tem eficácia comprovada através de estudos com alto nível de evidência.

QUAIS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS DISPONÍVEIS?

Esta abordagem inclui o tratamento com drogas modificadoras da doença, objetivando a prevenção no aparecimento das incapacidades e o tratamento sintomático. No último grupo, foram testadas drogas utilizadas para a fadiga da EM, como a pemolina, a amantadina, a 4-aminopiridina, entre outras, sem eficácia demonstrada. Com os anticolinérgicos, porém, existem poucos estudos randomizados ou abertos, e os resultados não são animadores. Podemos afirmar que, até o momento, não existe tratamento disponível para as alterações cognitivas da EM.

Inibidores da Acetilcolinesterase – Seu uso foi sugerido visando aumentar a disponibilidade de acetilcolina, a qual estaria diminuída nos pacientes com EM devido a desmielinização e degeneração axonal das vias colinérgicas ou pelo aumento da utilização cerebral da glicose.

Donepezila – Os primeiros estudos, com nível de evidência classe II, demonstraram melhora em alguns dos domínios testados,^(33, 34) porém, estudo duplo-cego placebo controlado, incluindo 120 pacientes não demonstrou resultado satisfatório (Nível de evidência IA),⁽³⁵⁾ não havendo indicação para seu uso na alteração cognitiva da EM (Recomendação A).

Rivastigmina – Autores sugerem que a ação da rivastigmina na EM aumentaria a plasticidade neuronal, modulando um maior recrutamento de neurônios no córtex pré-frontal medial.⁽³⁶⁾ Estudo duplo-cego placebo controlado, com duração de três meses, usando rivastigmina 3 mg e placebo, não demonstrou eficácia da rivastigmina sobre o placebo⁽³⁷⁾ (Nível de Evidência IA) não havendo indicação para o seu uso na alteração cognitiva da EM (Recomendação A).

Memantina – A memantina é um inibidor não seletivo dos receptores NMDA, utilizado nas fases avançadas da Doença de Alzheimer. Embora existam estudos placebo controlados, o número de pacientes envolvido é pequeno, assim como o tempo de avaliação, e a metodologia apresenta diversas bias.^(38, 39) Os resultados não foram satisfatórios e um estudo placebo duplo cego controlado, demonstrou que doses superiores a 30 mg/dia causa piora motora.⁽³⁸⁾ Embora este sintoma seja reversível com a suspensão da droga, os autores contraíndicam o seu uso nos pacientes com EM.⁽³⁹⁾ Considerando a ausência de estudos que comprovem a sua eficácia e os efeitos colaterais observados, esta droga não deve ser utilizada em pacientes com EM (Recomendação A).

Amantadina, Pemolina, Modafinil, Ginkobiloba – Estudos duplo-cego placebo controlado, envolvendo pequeno número de pacientes, com ausência de eficácia nos parâmetros testados^(1,40,41) (Recomendação B).

AS DROGAS MODIFICADORAS DAS DOENÇAS TÊM ALGUM EFEITO SOBRE A COGNIÇÃO?

Apesar destes agentes apresentarem mecanismos distintos de ação, todas têm como objetivo reduzir a atividade inflamatória da doença, reduzindo o número de surtos e a carga de lesão, porém, nos estudos pivotais, pouca atenção foi dada aos sintomas cognitivos. Estudos realizados posteriormente buscam um melhor conhecimento sobre o efeito destas medicações neste sintoma, porém até o momento os estudos mostram-se pouco esclarecedores.

ESTUDOS PIVOTAIS

Betainterferonas: O interferon beta 1a IM incluiu a avaliação neuropsicológica entre os seus objetivos secundários, nos pacientes com EMRR, observando melhora no processamento das informações, aprendizado e memória e tendência a significância na resolução de problemas e habilidades visuoespaciais após dois anos.⁽⁴²⁾ Embora o estudo tenha evidência nível classe 1a, seus resultados devem ser analisados cuidadosamente, pois os pacientes foram analisados após um curto período, e não existem estudos prospectivos de longo prazo. Os demais interferons não realizaram avaliação da cognição nos estudos iniciais. Nos pacientes com a forma secundariamente progressiva, os resultados não foram positivos com INF beta 1a IM,⁽⁴³⁾ porém aqueles em uso de INF beta 1b mostraram menor deterioração cognitiva após três anos de tratamento.^(44,45)

Acetato de Glatirâmer: Os pacientes incluídos no estudo foram testados com bateria neuropsicológica breve, após um, dois e dez anos em uso da medicação, e não foram observadas diferenças entre o grupo placebo e o grupo tratado quanto à deterioração cognitiva.^(46,47)

Natalizumabe, Fingolimode, Mitoxantrone: não incluíram disfunções cognitivas nos objetivos primários ou secundários.

Estudos Pós-Marketing: Diversos estudos foram realizados visando verificar o efeito das DMTs sobre a evolução cognitiva destes pacientes, porém são em sua maioria retrospectivos ou com amostras muito pequenas e por suas características não serão incluídos nestas recomendações. O interferon 1a subcutâneo parece ter efeito protetor em série grande de casos.⁽⁴⁸⁾ Estudos com Natalizumabe demonstraram estabilidade nas funções cognitivas no período de um ano, porém poucos pacientes foram avaliados.⁽⁴⁹⁾ Foi realizado apenas um estudo comparando as diferentes doses do INF beta 1a SC, demonstrando superioridade das altas doses na evolução cognitiva dos pacientes.⁽⁵⁰⁾

OS TRATAMENTOS NÃO MEDICAMENTOSOS SÃO INDICADOS?

Embora existam diversos estudos com reabilitação cognitiva na EM, as dificuldades metodológicas são muito grandes, e inviabilizam a comparação entre os estudos. As técnicas empregadas variam de terapia cognitiva comportamental, treino cognitivo específico com programas de computador, reorganização cognitiva ou estratégias ambientais compensatórias.

O pequeno número de pacientes incluídos, a diversidade de características entre os grupos e a metodologia utilizada para a inclusão, reabilitação e avaliação da amostra não nos permite concluir sobre a utilidade deste método no tratamento destes pacientes, embora em alguns estudos os resultados sejam satisfatórios. A realização de um treinamento intensivo, de curta duração e personalizado para as dificuldades específicas dos pacientes, similar à utilizada em outras doenças tem sido preconizada.^(51, 52, 53)

RECOMENDAÇÕES

Não há evidências científicas para a utilização de anticolinesterásicos ou de memantina nas alterações cognitivas da EM (Recomendação nível A).

Outras drogas como a amantadina, o modafinil, a pemolina e a ginkgobiloba não tem

eficácia demonstrada nas alterações cognitivas da EM (Recomendação nível B).

Embora os estudos disponíveis apresentem questões metodológicas, existem evidências que o uso das betainterferonas atue na prevenção dos déficits cognitivos na EM em curto prazo, porém não existe visibilidade sobre a manutenção deste efeito após um período longo de observação. Os dados observados não nos permitem concluir quanto as diferenças de eficácia entre as drogas (recomendação nível A).

O acetato de glatirâmer não apresenta eficácia na prevenção de déficits cognitivos (Recomendação nível A).

Embora os estudos não apresentem forte evidência científica, a reabilitação cognitiva poderá ser realizada de forma intensiva e de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (Recomendação nível D).

DEPRESSÃO

A depressão é um sintoma frequentemente associado à EM. A depressão maior acomete entre 15 a 50% dos pacientes.⁽⁵⁵⁾ O diagnóstico de depressão pode ser complicado por outros sintomas como fadiga e déficit cognitivo, que requer um cuidadoso diagnóstico diferencial. Humor depressivo e flutuações episódicas do humor devem ser distintos de estados depressivos persistentes e depressão maior. A recomendação principal é de uma abordagem integral psicoterapêutica e farmacológica nestes pacientes.

A PSICOTERAPIA TRAZ BENEFÍCIOS COMPROVADOS PARA OS PACIENTES COM EM?

A eficácia da psicoterapia para depressão em pacientes com EM é demonstrada por diversos estudos, porém, em geral, pequenos e não controlados.^(56,57,58,59)

O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO É EFICAZ PARA OS SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM EM?

Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da recaptação da serotonina são os tratamentos de eleição.⁽⁵⁸⁾ Um estudo recente, porém com pequena amostra, demonstrou a utilidade da sertralina combinada com terapia em pacientes com EM.⁽⁶⁰⁾ Também há relatos de pacientes em uso de fluoxetina que apresentaram melhora significativa dos sintomas depressivos e inclusive na própria doença, resultados confirmados com estudos posteriores.^(61,62) Os inibidores da MAO podem ser efetivos.⁽⁶³⁾ A escolha da droga, porém, sempre deve ser adaptada aos outros sintomas exibidos pelo paciente e os tratamentos invariavelmente podem apresentar efeitos colaterais, como disfunção sexual (inibidores da recaptação da serotonina) ou piora da fadiga (mirtazapina e tricíclicos).⁽⁶⁴⁾

O TRATAMENTO COM INTERFERON PODE DESENCADear DEPRESSÃO?

Os estudos pivotais do interferon Beta 1 b e do interferon Beta 1 a evidenciaram um aumento no risco de suicídio e na prevalência de depressão quando comparados ao grupo placebo. Estes resultados, entretanto, foram questionados por outros estudos. Os pacientes que já têm tendência a desenvolver depressão são mais suscetíveis.⁽⁵⁵⁾

RECOMENDAÇÕES

A psicoterapia com uso de técnicas comprovadas como a cognitivo-comportamental (Recomendação nível U).

A escolha para introdução de um antidepressivo deve ser adaptada aos outros sintomas exibidos pelo paciente (Recomendação nível B).

A sertralina, a fluoxetina, além de outros inibidores da recaptação da serotonina e os antidepressivos tricíclicos são as principais indicações. Os inibidores da MAO também podem ser utilizados (Recomendação nível B).

Pacientes utilizando interferons beta 1 a e beta 1b devem ser monitorados quanto ao possível aumento do risco de depressão e em pacientes mais suscetíveis o suicídio (Recomendação nível A).

DISFAGIA

QUAL O IMPACTO DA DISFAGIA NA EM?

A disfagia pode ocorrer em até 43% dos portadores de EM, sendo mais frequente na doença mais avançada, porém pode estar presente em pacientes com menos incapacidade.^(65,66) A EM interfere com a fase oral e faríngea da deglutição, ocasionando tosse e/ou engasgo após a ingestão de líquidos ou sólidos, sensação de comida presa na garganta, dispneia durante ou após as refeições, alteração dos hábitos alimentares, perda de peso e episódios recorrentes de infecção de vias aéreas superiores e pneumonia.⁽⁶⁵⁾ Devido a essas complicações, é considerada uma situação potencialmente grave.⁽⁶⁷⁾

COMO ABORDAR OS CASOS DE DISFAGIA?

Deve ser realizado um questionário cuidadoso para pesquisa dos sintomas relatados acima. O exame físico geral e neurológico, além de uma cuidadosa avaliação nutricional, deve ser realizado. Quando necessário, solicita-se exames complementares, como teste de deglutição, videofluoroscopia e laringoscopia, além de avaliação gastrointestinal. Eletroneuromiografia pode ser útil na avaliação da função do esfíncter esofageano superior.⁽⁶⁵⁾

COMO TRATAR A DISFAGIA NA EM?

Não há medicamentos disponíveis para a disfagia, e o tratamento é baseado na reabilitação. Nos casos leves, o paciente deve ser solicitado a mastigar bem os alimentos e a prestar atenção em todas as fases da deglutição. Quando a pessoa começa a apresentar engasgos, considera-se que a disfagia é moderada. Nesta fase, está indicada a realização dos exames complementares, relatados no item acima. Deve ser encaminhado para a fonoaudiologia, e a avaliação nutricional deve orientar uma dieta individualizada, baseada na consistência que o paciente consegue deglutir com menor dificuldade. Em alguns casos, pode ser necessária a instalação de sonda nasogástrica ou gastrostomia.⁽⁶⁷⁾ A disfagia pode se tornar grave, onde há perda total da capacidade de deglutição.

RECOMENDAÇÃO

Embora não existam medicamentos disponíveis, a disfagia deve ser abordada precocemente devido ao risco de complicações graves (Recomendação nível U).

DISFUNÇÕES VESICAIS

AS DISFUNÇÕES VESICAIS SÃO FREQUENTES NA EM?

Estima-se que por volta de 75% dos portadores de EM experimentam algum grau de disfunção vesical em algum momento da evolução, mas raramente como um dos sintomas iniciais.⁽⁶⁸⁾ Estudos mostram que as alterações esfínterianas se correlacionam diretamente com o tempo de doença e o grau de incapacidade, especialmente com a mobilidade de membros inferiores,^(68,69,70) sendo que praticamente todos os pacientes com alterações de marcha apresentam também disfunção vesical.⁽⁷⁰⁾

QUAL O IMPACTO DAS DISFUNÇÕES VESICAIS ENTRE OS PORTADORES DE EM?

Praticamente todo o neuroeixo está envolvido na micção, sendo que lesões em áreas específicas podem determinar sintomas irritativos ou obstrutivos.⁽⁷¹⁾ Os sintomas irritativos são os mais comuns, caracterizados por urgência, polaciúria, noctúria e, eventualmente, urgincontinência, podendo ocorrer em até 80% dos pacientes. Sintomas obstrutivos como hesitação, interrupção do jato e esvaziamento incompleto da bexiga com volume residual, afetam até metade das pessoas. Em 60% dos homens e 50% das mulheres, sintomas obstrutivos e irritativos aparecem concomitantemente.^(72, 73,74) Mesmo quando discretos, esses sintomas interferem de forma significativa nas atividades do dia a dia dos portadores de EM.

Alterações urinárias podem gerar complicações. Infecções recorrentes do trato urinário são frequentes, principalmente em mulheres, e especialmente quando há retenção urinária e volume residual. Portadores com cateteres vesicais de demora e em imunossupressão têm risco aumentado para câncer de bexiga.⁽⁷⁵⁾

COMO ABORDAR OS PACIENTES COM SINTOMAS VESICAIS?

Todo paciente com queixa de sintomas urinários deve ser avaliado por profissional que conheça o impacto da EM na micção. Devem ser obtidos dados relacionados à frequência e volume das micções, facilidade para urinar, características do jato, volume aproximado, sensação de plenitude vesical antes e esvaziamento após a micção, continência, necessidade de uso de fraldões e sintomas relacionados a infecção do trato urinário. É recomendável que se realize análise de urina (urina I e urocultura) em qualquer situação de piora ou aparecimento de novos sintomas urinários. A aferição de volume residual pós-miccional por ultrassonografia é muito útil e de acesso relativamente fácil, devendo ser realizada antes do início do tratamento, e quando forem referidas piores. Estudo urodinâmico deve ser indicado apenas nos casos que não respondem bem à terapêutica convencional,^(68, 70) embora alguns autores preconizem a realização desse exame em

todos os pacientes que apresentem sintomas obstrutivos, independentemente de outros achados clínicos.⁽⁷⁵⁾ Avaliações episódicas da função renal podem ser úteis.

COMO TRATAR AS DISFUNÇÕES VESICAIS IRRITATIVAS?

Independentemente da etiologia, portadores de bexiga neurogênica hiperativa se beneficiam do uso de drogas anticolinérgicas para o alívio dos sintomas;⁽⁷⁶⁾ embora discutíveis,⁽⁷⁷⁾ existem evidências suficientes para indicar o uso de anticolinérgicos no tratamento da incontinência, urgência e polaciúria.⁽⁷⁰⁾

Os anticolinérgicos mais utilizados são a oxibutinina, na dose inicial de 2,5 mg a cada 12 horas, e a tolterodina, 1 mg a cada 12 horas. São medicamentos relativamente eficazes, mas com o potencial de piorar outros sintomas relacionados à EM, como constipação intestinal e ressecamento vaginal. Outros anticolinérgicos mais recentes têm sido utilizados, como solifenacina e darifenacina, porém não existem dados conclusivos sobre sua utilização na EM.⁽⁷⁴⁾

A toxina botulínica aplicada no detrusor vem sendo cada vez mais utilizada nos casos de bexiga neurogênica hiperativa em geral, com bons índices de eficácia e segurança. Um estudo mostrou melhora importante com o uso da toxina botulínica A nos sintomas irritativos, parâmetros urodinâmicos e qualidade de vida em portadores de EM;⁽⁷⁸⁾ entretanto, seu uso deve ser indicado apenas na falha dos esquemas mais conservadores, pois acarreta a necessidade de esvaziamento vesical com cateterização intermitente na maioria dos casos.⁽⁷⁰⁾

Outros medicamentos que podem ser utilizados são a desmopressina via oral e intra-nasal e capsaicina intra-vesical.⁽⁷⁰⁾

COMO TRATAR AS DISFUNÇÕES VESICAIS OBSTRUTIVAS?

A autocateterização intermitente com sonda limpa é o método mais eficaz para o tratamento da retenção urinária. Deve ser utilizado quando existe um volume residual pós-miccional maior que 100 ml, e pode ser ensinado ao paciente ou, quando há incapacidade motora a um acompanhante, por uma enfermeira treinada. A utilização de medicamentos como alfa-bloqueadores não demonstraram eficácia. A cateterização de demora deve ser usada somente quando a autocateterização intermitente não é mais possível; prefere-se a sonda supra-púbica, pois a sonda uretral pode causar lesões na uretra.⁽⁷⁰⁾ Presença de bacteriúria é esperada, e não deve ser tratada, a não ser que haja outras evidências de infecção de trato urinário.

QUAIS OUTRAS MEDIDAS NÃO MEDICAMENTOSAS SÃO INDICADAS?

Além da utilização de sondagem vesical quando indicada, outras medidas não medicamentosas podem ser utilizadas. Fisioterapia com fortalecimento e condicionamento da musculatura do assoalho pélvico pode ajudar a reduzir a incontinência urinária. Estimulação vibratória suprapúbica pode melhorar o esvaziamento vesical. Há relatos de que o tratamento da constipação intestinal também pode diminuir os sintomas obstrutivos.⁽⁷⁰⁾

O uso da manobra de Credé (compressão suave a partir do umbigo até a região

suprapúbica) é controverso em pacientes com lesão medular, sendo desencorajado em vários estudos. Não há evidências que indiquem seu uso na EM.⁽⁷⁰⁾

RECOMENDAÇÕES

A avaliação do volume residual pós-miccional por ultrassonografia deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de bexiga neurogênica (Recomendação nível D).

O estudo urodinâmico deve ser indicado apenas em situações específicas (Recomendação nível D).

O tratamento de escolha para a bexiga hiperativa são os anticolinesterásicos, e no caso de falha terapêutica ou intolerância à medicação, pode-se utilizar injeções de toxina botulínica no músculo detrusor (Recomendação nível A).

O tratamento de escolha para a bexiga obstrutiva é a cateterização intermitente com sonda limpa (Recomendação nível D).

As medidas não medicamentosas, como fisioterapia do assoalho pélvico, podem, ser úteis nos casos mais leves (Recomendação nível B).

DISFUNÇÕES SEXUAIS

AS DIFUNÇÕES SEXUAIS SÃO FREQUENTES NA EM?

Existem vários estudos que relatam a prevalência de alterações da função sexual em portadores de EM. Os resultados variam de acordo com a população estudada ou com a metodologia adotada, mas em todos os casos, a prevalência é sensivelmente maior que na população geral. Encontrou-se que, de 40 a 80% das mulheres e de 50 a 90% dos homens portadores de EM, experimentam algum tipo de disfunção sexual durante o curso da doença.⁽⁷⁹⁾ Os sintomas podem ocorrer precocemente,⁽⁸⁰⁾ mas são mais comuns nos casos onde a incapacidade é maior⁽⁸¹⁾ e nas formas progressivas.⁽⁸²⁾ A insatisfação com a atividade sexual é um fator determinante na queda da qualidade de vida entre os portadores.^(83,84) Prejuízo nas relações conjugais foi percebido por 71% dos portadores com algum tipo de disfunção sexual, podendo culminar com o abandono da atividade sexual em alguns casos.⁽⁸⁵⁾

DE QUE FORMA A EM PODE INTERFERIR NA FUNÇÃO SEXUAL?

As disfunções sexuais na EM podem estar relacionadas a lesões em áreas diretamente relacionadas à função sexual (disfunções primárias), ser devida a outros sintomas ou efeitos colaterais de medicamentos (disfunções secundárias) ou a questões psicológicas, sociais e culturais (disfunções terciárias) incluindo alterações nos papéis familiares, aonde o parceiro assume exclusivamente o papel de cuidador.⁽⁸⁶⁾

QUAIS OS SINTOMAS MAIS FREQUENTES?

Nos homens, a queixa mais comum é a disfunção erétil, que ocorre em aproximadamente 70% dos portadores de EM⁽⁸⁷⁾ e a disfunção ejaculatória pode ocorrer em até 50%, sendo que apenas 5% referem ejaculação precoce. Redução da libido é referida por aproximadamente 40% dos pacientes. Aproximadamente um terço das mulheres

apresentam anorgasmia ou hiporgasmia, redução da lubrificação vaginal, alterações de sensibilidade vaginal e/ou diminuição da libido.⁽⁸⁸⁾ Queixas de diminuição do desejo sexual, dispareunia, alterações de humor e problemas psicológicos variados, entre eles alteração na autoimagem e redução da autoestima, são frequentemente relatadas.^(89,90)

COMO TRATAR AS DISFUNÇÕES SEXUAIS?

Muitas vezes, é difícil para o paciente conversar com o médico sobre sua vida sexual. Mesmo quando questionado diretamente, pode haver negação de problemas ou tentativas de evitar o assunto; dessa forma, é necessário que a equipe tenha bastante cuidado ao abordar esse tema, muitas vezes sendo necessárias mais de uma consulta para que o paciente se sinta à vontade.

Por se tratar de uma condição complexa que pode ser originada e influenciada por múltiplos fatores, recomenda-se que a abordagem seja multidisciplinar. É aconselhável a avaliação de cada caso individualmente, com a utilização combinada de medicamentos, terapias e aconselhamento de acordo com a necessidade de cada paciente.

COMO TRATAR AS DISFUNÇÕES SEXUAIS PRIMÁRIAS EM HOMENS?

Até o momento, apenas a disfunção erétil dispõe de tratamento medicamentoso específico. A sildenafil, um inibidor da enzima fosfodiesterase-5, melhorou significativamente a ereção em portadores de EM, quando testada em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado⁽⁹¹⁾ (Evidência Ib). A tadalafila também provou ser uma droga eficaz e segura⁽⁹²⁾ (Evidência Ib), apesar de ambas as drogas serem contraindicadas em coronariopatas.

Outros medicamentos podem ser utilizados na disfunção erétil, como o alprostadil e a apomorfina. Por serem menos eficazes e com mais efeitos colaterais, são utilizados quando há falha terapêutica ou contra indicação ao uso dos inibidores da fosfodiesterase-5. Bombas de vácuo com anéis constritores são uma opção não invasiva. Em casos extremos, deve-se considerar o uso de próteses penianas.⁽⁸⁷⁾

COMO TRATAR AS DISFUNÇÕES SEXUAIS PRIMÁRIAS EM MULHERES?

Até o momento não existe tratamento medicamentoso eficaz para a maioria das disfunções sexuais primárias em mulheres. A sildenafil demonstrou eficácia na melhora da lubrificação vaginal, mas não alterou significativamente a libido e a capacidade de atingir o orgasmo⁽⁹³⁾ (Evidência Ib). Em outro estudo,⁽⁹⁴⁾ as pacientes referiram melhora na qualidade da vida sexual após o uso da sildenafil.

Nos casos de ressecamento vaginal, além da sildenafil, o uso de lubrificantes tópicos é eficaz. Pode-se também estimular a lubrificação reflexa e a psicogênica, através da orientação de técnicas específicas. Dores e disestesias nos genitais podem ser aliviados com medicamentos.

COMO TRATAR AS DISFUNÇÕES SECUNDÁRIAS E TERCIÁRIAS?

O tratamento de sintomas tais como: fadiga, espasticidade e disfunção urinária faz parte

dos programas de reabilitação apropriados para diminuir o seu impacto na atividade sexual. A incontinência urinária pode ser controlada com o uso de anticolinérgicos 30 minutos antes do intercurso; entretanto, pode causar redução da lubrificação vaginal, efeito esse que pode ser minimizado com o uso de lubrificantes. Esvaziamento vesical por meio de manobras ou cateterização intermitente e restrição hídrica logo antes do ato sexual podem ser eficazes. A espasticidade de membros inferiores e assoalho pélvico, pode ser melhorada com tratamento específico. A exploração de posições confortáveis durante o intercurso é uma medida útil. Em pacientes com fadiga, pode-se planejar o ato sexual para os horários onde o sintoma é menos intenso ou para logo após a medicação específica. Técnicas de conservação de energia podem ser utilizadas.⁽⁸⁷⁾

Sintomas relacionados à disfunção terciária respondem bem a abordagem multidisciplinar, incluindo terapia sexual. Ansiedade e depressão podem ser tratadas com o uso combinado de medicamentos e psicoterapia.^(87, 90)

RECOMENDAÇÕES

A disfunção sexual deve ser abordada de forma multidisciplinar e individualizada (Recomendação nível U).

Os inibidores da fosfodiesterase-5 são recomendados como primeira escolha para o tratamento da disfunção erétil (Recomendação nível A).

O planejamento do ato sexual para momentos e situações aonde o paciente se sinta mais confortável deve ser estimulado (Recomendação nível U).

As medidas não medicamentosas, como estimulação da lubrificação reflexa e psicogênica, exploração de posições confortáveis para o intercurso e técnicas de conservação de energia, podem ser utilizadas (Recomendação nível U).

DISFUNÇÃO INTESTINAL

A DISFUNÇÃO INTESTINAL É COMUM NA EM?

Estima-se que entre 40 e 60 % dos pacientes com EM apresentem constipação e 25 % incontinência fecal. A disfunção anorretal é mais prevalente entre os pacientes que apresentam uma maior incapacidade e alterações urinárias associadas.^(95,96)

Deve-se salientar que outras causas de alterações intestinais devem ser excluídas e estar atento ao fato da causa da constipação ser secundária à diminuição da ingestão de líquidos devido à concomitância de distúrbios vesicais. O diagnóstico é realizado com base em dados clínicos.

COMO DEVE SER TRATADA A CONSTIPAÇÃO INTESTINAL?

O melhor tratamento da constipação é a sua prevenção, que deve incluir uma dieta rica em fibras, ingestão adequada de líquidos, manter-se tão ativo quanto possível e a instituição de um programa de reeducação intestinal.^(97, 98, 99)

Um laxante estimulante pode ser necessário, mas o seu uso deve ser o mais moderado possível, sendo recomendada a lactulose ou o citrato de magnésio. Técnicas de estimula-

ção perianal ou massagem abdominal podem ser utilizadas. Em casos refratários, o uso de supositórios estimulantes e enemas devem ser considerados. Embora as terapias de *bio-feedback* tenham se mostrado úteis para incontinência fecal, as evidências são fracas.⁽¹⁰⁰⁾

COMO TRATAR A INCONTINÊNCIA FECAL?

O melhor modo para evitar a incontinência fecal é manter os intestinos esvaziados. Deve-se estar atento ao fato de que a incontinência fecal pode ser secundária à constipação, com impactação de fezes na ampola retal.

O tratamento se baseia em uma dieta rica em fibras com o objetivo de produzir fezes mais consistentes. Eventualmente pode ser indicadas drogas obstipantes, como a loperamina, o fosfato de codeína ou os anticolinérgicos, porém não há dados de estudos em pacientes com EM.

RECOMENDAÇÕES

O melhor tratamento da constipação é a sua prevenção, que deve incluir uma dieta rica em fibras, ingestão adequada de líquidos, manter-se tão ativo quanto possível e a instituição de um programa de reeducação intestinal (Recomendação U).

O uso de laxantes deve ser o mais moderado possível, evitando o uso de laxantes irritativos. É recomendado o uso de lactulose ou citrato de magnésio (Recomendação U).

Em casos refratários, o uso de supositórios estimulantes e enemas deve ser considerado (Recomendação U).

Técnicas de estimulação perianal ou massagem abdominal podem ser utilizadas na obstipação intestinal (Recomendação U).

O tratamento da incontinência fecal baseia-se em uma dieta rica em fibras com o objetivo de produzir fezes mais consistentes (Recomendação U).

Eventualmente pode ser indicadas drogas obstipante com loperamina, fosfato de codeína ou anticolinérgicos (Recomendação U).

ESPASTICIDADE

Espasticidade é um dos sintomas mais comuns de EM e permanece como um sintoma incapacitante, frequentemente mal administrado. Pode causar problemas posturais, úlceras de pressão, contraturas fibrosas, gerar dor e dificultar a higiene perineal, entre outros. É agravada por qualquer aferência adversa na medula espinhal como distensão de bexiga ou intestino, infecção de vias urinárias, irritação de pele, temperatura fria, postura supina.

A ESPASTICIDADE SEMPRE DEVE SER TRATADA?

A decisão de tratar a espasticidade requer uma avaliação cuidadosa e individualizada. Nem sempre a espasticidade requer um tratamento específico. Em pacientes com fraqueza nas extremidades, a espasticidade pode conferir uma melhora funcional e a sua eliminação implicaria em piora da incapacidade. Em algumas ocasiões, o surgimento da espasticidade decorre de fatores intercorrentes, como a presença de infecções, os quais devem ser identificados e tratados.

COMO A ESPASTICIDADE DEVE SER ABORDADA?

Revisões sistemáticas apontam para a falta de boas evidências disponíveis que permitam tomar decisões sobre o tratamento.^(101,102,103) Os componentes fundamentais do tratamento da espasticidade incluem uma abordagem multidisciplinar, a educação do paciente, contribuição da fisioterapia e o uso cuidadoso de medicamentos.

DO QUE CONSISTE O TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA ESPASTICIDADE NA EM?

A abordagem não farmacológica deve ser iniciada com a remoção de irritantes e adição de um programa de fisioterapia. Alongamento regular e exercícios apropriados podem reduzir a rigidez e o desconforto, melhorando a função motora. Os reflexos posturais associados também podem ser melhorados com o tratamento fisioterápico. O objetivo é melhorar o conforto e a função, prevenindo complicações em longo prazo.

A intervenção não farmacológica para relaxar os músculos e restaurar os movimentos, inclui a realização diária de alongamentos e outros exercícios, que frequentemente são efetivos no alívio da espasticidade. Os programas de alongamento incluem diferentes exercícios para a musculatura adutora da coxa, do quadril, das pernas e da região lombar. Não são recomendados exercícios com peso, uma vez que a hipertrofia muscular pode estar associada a um agravamento da espasticidade. O excesso de tratamento pode prejudicar a mobilidade e a deambulação, além de aumentar o risco de trombose venosa.

Não há estudos controlados que tenham avaliado a eficácia do tratamento fisioterápico na espasticidade da EM.

COMO PODE SER FEITO O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESPASTICIDADE NA EM?

A terapia medicamentosa é frequentemente necessária, porém, os efeitos colaterais frequentemente limitam o seu benefício. A maioria dos estudos de agentes para espasticidade na EM foram negativos, possivelmente devido a falhas de desenho, particularmente, a falta de uma medida de resultado amplamente aceitável. Há dados limitados quanto à efetividade de baclofeno,^(104,105,106,107,108,109) tizanidina,^(110,111,112,113,114) dantrolene e benzodiazepínicos. Todos eles parecem ser aproximadamente iguais nos seus efeitos na espasticidade medida,^(115, 116, 117) mas nenhum mostrou um benefício funcional.

Poucos estudos avaliaram o papel dos benzodiazepínicos ou compararam a sua eficácia no tratamento de espasticidade. Eles frequentemente causam dependência, sedação e depressão, e são especialmente úteis à noite como terapia associada a outras drogas e quando sedação puder ser benéfica. A gabapentina também pode ser eficaz para reduzir a espasticidade e os espasmos,^(121, 122, 123) mas, o tratamento pode ser limitado por fadiga e disfunção cognitiva. Deve ser lembrada como uma opção em casos em que a dor é um sintoma associado. O Baclofeno e tizanidina são as drogas orais mais comumente usadas para reduzir a espasticidade.^(118, 119, 120)

QUAL O PAPEL DOS PROCEDIMENTOS NEUROCIRÚRGICOS NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE?

Embora vários procedimentos neurocirúrgicos estejam disponíveis para o tratamento da espasticidade, nenhum ganhou aceitação no contexto de EM, havendo relativamente poucos dados disponíveis para avaliar o benefício potencial.

QUAL O PAPEL DO TRATAMENTO LOCAL DA ESPASTICIDADE COM TOXINA BOTULÍNICA?

A toxina botulínica é o tratamento de eleição quando a espasticidade é confinada a poucos grupos musculares ou na paraparesia com clara interferência na marcha e higiene, que foram refratárias ao tratamento com fármacos orais.^(124, 125)

QUAL O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE?

Embora haja um estudo com estimulação magnética transcraniana repetitiva⁽¹²⁶⁾ com descrição de melhora significativa da espasticidade, até o momento não há evidências para sua utilização rotineira.

QUAL O PAPEL DO USO DE MEDICAÇÃO INTRATECAL NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE NA EM?

O uso de bombas de infusão contínua de baclofeno intratecal está indicado em pacientes sem capacidade de deambular e com espasticidade grave, com o objetivo de melhorar seu conforto e evitar os espasmos dolorosos.^(127, 128, 129)

O baclofeno intratecal reduz de forma significativa o tônus muscular e a frequência dos espasmos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. É administrado por meio de uma bomba subcutânea com um cateter intratecal, que é recarregado periodicamente. Antes da implantação deve ser realizado um teste de resposta à infusão intratecal.

Sua eficácia é sustentada no decorrer do tempo, porém, seu uso pode ser limitado pelo elevado custo de manutenção, fraqueza muscular e dificuldades técnicas, sendo recomendado o acompanhamento em centro médicos especializados.

RECOMENDAÇÕES

A abordagem da espasticidade deve ser multidisciplinar, e a decisão de instituir tratamento medicamentoso para a espasticidade requer uma avaliação cuidadosa e individualizada, não sendo sempre necessário o seu uso (Recomendação nível C).

Há dados limitados quanto à efetividade do baclofeno, tizanidina, dantrolene e diazepam. Embora todas sejam semelhantes nos seus efeitos sobre a espasticidade, nenhum mostrou um grande benefício em um resultado funcional (Recomendação nível U).

O baclofeno devido à melhor tolerabilidade é a droga de primeira escolha.

A gabapentina pode ser uma opção em casos em que a dor é um sintoma associado (Recomendação nível U).

Nenhum procedimento neurocirúrgico disponível para o tratamento de espasticidade é indicado no contexto de EM, havendo relativamente poucos dados disponíveis para avaliar o benefício potencial (Recomendação nível U).

A toxina botulínica deve ser indicada quando a espasticidade é confinada a poucos grupos musculares quando há evidente interferência na marcha e higiene, havendo refratariedade ao tratamento com fármacos orais (Recomendação nível B).

Não há evidências para sua utilização rotineira da estimulação magnética transcraniana (Recomendação nível U).

O uso de bombas de infusão contínua de baclofeno intratecal está indicado em pacientes sem capacidade de deambular e com espasticidade grave (Recomendação nível U).

DOR

DOR É UM SINTOMA FREQUENTE NA EM?

As síndromes dolorosas não são incomuns na EM, apesar de durante muitos anos a EM ter sido considerada uma condição indolor.^(130, 131,132, 133, 134) Em um estudo, 55% das pessoas avaliadas apresentaram o que é chamado de “dor clinicamente significante” em algum momento durante o curso da EM. Quase a metade (48%) dos pacientes estava preocupada com a dor crônica. Este estudo sugeriu que fatores como idade de início, duração da EM ou grau de inaptação não interferiam na diferenciação entre o grupo de doentes que referiam dor e aqueles que não o faziam. O estudo também indicou que as mulheres portadoras de EM são duas vezes mais afetadas por dor que os homens.

COMO PODE SER A DOR EM PACIENTES COM EM?

A dor na EM pode ser classificada em três categorias distintas:

Dor Primária da EM: como síndromes paroxísticas (neuralgia do trigêmeo, espasmos tônicos dolorosos, fenômeno de Lhermitte),⁽¹³⁵⁾ dor talâmica, dor disestésica de extremidades;

Dor Secundária: como consequência de outros sintomas da EM, que podem levar a dores musculoesqueléticas, associadas à fraqueza de membros, imobilidade e espasticidade;

Dor relacionada ao tratamento: inclui a dor decorrente de reação local aos imunomoduladores, cefaleia e sintomas *flu-like* decorrente do uso das betainterferonas.⁽¹³⁶⁾

Deve-se estar atento ao fato que problemas não relacionados à EM podem ocorrer nestes pacientes da mesma maneira que na população geral, provocando dor. A neuralgia do trigêmeo é a síndrome dolorosa mais comum nos doentes com EM, com prevalência maior que a da população geral, sendo estimada em 6,3% em pacientes com EM⁽¹³⁷⁾, comparado com 0,01-0,02% na população geral.⁽¹³⁸⁾

COMO PODE SER TRATADA A DOR EM PACIENTES COM EM?

Não há estudos bem controlados sobre tratamento da dor central na EM e as estratégias utilizadas geralmente são as empregadas em outras formas de dor neuropática. As dores neuropáticas respondem a agentes anticonvulsivantes (fenitoina, carbamazepina, oxcarbamazepina, pregabalina, gabapentina, lamotrigina, topiramato), antidepressivos

tricíclicos, inibidores de recaptação de serotonina, isoladamente ou em combinação. Outros antidepressivos tais como venlafaxina, duloxetina e mirtazapina têm sido utilizados em casos refratários.^(132, 133) Os opioides são utilizados no tratamento escalonado da dor central, porém pode ser necessário o uso de altas doses para o controle da dor; assim, seu uso deverá ser restrito na EM.

Analgésicos comuns são normalmente ineficazes. O baclofeno⁽¹³⁹⁾ ou misoprostol⁽¹⁴⁰⁾ também podem ser úteis. A rizotomia percutânea é considerada quando terapia medicamentosa é ineficaz ou mal tolerada.

COMO DEVE SER ABORDADA A DOR SECUNDÁRIA NA EM?

O tratamento tem como alvo abolir ou controlar a causa da dor. Os pacientes devem ser informados que as causas são as alterações da marcha e da postura na maioria dos casos, e medidas fisioterápicas visando melhorar a estabilidade proximal e educação de postura corporal é a base do tratamento para este tipo de dor. O uso de antiinflamatórios não esteróides pode ser útil.

COMO PODEM SER TRATADAS AS DORES RELACIONADAS AO TRATAMENTO DA EM?

O uso de resfriamento local com bolsas de gelo antes e depois da aplicação do imunomodulador reduz de maneira significativa a duração da dor. Os sintomas *flu-like* são controlados com antiinflamatórios não hormonais, paracetamol ou acetaminofeno. Eventualmente pode ser indicado o uso de corticoide em baixas doses na fase inicial do tratamento. A efetividade destas drogas é comparável.⁽¹⁴¹⁾

RECOMENDAÇÕES

Problemas não relacionados à EM podem ocorrer em portador de EM, da mesma maneira que na população geral e provocam dor.

As dores neuropáticas podem ser tratadas com agentes anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptação de serotonina, isoladamente ou em combinação (Recomendação nível D).

Outros antidepressivos tais como venlafaxina, duloxetina e mirtazapina têm sido utilizados em casos refratários (Recomendação nível U).

Os opioides são utilizados no tratamento da dor central em casos refratários (Recomendação nível U).

A rizotomia percutânea é considerada quando terapia medicamentosa é ineficaz ou mal tolerada (Recomendação nível U).

Nas dores relacionadas ao tratamento da EM, o uso de resfriamento local com bolsas de gelo antes e depois da aplicação do imunomodulador reduz de maneira significativa a duração da dor (Recomendação nível U).

Os sintomas *flu-like* são controlados com antiinflamatórios não hormonais, paracetamol, acetaminofeno ou mesmo baixas doses de corticoide. A efetividade destas drogas é comparável (Recomendação nível U).

ATAXIA E TREMOR

Muitos portadores de EM desenvolvem algum grau de tremor nos membros, na cabeça, no corpo ou nos músculos necessários para a fala. Alguns tremores são leves e não interferem nas atividades de vida diária enquanto outros podem afetar significativamente as atividades básicas.^(142, 143, 144) Portadores de EM que tem tremores também podem ter associado sintomas como disartria ou disfagia. Este sintoma pode ter impacto emocional e social significativa, especialmente quando as pessoas sentem-se envergonhadas pela sua presença. O isolamento pode levar à depressão e a problemas psicológicos. Ataxia e tremor estão entre os sintomas que menos respondem a medicamentos, e frequentemente são incapacitantes, entretanto em casos individuais drogas de ação central podem ser utilizadas.

Poucas drogas foram avaliadas e nenhuma adequadamente, para o tratamento do tremor em portadores de EM. Enquanto muitas drogas podem ser úteis para alguns tipos de tremor, a maioria dos indivíduos adquire apenas benefício secundário e a maioria dos tratamentos ajuda apenas uma proporção pequena de pacientes.

A maioria dos estudos para tratamento de tremor em pacientes com EM envolve poucos casos e não são placebo controlados. As drogas potencialmente úteis, baseadas em estudos muito pequenos ou de relatos de casos incluem: benzodiazepínicos (clonazepam 2 q 4 mg/dia ou lorazepam),⁽¹⁴⁵⁾ propranolol,⁽¹⁴⁵⁾ hidroxizina, trihexifenidil, carbamazepina, gabapentina (300-600 mg 3 vezes ao dia até da dose máxima de 3600 a 4800 mg/dia), misoline, isoniazida,^(146, 147) ondansitron e canabinoides.⁽¹⁴⁸⁾ Medidas fisioterápicas também podem prover benefício secundário no controle de ataxia de membros e treino de marcha, melhorando a segurança do paciente.⁽¹⁴⁹⁾ Psicólogos, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais podem ajudar um portador de EM a lidar com estes sintomas e ficar mais confortáveis em público.

HÁ INDICAÇÃO DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS PARA O TREMOR EM PACIENTES COM EM?

Nos tremores mais intensos, procedimentos cirúrgicos são às vezes usados, incluindo estimulação talâmica e talamotomia. O tratamento cirúrgico pode ser muito efetivo, mas requer seleção muito cuidadosa do paciente. Estimulação talâmica do núcleo ventromedial do tálamo pode fornecer benefício limitado e os resultados podem ser temporários.^(150,151,152,153,154) Geralmente, este procedimento é considerado um tratamento de última escolha.

O benefício da talamotomia geralmente é menor que o observado em pacientes com tremor essencial e a doença de Parkinson. Efeitos colaterais podem ocorrer em até 45% de pacientes e podem incluir hemiparesia, disfasia e disfagia, acontecendo em até 10% de pacientes. A experiência sugere que melhores resultados ocorrem em pacientes com doença relativamente estável, boa mobilidade e inaptidão global mínima.

Alguns indivíduos com EM apresentam alívio de tremor com a estimulação cerebral profunda, porém os resultados não são sempre previsíveis e o seu papel em tremor grave ainda está sendo determinado. Esta é uma terapia pouco estudada e não aprovada pelo FDA para tremor de EM.

RECOMENDAÇÕES

Poucas drogas foram avaliadas e nenhuma adequadamente para o tratamento do tremor em portadores de EM.

Embora com fraco nível de evidência os benzodiazepínicos (clonazepam ou lorazepam), propranolol, hidroxizina, trihexifenidil, carbamazepina, gabapentina, misoline, isoniazida, ondansitron e canabinoides poderão ser utilizados para o tremor da EM (Recomendação nível U).

Nas manifestações mais graves do tremor, procedimentos cirúrgicos poderão ser indicados, incluindo estimulação talâmica e talamotomia, com benefícios limitados (Recomendação nível U).

REFERÊNCIAS

1. Krupp LB, Alvarez LA, Larocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45:435-7.
2. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). Fatigue and multiple sclerosis: Evidence based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America.
3. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Felipe E, Moreira MA, Cruz AMB. Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2b):471-5.
4. Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002818.
5. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011;29(2):449-463.
6. Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD006788
7. Cohen RA, Fischer M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46:676-80.
8. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45:1956-61.
9. Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with Multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:273–278.
10. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12:251–254.
11. Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, Fatigue, and Multiple Sclerosis; *Arch Neurol*. 1988;45(10):1104-1106.
12. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*. 2010 Jun;44(6):1098-103.
13. Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 May 11. [Epub ahead of print]
14. Rammohan KW, Lynn DJ (2005) Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 65: 1995-1997.

15. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M, and French Modafinil Study Group (2005) Modafinil for fatigue in MS. A randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 64:1139-1143.
16. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 72:179-183
17. Weinschenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 1992; 42(8):1468-71.
18. Polman CH, Bertelsmann FW, deWaal R, van Diemen HA, Uitdehaag BM, van Loenen AC, Koetsier JC (1994) 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51:1136-1139.
19. Sheehan GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ (1998) An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 121:967-975.
20. Flet L, Polard E, Guillard O, Leray E, Allain H, Javaudin L, Edan G. 3,4-diaminopyridine safety in clinical practice: an observational, retrospective cohort study. *J Neurol*. 2010 Jun;257(6):937-46.
21. Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, Fieschi C (2004) Comparison of the effects of acetyl l-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci*; 218:103-8.
22. Aaron M Tejani, Michael Wasdell, Rae Spiwak, Greg Rowell and Shabita Nathwani. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007280 (2010)
23. Lebrun C, Alchaar H, Candito M, Bourg V, Chatel M. Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. *mult Scler*. 2006 Jun;12(3):321-4.
24. Flesner, G., & Lindencrona, C. (2002). The cooling-suit: Case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *Journal of Advanced Nursing*, 37(6), 541–550.
25. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pellegrino R, et al - NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):1955-60.
26. Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil*. 2011 Jan;25(1):14-24. Epub 2010 Aug 16.
27. Hayes HA, Gappmaier E, LaStayo PC. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol Phys Ther*. 2011 Mar;35(1):2-10.
28. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, Lawrence J, Mass M. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2058-64.
29. Velikonja O, Curic K, Ozura A, Jazbec SS. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep;112(7):597-601. Epub 2010 Apr 4. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis.
30. Liepert L, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler* 2005 11: 316-321.

31. Mendes MF. Avaliação Neuropsicológica na Esclerose Múltipla: Interferência na Fadiga e principais correlações. Tese de Doutorado. UNIFESP, 2001
32. Benedict RH et al (2009) Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(2):201–206
33. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE (2004) Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 63(9):1579–1585
34. Amato MP (2005) Donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 4(2):72–73.
35. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, He D, Benedict RH, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Apr 26;76(17):1500-7.
36. Parry MM et al (2003) Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 126:2750–2760.
37. Shaygannejad V, Janghorbani M. Effects of Rivastigmine on Memory and Cognition in Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 35(4):476-481, 2008.
38. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 2010 Jun;16(6):715-23.
39. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology*. 2009. 72:1630–1633
40. Lovera J, Bagert B, Smoot K, Morris CD, Frank R, Wild K et al. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 13:376–385
41. JWilken JA, Sullivan C, Wallin M, Rogers C, Kane RL, Rossman H et al. Treatment of Multiple Sclerosis–Related Cognitive Problems With Adjunctive Modafinil Rationale and Preliminary Supportive Data. *Int J MS Care*. 2008;10:1–10.
42. Fischer J, Priore RL, Jacobs LD et al (2000) Neuropsychological effects of interferon b-1a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 48:885–892
43. Cohen JA, Cuttore GR, Fischer JS et al (2002) Benefit of interferon b-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 59:679–687
44. Pliskin NH, Hamer PD, Goldstein DS et al (1996) Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon b-1b. *Neurology* 47:1463–1468.
45. Langdon D et al (2009) Report of cognitive difficulties by multiple sclerosis and carers: the multiple sclerosis neuropsychological questionnaire data from the CogniMS baseline Cohort. *Mult Scler* 15:S115
46. Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB et al (1999) Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 56:319–324
47. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A et al (2007) Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 255:57–63
48. Patti F, Amato M, Trojano M, Bastianello S, Tola M, Picconi O et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) Study. *Mult Scler*. 2011 Apr 18.

49. Mattioli F, Stampatori C, Capra R. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurol Sci.* 2011 Feb;32(1):83-8.
50. Patti F, Amato MP, Bastianello S et al (2010) Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon b-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 16(1):68–77.
51. Benedict RH, Shapiro A, Priore R, Miller C, Munschauer F, Jacobs L.(2000) Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 6:391-396
52. Balsimelli SF, Mendes MF, Tilbery CP, Bruscatto WL. Reabilitação Cognitiva em pacientes com Esclerose Múltipla- estudo piloto. *Medicina de Reabilitação*, v. 25, p. 46-49, 2006.
53. Solari A et al (2004) Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double blind controlled trial. *J Neurol Sci* 222(1–2):99–104.
54. Mattioli F et al (2010) Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 288(1–2):101–105.
55. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7:243-8.
56. Crawford JD, McIvor GP (1985) Group psychotherapy: benefits in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 66:810-813.
57. Mendoza RJ, Pittenger DJ, Weinstein CS (2001) Unit management of depression of patients with multiple sclerosis using cognitive remediation strategies: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 15:9-14.
58. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L (2001) Comparative outcomes for individual cognitive-behaviour therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 69:942-949.
59. Mohr DC, Burke H, Beckner V, Merluzzi N (2005) A preliminary report on a skills-based telephone administered peer support programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 11:222-226.
60. Gil D, Hatcher S (2003) Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001312.
61. Mostert JP, Admiraal-Behloul F, Hoogduin JM, et al. Effects of fluoxetine on disease activity in relapsing multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1027-31.
62. Mostert JP, Sijens PE, Oudkerk M, De Keyser J. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2006; 402: 22-4.
63. Barak Y, Ur E, Achiron A (1999) Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open-label safety trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:271-273.
64. Feinstein A (2003) The neuropsychiatry of MS. *Can J Psychiatry* 49: 157–163.
65. Tassorelli C, Bergamaschi R, Buscone S, et al. (2008) Dysphagia in multiple sclerosis: from pathogenesis to diagnosis. *Neurol Sci* 29: S360–S363.
66. Poorjavad M, Derakhshandeh F, Etemadifar M, et al. (2010) Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 16(3): 362–365.
67. Giusti A, Giambuzzi M. (2008) Management of dysphagia in patients affected by multiple sclerosis: state of the art. *Neurol Sci* 29: S364–S366.

68. DasGupta R, Fowler CJ. (2003) Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Drugs* 63 (2): 153-166.
69. Foster HE Jr. (2002) Bladder symptoms and multiple sclerosis. *Mult Scler Quart Rep* 21: 5-8.
70. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. (2009) A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 470-477.
71. Samkoff LM, Goodman AD. (2011) Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 29: 449-463.
72. Di Benedetto P, Delneri C, Biasutti E et al. (2008) Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. Initial assessment based on lower urinary tract symptoms and their pathophysiology. *Neurol Sci* 29: S348-S351.
73. Del Popolo G, Panariello G, Del Corso F, et al. (2008) Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 29: S352-S355.
74. Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA (2010) Under Treatment of Overactive Bladder Symptoms in Patients With Multiple Sclerosis: An Ancillary Analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J Urol* 183: 1432-1437.
75. de Sèze M, Ruffion A, Denys P et al. (2007) The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 13: 915-928.
76. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB (2006) Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Arch Phys Med Rehab* 85: 536-545.
77. Nicholas Richard S, Friede Tim, Hollis Sally, et al. (2011) Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 04, Art. No. CD004193. DOI: 10.1002/14651858.CD004193.pub1 .
78. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, et al. (2007) Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 62: 452-457.
79. Foley FW, Sanders A (1997) Sexuality, multiple sclerosis and women. *Mult Scler Manage* 1: 1-9.
80. Lundberg PO (2010) Sexual problems in multiple sclerosis. In Kesselring J, Comi G, Thompson AJ eds. *Multiple Sclerosis – Recovery of Function and Neurorehabilitation*. Cambridge: Cambridge University Press (Kindle edition).
81. Tzortzis V et al. (2008) Sexual dysfunction in newly diagnosed multiple sclerosis women. *Mult Scler* 14: 561-563.
82. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K (2006) Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 12:209-214.
83. Füvesi J et al. (2010) Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 293(1-2):59-64.
84. Tepavcevic DK et al. (2008) The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 14 (8):1131-1136.
85. McCabe MP et al. (1996) The impact of multiple sclerosis on sexuality and relationships. *J Sex Res* 33: 241-248.
86. Foley FW, Iverson J (1992) Sexuality and multiple sclerosis. In Kalb RC, Scheinberg LC eds. *Multiple sclerosis and the family*. New York: Demos; 63-82.
87. DasGupta R, Fowler CJ (2003) Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis - management strategies. *Drugs* 63 (2): 153-166.
88. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. (1999) Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 5: 418-427.

89. Stenager E, Stenager EN, Jensen K (1996) Sexual function in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 17:67–69.
90. Bronner G, Elran E, Golomb J, et al. (2010) Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand* 121: 289–301.
91. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK et al. (2005) A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 700–705.
92. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G (2010) Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 7(6): 2192-2200.
93. DasGupta R, Wiseman OJ, Kanabar G et al. (2004) Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 171(3): 1189-1193.
94. Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, et al. (2008) Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva Urol Nefrol* 60(2):77-79.
95. Hinds, J.P. and Wald, A. (1989) Colonic and anorectal dysfunction associated with multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 84: 587–595.
96. Hinds, J.P., Eidelman, B.H. and Wald, A. (1990) Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology* 98: 1538–1542.
97. Wiesel, P.H., Norton, C., Glickman, S. and Kamm, M.A. (2001) Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 441–448.
98. Preziosi, G. and Emmanuel, A. (2009) Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 3: 417–423.
99. Norton, C. and Chelvanayagam, S. (2010) Bowel problems and coping strategies in people with multiple sclerosis. *Br J Nurs* 19: 220–226.
100. Wiesel, P.H., Norton, C., Roy, A.J., Storrie, J.B., Bowers, J. and Kamm, M.A. (2000) Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 240–243.
101. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology*. 2004 26;63(8):1357-63.
102. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2002 Aug;8(4):319-29.
103. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for Spasticity and Pain in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Health Technol Assess* 2003;7(40).
104. Hudgson, P. and Weightman, D. (1971) Baclofen in the treatment of spasticity. *Br Med J* 4: 15–17.
105. From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 158-66.
106. Duncan, G.W., Shahani, B.T. and Young, R.R. (1976) An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A doubleblind, cross-over study. *Neurology* 26: 441–446.
107. Sachais, B.A., Logue, J.N. and Carey, M.S. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1977;34: 422–428.
108. Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. *Neurology* 1978; 28: 1094-8.

109. Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1979; 6: 351-4.
110. Knutsson, E., Martensson, A. and Gransberg, L. Antiparetic and antispastic effects induced by tizanidine in patients with spastic paresis. *J Neurol Sci* 1982;53: 187-204.
111. Lapierre, Y., Bouchard, S., Tansey, C., Gendron, D., Barkas, W.J. and Francis, G.S. (1987) Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 14: 513-517.
112. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology* 1994; 44 (11 Suppl 9): S34-42.
113. United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1994 44(SUPPL): 44: S70-8.
114. Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG, Vollmer T, Hudson S, Francis GS, et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 731-6.
115. Smolenski, C., Muff, S. and Smolenski-Kautz, S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 1981;7: 374-383.
116. Bass B, Weinschenker B, Rice GP, Noseworthy JH, Cameron MG, Hader W, et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 15-9.
117. Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D. Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 1988; 10: 699-708
118. Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 190-4.
119. Snow, B.J., Tsui, J.K., Bhatt, M.H., Varelas, M., Hashimoto, S.A. and Calne, D.B. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990;28: 512-515.
120. Haselkorn, J.K., Balsdon, R.C., Fry, W.D., Herndon, R.M., Johnson, B., Little, J.W. et al. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med* 2005;28: 167-199.
121. Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 521-4.
122. Dunevsky A, Perel AB. Gabapentin for relief of spasticity associated with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998 Sep-Oct;77(5):451-4.
123. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 164-9.
124. Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, Brin MF. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. New observations. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993 Dec;72(6):364-8.
125. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-12
126. Centonze, D. et al Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis *NEUROLOGY* 2007;68:1045-1050

127. Creedon, S.D. Intrathecal baclofen for severe spasticity: a meta-analysis. *Int J Rehabil Health* 1997; 3: 171–185.
128. Penn, R.D., Savoy, S.M., Corcos, D., Latash, M., Gottlieb, G., Parke, B. *et al.* Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989;320: 1517–1521.
129. Ben-Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaud I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 101-3.
130. Ehde DM, Gibbons LE, Chwastiak L, *et al.* Chronic pain in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9(6):605–11.
131. Ehde, D.M., Osborne, T.L., Hanley, M.A., Jensen, M.P. and Kraft, G.H. The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12: 629–638
132. O'Connor, A.B., Schwid, S.R., Herrmann, D.N., Markman, J.D. and Dworkin, R.H. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137: 96–111.
133. Pollmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008;22(4):291–324.
134. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Diez-Tejedor E. Pain in multiple sclerosis: Prevalence, mechanisms, types and treatment. *Rev Neurol* 2010;50(2):101–8.
135. Nurmikko, T.J., Gupta, S. and MacIver, K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14: 189–195.
136. Pardo, G., Boutwell, C., Conner, J., Denney, D. and Oleen-Burkey, M. (2010) Effect of oral antihistamine on local injection site reactions with self-administered glatiramer acetate. *J Neurosci Nurs* 42: 40–46.
137. Putzki, N., Pfriem, A., Limmroth, V., Yaldizli, O., Tettenborn, B., Diener, H.C. *et al.* Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16: 262–267
138. Manzoni, G.C. and Torelli, P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci* 26(Suppl. 2): s65–s67.
139. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 2005;1984; 15: 240-4.
140. DMKG Study Group Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250: 542–545.
141. Rio J, Nos C, Tintore M, *et al.* Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials *Ann Neurol* 2002;52:400–406.
142. Deuschl, G., Bain, P. and Brin, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(Suppl. 3): 2–23.
143. Alusi, S.H., Glickman, S., Aziz, T.Z. and Bain, P.G. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 131–134.
144. Alusi, S.H., Worthington, J., Glickman, S. and Bain, P.G. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124: 720–730
145. Perlman, S.L. (2000) Cerebellar ataxia. *Curr Treat Options Neurol* 2: 215–224.
146. Sabra, A.F., Hallett, M., Sudarsky, L. and Mullally, W. Treatment of action tremor in multiple sclerosis with isoniazid. *Neurology* 1982;32: 912–913.
147. Francis, D.A., Grundy, D. and Heron, J.R. The response to isoniazid of action tremor in multiple sclerosis and its assessment using polarized light goniometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49: 87–89.

148. Koch, M., Mostert, J., Heersema, D. and De Keyser, J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254: 133–145.
149. Brown, T.R. and Kraft, G.H. Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16: 513–555.
150. Wishart, H.A., Roberts, D.W., Roth, R.M., McDonald, B.C., Coffey, D.J., Mamourian, A.C. *et al.* Chronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 1392–1397.
151. Ayache, S.S., Ahdab, R., Neves, D.O., Nguyen, J.P. and Lefaucheur, J.P. Thalamic stimulation restores defective cerebellocortical inhibition in multiple sclerosis tremor. *Mov Disord* 2009;24: 467–469.
152. Yap, L., Kouyialis, A. and Varma, T.R. Stereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple sclerosis: thalamotomy or deep brain stimulation? *Br J Neurosurg* 2007;21: 349–354.
153. Schuurman, P.R., Bosch, D.A., Merkus, M.P. and Speelman, J.D. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008;23: 1146–1153.
154. Lyons, K.E. and Pahwa, R. (2008) Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics* 5: 331–338.

Transplante de Células-Tronco

Coordenadores:

Dr. Amilton Antunes Barreira

Participantes:

Dra. Doralina Guimarães Brum Souza

Dra. Elizabeth Regina Comini Frota

Dr. Walter Oleschko Arruda

Transplante de Células-Tronco

COORDENADORES:

Dr. Amilton Antunes Barreira

PARTICIPANTES:

Dra. Doralina Guimarães Brum Souza

Dra. Elizabeth Regina Comini Frota

Dr. Walter Oleschko Arruda

INTRODUÇÃO

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) é uma imunointervenção que visa obter redução da atividade do sistema imunológico através de imunossupressão mieloablativa ou não mieloablativa. Os regimes de condicionamento usados no TACTH são considerados mieloblásticos - quando letais para as células-tronco - ou não mieloblásticos. A irradiação corporal total é mieloablativa, a imunossupressão com ciclofosfamida em determinadas doses é não mieloablativa. Agentes mieloablásticos são letais para as células-tronco hematopoéticas e seu efeito mieloablástico pode ultrapassar o compartimento hematopoético e ser nocivo para células-tronco de outros tecidos, por exemplo, as células progenitoras de oligodendrócitos. Regimes de condicionamento não-mieloablásticos podem ter efeito imunossupressor comparável ao de regimes mieloablásticos, sem efeitos letais sobre as células-tronco.

O TACTH é realizado em 3 etapas: mobilização e resgate de células-tronco da medula óssea (CD34+) para o sangue periférico e sua colheita respectivamente, com a utilização de ciclofosfamida; condicionamento, que significa imunossupressão, através do uso de imunossupressores em doses altas e enxerto das células-tronco.

O uso de TACTH para tratamento de pacientes com EM se assenta nas seguintes bases: estudos em animais experimentais evidenciaram que a imunossupressão poderia eliminar a encefalite alérgica experimental (EAE);^{1,2} esses animais foram resistentes a todas as tentativas de provocar novamente a doença, usados os mesmos inóculos encefalitogênicos capazes de desencadear a EAE 2, 4 e 6 meses após o transplante;³ pacientes com doenças neoplásicas concomitantes a doenças autoimunes tiveram controle destas após o tratamento das neoplasias com TACTH.⁴⁻⁶ Com base nesses estudos, aceita-se que a imunossupressão provocada pelo regime de condicionamento do transplante, destrói as células do sistema imunológico responsáveis pela doença, enquanto as células-tronco hematopoéticas recomparam o sistema. Os repertórios das células B e T, desenvolvidos a partir de células-tronco progenitoras não comprometidas, ao entrar em contato novamente com autoantígenos, no caso específico da EM, os antígenos da mielina poderão desenvolver tolerância a esses antígenos, de maneira semelhante à que ocorre no desenvolvimento do sistema imune normal.^{7,8}

Os estudos iniciais ajudaram a esclarecer as aplicações e a toxicidade do procedimento e a identificar o subgrupo de pacientes que melhor se beneficiaria do transplante. Três variáveis parecem importantes nesse aspecto: seleção de pacientes ainda na fase inflamatória da doença, caracterizada por surtos agudos e lesões hipercaptantes de gadolínio à ressonância magnética (RM); tratamento precoce, antes da instalação de incapacidade neurológica progressiva e irreversível, e uso de regime de condicionamento intensamente imunossupressor, mas não necessariamente mieloablástico. Recente revisão evidenciou que houve uma redução da porcentagem de óbitos de 10 para 1-2%.⁹ Nenhum óbito em regime não mieloablástico com ciclofosfamida foi observado no grupo de 67 pacientes transplantados no HCFMRP.¹⁰

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA

O grau de recomendação do TACTH em EM com base nos estudos publicados, nos quais foi utilizado, está baseado em estudos de classe 3, nível de evidência C, considerando-se que se tratam de estudos eminentemente observacionais. Os estudos publicados até o momento incluíram pacientes que não responderam à terapêutica convencional estabelecida via estudos de Classe I, com grau de recomendação A e nível de evidência 1, segundo revisão recente.⁹ Esses pacientes foram seus próprios controles, comparando-se a sua condição clínica - ausência ou redução do número de surtos e mudança de, pelo menos, 1 ponto na escala expandida do estado de incapacidade para menos (sigla *EDSS*, em inglês) e ausência de imagens captantes na RM.

A eficácia clínica do TACTH da maioria dos estudos com EM tem sido verificada através de uma medida estatística que é a sobrevida livre de progressão (SPL) da doença, usando como parâmetro a medida de incapacidade na doença, a *EDSS*. A SPL reflete a porcentagem dos pacientes livres de progressão da doença após o transplante, considerando um período de tempo pré-estabelecido. Em 2002, um estudo clínico incluiu 85 pacientes, acompanhados pelo período de 3 a 59 meses, mediana de 16 e média de 34. A porcentagem de pacientes sem progressão de 1 ou mais pontos na *EDSS* foi de 74. Ocorreram sete óbitos, o risco de morte sendo de 10%.¹¹ A análise de 35 casos, seguidos por 3 (19 casos de EM secundária progressiva (EMSP), somados a 2 de EM remitente-recorrente (EMRR) com progressão muito rápida) e 5 anos (14 casos de EM primariamente progressiva (EMPP)), evidenciou que a SPL (consideradas duas mortes) foi de 81 e 67%, respectivamente. A avaliação das ressonâncias magnéticas (RM) seriadas evidenciou um efeito notável e de longa duração na atividade inflamatória: somente 25 lesões captantes de gadolínio -16 das quais, novas - foram detectadas em 197 RMs realizadas após o transplante, em oposição a 87 lesões captantes encontradas em 40 exames realizados antes do transplante. Mesmo com tais resultados, a atrofia cerebral avançou ao longo dos 12 e 24 meses pós-transplante.¹²⁻¹⁴ Estudo posterior evidenciou que a progressão da atrofia cerebral cai dramaticamente após o segundo ano do transplante, sugerindo que a atrofia pós-transplante seja devida a lesões prévias ao transplante causadas pela EM.¹⁵ Ao longo do tempo foi registrado impacto favorável na qualidade de vida dos pacientes.¹⁶ Revisões mais recentes, considerando tempo de observação entre 2 e 6 anos, evidência uma sobrevida livre de progressão, que varia de 48 a 72%.^{17,18}

Para fins de transplante, doença ativa é definida pela presença de imagens com hiper-captação de gadolínio à RM ou de surtos clínicos tratados com metil-prednisolona. Refratariedade aos tratamentos prévios é definida como dois ou mais surtos clínicos ao longo do último ano. Refratariedade também pode ser definida como um único surto no último ano, se associado a imagens de RM indicativas de processo inflamatório agudo. Esses e outros aspectos estão definidos em itens nas condições de inclusão e exclusão abaixo.

CONDIÇÕES DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

REQUISITOS PARA A REALIZAÇÃO DO TACTH:

Idade entre 18 e 60 anos.

EMRR diagnosticada de acordo com os critérios diagnósticos clínicos e neurorradiológicos McDonald revisados em 2010¹⁹ e EMSP e EMPP com componente inflamatório na RM.

Quando se tratar da EMRR, ocorrência de, pelo menos, dois surtos no ano anterior à indicação do procedimento.

EDSS entre 2,0 e 6,0.

Na EMRR piora da EDSS em pelo menos 1,0, nos últimos 12 meses.

Na EMPS: piora da EDSS $\geq 1,0$, além da evidência de lesões ativas captantes de gadolínio à RM (C4).

Na EMPP: piora da EDSS $\geq 1,0$ ou declínio cognitivo nos últimos 12 meses e evidência de, pelo menos, uma lesão ativa captante de gadolínio à RM (C4) (5).

Doença ativa refratária à terapia modificadora da doença, com pelo menos seis meses de interferon beta, acetato de glatirâmer, natalizumabe ou fingolimode (a partir do momento em que estiver no mercado).

Suspensão prévia do uso de interferon, acetato de glatirâmer há 1 mês e azatioprina (3 meses, constatada a reconstituição imunológica).

REQUISITOS DE EXCLUSÃO

Qualquer doença que comprometa a tolerância do paciente à quimioterapia agressiva a ser utilizada no procedimento de TACTH.

Terapia prévia com mitoxantrona ou alemtuzumabe.

História prévia de neoplasia, exceto carcinoma basocelular ou escamoso localizados de pele ou carcinoma de colo de útero *in situ*. Outras neoplasias, para as quais o paciente seja julgado curado, tais como neoplasias de cabeça e pescoço ou câncer de mama devem ser individualmente consideradas.

Positividade do teste de gravidez.

Recusa ou incapacidade de usar método anticoncepcional eficaz.

Recusa ou incapacidade de aceitar ou compreender esterilidade definitiva como efeito colateral do tratamento.

VEF₁/CVF (volume expiratório forçado no 1º minuto/capacidade vital forçada) < 60% do previsto, mesmo após o uso de broncodilatador .

Difusão de CO < 50% do previsto.

VEF de repouso < 50 %.

Disfunção hepática (tempo de atividade de protrombina, proteínas e frações, transaminases, bilirrubina > 2,0 mg/dl).

Creatinina sérica > 2,0 mg/dl.

Hipersensibilidade conhecida a proteínas derivadas de camundongos, coelhos ou *E. coli* ou medicações contendo ferro.

Implantes metálicos no corpo que comprometam a realização de RM.

Plaquetas < 100.000/ μ l, leucócitos < 1.500 células/mm³.

Doença psiquiátrica grave, deficiência mental ou disfunção cognitiva que comprometam a adesão ao tratamento e/ou afetem a capacidade de juízo e compreensão do paciente sobre a decisão de submeter-se ou não ao procedimento e à compreensão do consentimento informado.

Presença de infecção bacteriana, fúngica ou viral ativa.

RECOMENDAÇÕES:

Em casos de pacientes com EMRR e EMPS com atividade inflamatória e não responsivos aos tratamentos disponíveis no Brasil baseados em estudos de classe I e nível de

evidência A, preenchendo as condições enumeradas no presente documento, e que não apresentem contraindicações ao TACTH. Os estudos com TACTH na EMRR e EMSP são de classe III, nível de evidência C.

Dada a falta de resultados consistentes, casuísticas consideráveis e tempo de observação suficientes, a indicação do TACTH para tratamento da EMPP²⁰ deve ser considerada em casos individuais (estudos de classe III, nível de evidência U), levando em consideração a presença de atividade inflamatória observada na RM ou resposta terapêutica ao corticóide.

CENTROS DE REFERÊNCIAS

Recomenda-se que a realização do TACTH seja feita em centros hospitalares credenciados pelo Ministério da Saúde para realizar transplante de medula óssea.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

MEDICAÇÕES DISPONÍVEIS E AUTORIZADAS

No momento da redação do presente documento, o uso de imunomoduladores (interferons beta 1A e beta 1B, acetato de glatirâmer e o anticorpo monoclonal natalizumabe) e o do imunossupressor azatioprina está autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para financiamento pelo poder público federal, com vistas ao tratamento da forma remitente-recorrente da EM no país. Recentemente, foi autorizado pela ANVISA, o uso do imunomodulador fingolimode que, no momento da redação dessas recomendações, ainda não estava comercializado. Uma vez comercializado o fingolimode, o TACTH só estará indicado, tendo havido falha terapêutica com os tratamentos anteriores e após o uso de fingolimode. Os centros que estiverem participando do estudo de fase III, aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para comparar a eficácia de TACTH com natalizumabe ou fingolimode - uma vez tenha o paciente aceitado participar do estudo, após falha terapêutica com o uso de interferons e acetato de glatirâmer - poderão randomizar os pacientes que entrarão, de acordo com o sorteio, em qualquer um dos 3 braços do estudo. O critério de falha terapêutica é o considerado no protocolo de tratamento da EM da Anvisa, são elencados na página 20 das presentes recomendações. Está autorizada a realização do TACTH mieloablativo e não mieloablativo, embora o TACTH mieloablativo esteja associado a maior toxicidade e óbitos,²¹ o que motiva a recomendação do não mieloablativo.

INTERVALO ENTRE A SUSPENSÃO DA MEDICAÇÃO PRÉVIA E O TACTH

Quando houver uso prévio de corticosteroides: é recomendado intervalo mínimo de 30 dias entre a suspensão e o TACTH; de interferons, acetato de glatirâmer ou azatioprina: ver o item sobre requisitos para a realização do TACTH.

Na ausência de estudos de TACTH realizados após o uso de fingolimode e natalizumabe, não existem estudos a respeito do intervalo necessário para o transplante após a suspensão do natalizumabe e fingolimode. O mesmo ocorre em relação ao uso prévio

de outros anticorpos monoclonais (e.g. alemtuzumabe, daclizumabe, rituximabe), eventualmente efetivos na EM.^{22,23}

Com base nos poucos estudos de reconstituição do sistema imune após o TACTH e as complicações infecciosas que ocorrem após o procedimento, em caso de falência terapêutica do TACTH, o uso do natalizumabe ou outro anticorpo monoclonal, cuja associação com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) já foi referida, só deverá ser considerado após, no mínimo, um ano da realização do procedimento, após verificação da condição imunológica do paciente em questão. Essa alternativa deve ser evitada ao máximo, vez que LEMP pós-transplante já foi referida anos após o procedimento.²⁴ Deve ser verificado se a contagem das células CD56+, CD4+ e CD8+ foi normalizada, bem como a relação CD4+/CD8+. A quantificação de células B e a dosagem de imunoglobulinas deverão ter voltado à normalidade.²⁵ A negatividade da sorologia para o vírus JC é um dado adicional importante, mas deve ser lembrado que a positividade da sorologia é alta em populações de outros países, não havendo estudos no Brasil.

FALHA TERAPÊUTICA DO TACTH

Considerando-se os critérios de sucesso dos protocolos de TACTH publicados até o momento, a falha terapêutica completa, quando o procedimento é realizado em pacientes com EMRR implicará em: aumento de 1 ponto ou mais na EDSS, ocorrência da mesma frequência de surtos do período de 2 anos anteriores ao procedimento e o surgimento de novas lesões captantes na RM realizada aos 6 ou mais meses após o procedimento. A ocorrência de surtos com menor frequência que a anterior e quaisquer dos outros dois itens, isolada ou associadamente, deve ser considerada falha terapêutica parcial. A conduta nesses casos pode ser a mesma para falhas terapêuticas com outras medicações. No caso de falha terapêutica com TACTH, indica-se o retorno ao uso de imunomoduladores. O uso de anticorpos monoclonais associados com LEMP, após o TACTH, deve ser evitado ao máximo, levando em conta o contido no item anterior das presentes considerações.

REFERÊNCIAS

1. Karussis DM, Slavin S, Ben-Nun A, Ovadia H, Vourka-Karussis U, Lehmann D, et al. Chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CR-EAE): treatment and induction of tolerance with high dose cyclophosphamide followed by syngeneic bone marrow transplantation. *J Neuroimmunol* 1992; 39: 201 - 210.
2. van Gelder M, van Bekkum DW. Effective treatment of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with pseudoautologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 1029-1034.
3. Karussis D, Vourka-Karussis U, Mizrachi-Koll R, Abramsky O. Acute/relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis: induction of long lasting, antigen-specific tolerance by syngeneic bone marrow transplantation. *Mult Scler* 1999; 5(1):17-21.
4. Nelson JL, Torrez R, Louie FM, Choe OS, Storb R, Sullivan KM. Pre-existing autoimmune disease in patients with long-term survival after allogeneic bone marrow transplantation. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48:23-9.
5. McAllister LD, Beatty PG, Rose J. Allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:395-7.
6. La Nasa G, Littera R, Cocco E, Battistini L, Marrosu MG, Contu L. Allogeneic hematopoietic

stem cell transplantation in a patient affected by large granular lymphocyte leukemia and multiple sclerosis. *Ann Hematol* 2004; 83:403-5.

7. Muraro PA, Ingoni RC, Martin R. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status and future challenges *Curr Opin Neurol* 2003; 16:299-305.
8. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood* 2002; 99(3):768-84.
9. Pasquini MC, Griffith LM, Arnold DL, Atkins HL, Bowen JD, Chen JT et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;16:1076-1083.
10. Amilton Antunes Barreira, Doralina Guimarães Brum, Julio Voltarelli: comunicação pessoal, julho de 2011.11.
11. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T, Havrdova E et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249(8):1088-97.
12. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis - an interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol* 2000; 20:24-30.
13. Kimiskidis VK, Tsimourtou V, Papagiannopoulos S, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis: the MRI study. *J Neurol* 2002;249(Suppl. 1):1/61.
14. Chen JT, Collins DL, Atkins HL, Freedman MS, Galal A, Arnold DL et al. Brain atrophy after immunoblation and stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66(12):1935-7.
15. Rocca MA, Mondria T, Valsasina P, Sormani MP, Flach ZH, Te Boekhorst PA, Comi G, Hintzen RQ, Filippi M. A three-year study of brain atrophy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in rapidly evolving secondary progressive multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28(9):1659-61.
16. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, Donelli A, Filippi M, Guerrasio A, Gualandi F, La Nasa G, Muraldo A, Pagliai F, Papineschi F, Scappini B, Marmont AM. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood.* 2005.15;105(6):2601-7.
17. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:626-636, 2008
18. Atkins H. Hematopoietic SCT for the treatment of multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(12):1671-81.
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69:292-302, 2011.
20. Kozák T, Havrdová E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlík R, Maaloufová J et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(5):525-31.
21. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant* 2010. 45 (2):239-48.
22. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9:381390.
23. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis. Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66:460-471.
24. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol.* 2011; 70(2):305-22.
25. Szodoray P, Varoczy L, Papp G, Barath S, Nakken B, Szegedi G, Zeher M. Immunological reconstitution after autologous stem cell transplantation in patients with refractory systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol* 2011;1-6.

Neuromielite Óptica

Coordenadores:

Dra. Suzana Costa Nunes Machado

Dr. Tarso Adoni

Participantes:

Dra. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos

Dra. Elza Dias Tosta

Neuromielite Óptica

COORDENADORES:

Dra. Suzana Costa Nunes Machado

Dr. Tarso Adoni

PARTICIPANTES:

Dra. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos

Dra. Elza Dias Tosta

INTRODUÇÃO

A neuromielite óptica (NMO) é a doença neurológica que sofreu a maior mudança em seu entendimento fisiopatológico nos últimos anos. Classificada previamente como uma forma variante da esclerose múltipla (EM), passou a integrar o grupo das canalopatias imunomediadas. Não só isso, mas se tornou a primeira canalopatia conhecida que afeta o funcionamento da aquaporina-4 (AQP4) no sistema nervoso central (SNC).⁽¹⁾

A descoberta da mediação humoral da NMO via autoanticorpos da classe IgG mudou a abordagem terapêutica, que antes desse período baseava-se, sem sucesso, nos mesmos princípios destinados à EM.^(2,3)

A NMO possui prevalência menor que a EM e é mais frequente em populações asiáticas e em afrodescendentes. Considerada por muito tempo uma doença monofásica, hoje se sabe, a partir de estudos conduzidos em diferentes populações, que a forma recorrente é a mais comum, respondendo por cerca de 70% dos casos.^(4,5)

As modificações que, definitivamente, distinguiram a NMO da EM criaram um novo conceito: o espectro NMO. Estão incluídos nesse grupo os pacientes portadores de mielite longitudinalmente extensa (MTLE) e neurite óptica (NO) bilateral ou recorrente, excluídos diagnósticos alternativos.⁽⁶⁾

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos para NMO adotados atualmente foram revisados em 2006⁽⁷⁾ e incluem duas condições clínicas (neurite óptica e mielite aguda) e o auxílio da ressonância magnética e/ou a positividade no soro de anticorpo anti-AQP4.

NMO definida

- Neurite óptica
- Mielite aguda

Pelo menos dois dos três critérios de apoio seguintes:

1. Ressonância magnética com evidência de lesão medular contínua com extensão maior ou igual a três corpos vertebrais.
2. Ressonância magnética de crânio na instalação da doença que não preenche os critérios diagnósticos para esclerose múltipla.
3. Presença de anticorpo sérico anti-AQP4.

É importante ressaltar que, do ponto de vista prático, a detecção de anticorpo anti-AQP4, que possui alta especificidade para NMO, em pacientes com NO bilateral ou recorrente bem como MTLE (espectro NMO) é diagnóstica de NMO (nível A).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUTIVAS

Do ponto de vista clínico, as formas monofásica e recorrente de NMO podem ser distinguidas a partir das características abaixo listadas (Quadro 1).

Características das Formas Monofásicas e Recorrentes da NMO

	Monofásica	Recorrente
Frequência	Menos comum (~30%)	Mais comum (~70%)
Média de idade	29 anos	39 anos
Sexo	50% mulheres	80-90% mulheres
EVENTO INICIAL:		
NO ou mielite	48%	90%
NO bilateral	17%	8%
NO + mielite concomitantes	31%	0%
Gravidade	Mais grave	Menos grave
Recuperação	Melhor	Pior
Insuficiência respiratória	Rara	1/3 dos casos
Mortalidade em 5 anos	10%	32%

Quadro 1

Fonte: Wingerchuk et al., 1999 (4)

NEURITE ÓPTICA NA NMO E ESPECTRO NMO

A NO que ocorre no contexto da NMO é geralmente mais grave do que aquela habitualmente encontrada na EM. Cegueira em pelo menos um dos olhos ocorrerá em 60% nas formas recorrentes da NMO (seguimento superior a 10 anos) e em 22% nas formas monofásicas. A ocorrência de NO bilateral simultaneamente ou um curto intervalo de tempo entre o acometimento isolado de cada um dos olhos é mais sugestivo de NMO. A presença de dor à movimentação ocular, o padrão de perda visual, a ocorrência de fenômenos visuais positivos induzidos por movimento, bem como os achados ao exame neuroftalmológico não diferem a NO que ocorre na NMO e na EM.⁽⁴⁾

MIELITE NA NMO E ESPECTRO NMO

O acometimento da medula espinhal na NMO caracteristicamente é do tipo mielite transversa completa com para ou tetraparesia, nível sensitivo quase sempre simétrico e disfunção esfinteriana⁽⁸⁾. Por outro lado, os sintomas de acometimento da medula espinhal na EM são mais leves e assimétricos, decorrência de uma mielite transversa parcial. A ocorrência de dor radicular, espasmos tônicos dolorosos e sinal de Lhermitte é mais comum na forma recorrente da NMO⁽⁹⁾.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Sinais e sintomas decorrentes do acometimento do tronco encefálico, particularmente do assoalho do IV ventrículo, tais como náuseas, vômitos, soluços intratáveis, vertigem, perda auditiva, paresia facial, neuralgia trigeminal, diplopia, ptose e nistagmo já foram

descritos como primeira manifestação da NMO em até 17% (8/47) dos casos^(10,11).

Em menor frequência, encefalopatia, disfunção hipotalâmica e alterações cognitivas podem ser encontradas^(12, 13).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da NMO está associado à gravidade e a frequência de recorrência dos eventos. Cerca de 50% dos pacientes são incapazes de deambular sem auxílio ou apresentam perda visual total em pelo menos um dos olhos após cinco anos do início da doença.⁽⁴⁾

Em séries brasileiras, foram encontradas altas taxas de mortalidade. Duas séries no estado de São Paulo encontraram taxas de mortalidade de 9% (4/36) e 14,3% (4/28). Nessa última série, o óbito foi decorrente de insuficiência respiratória (três por MTLE e um por tromboembolismo pulmonar) (14,15) No estado do Rio de Janeiro, a taxa encontrada foi ainda maior (50%; 6/12) e teve também como causa insuficiência respiratória por MTLE.⁽¹⁶⁾

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

NEUROIMAGEM

A RM na NO aguda evidencia captação de contraste na porção pré-quiasmática do nervo óptico em 94% dos casos e hipersinal em T2 em 84%. Na fase de remissão há aumento do sinal do nervo óptico em T2 em 20% dos casos.⁽¹⁷⁾

A lesão medular indicativa da NMO é tipicamente centromedular e se estende por três ou mais corpos vertebrais, frequentemente hiperintensa em T2 e hipointensa em T1. Na fase aguda há captação de gadolínio e o edema com alargamento medular é comum. As lesões cervicais podem se estender até as porções inferiores do bulbo. Na fase crônica, atrofia da medula e cavitação central podem ser encontradas.⁽¹⁸⁾

Por outro lado, a imagem cerebral que apoia o diagnóstico da NMO é normal nas fases iniciais, embora lesões da substância branca pouco específicas possam ser observadas nas áreas com grande expressão de AQP4 como região periependimária, hipotálamo e tronco encefálico. As alterações de RM de crânio raramente são semelhantes às lesões da EM a ponto de preencher critérios de Barkhof para disseminação no espaço. Em pacientes asiáticos, foram descritas imagens tumefativas com realce pelo contraste (“*cloud-like enhancement*”) ditas específicas de NMO, provavelmente em virtude do padrão de distribuição da AQP4 na constituição da barreira hematoencefálica.^(7,19,20, 21)

ANTICORPO ANTI-AQUAPORINA 4 (AQP4): BIOMARCADOR

A sensibilidade e a especificidade do teste para detecção da AQP4 sérica variam de acordo com o método utilizado. Em nosso meio, o método mais empregado é a imunofluorescência indireta, que mostrou, em séries brasileiras, soroprevalências de 64,3% (18/28) e 41% (7/17) em portadores de NMO.^(22,23)

Em séries internacionais, positivities distintas foram encontradas, com sensibilidade de 60% a 86% e especificidade de 79% a 100%.⁽²⁴⁾

Há, ainda, controvérsia na literatura com relação à importância dos títulos da AQP4 sérica. Parece haver correlação entre os títulos de AQP4 e a extensão da lesão medular. Estudo

européu descreveu relação entre os títulos da AQP4 e a atividade da doença, demonstrando queda dos títulos na fase de remissão e elevação dos títulos na fase de recorrência da NMO. No nosso meio, também aguardamos estudos para elucidar o papel desses títulos.^(25,26)

O material padrão para pesquisa de AQP4 é o soro. Discute-se, entretanto, um possível papel da pesquisa de AQP4 no líquido de pacientes com quadro clínico muito sugestivo de NMO, mas que são soronegativos. Dessa maneira, por ora, não existe ainda indicação da pesquisa de AQP4 em outro material biológico que não o soro.⁽²⁷⁾

LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR) NA NMO

Alterações no LCR estão presentes na maioria dos pacientes com NMO. Os achados mais comuns na fase aguda são: (i) pleocitose, que pode ser maior que 50 células/mm³ em 13 a 35%, habitualmente às custas de linfomononucleares em 14 a 79% dos pacientes. A presença de neutrófilos e eosinófilos pode ser encontrada; (ii) hiperproteinorraquia está presente em 46 a 75% dos casos. A presença de bandas oligoclonais (BOC) tem sido descrita em até 37% e, diferentemente da EM, pode ser transitória.^(28,29,30) A pesquisa de GFAP (proteína glial fibrilar ácida), que é um marcador de lesão axonal, pode, no futuro, ajudar no diagnóstico diferencial entre a NMO e outras doenças inflamatórias idiopáticas.⁽³¹⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A NMO e as síndromes do espectro NMO devem ser diferenciadas de outras doenças que podem simulá-las. O principal desafio é no diagnóstico diferencial com a EM e a síndrome clinicamente isolada (CIS). Porém, devem ser ainda consideradas a esclerose concêntrica de Baló, Marburg, forma tumefativa da EM e ADEM, incluindo a forma de leucoencefalite hemorrágica aguda.

A importância em diferenciar a NMO e a EM está no prognóstico, que é sabidamente pior na primeira, e na imunopatogenia, uma vez que a NMO é uma doença de mediação predominantemente humoral e que responde aos tratamentos direcionados para a depleção de linfócitos B e pode, até mesmo, piorar com o uso de imunomoduladores utilizados na EM.

No quadro 2 estão listadas algumas doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da NMO.

Principais Diagnósticos Diferenciais com NMO

Colagenoses/ Doenças inflamatórias

ADEM
Doença de Behçet
Doença mista do tecido conjuntivo
Granulomatose de Wegener
Lúpus eritematoso sistêmico
Sarcoidose e outras granulomatoses
Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF) Sjögren

Doenças infecciosas

Cisticercose, Esquistossomose
HIV, HTLV-I / II,
Hepatites A, B e C
Herpes vírus -1 e 2, VZV, HHV-6, , EBV, CMV, Enterovírus, Adenovírus, Coxsackie, CMV, EBV, Sarampo e Caxumba
Tuberculose, Sífilis
Criptococose, Aspergilose

Doenças carenciais Deficiência de vitamina B12, B1, B6, ácido nicotínico e ácido fólico, cobre
Tóxica Tolueno, Etanol, Etambutol, Etilenoglicol
Vascular MAV/ Fístula dural Infarto da artéria espinhal anterior
Neoplasia Linfoma, Leucemia e outros tumores infiltrativos
Neuropatia óptica hereditária de Leber e outras mitocondriopatias

Quadro 2

Fonte: modificado de Paul W O'Connor, 2010 e Bruce Cree, 2002

ASSOCIAÇÃO DA NMO COM OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES

A presença de autoanticorpos sem papel patogênico é achado comum na NMO recorrente, embora seja rara em pacientes portadores da forma monofásica.⁽³²⁾ Um estudo asiático⁽³³⁾ mostrou frequência de FAN e SSA e/ou SSB duas a três vezes maior em 16 pacientes com anti-AQP4 positivo quando comparado ao grupo com resultado negativo.

Pitcock et al. (2006) realizaram estudo semelhante em 79 pacientes NMO e 35 pacientes sem qualquer sinal de NMO (19 LES e 14 SS). Entre os portadores de NMO, 51,6% tinham positividade para o FAN e 16,5% para o SSA e SSB; a maioria deles anti-AQP4 positivo. No grupo com LES ou SS nenhum caso foi reagente para a pesquisa sérica da AQP4.⁽³⁴⁾

A associação entre outras doenças autoimunes e a NMO tem sido descrita cada vez com maior frequência desde a descoberta do anticorpo anti-AQP4. Muitos dos casos de MTLE descritos no passado em pacientes com LES ou SS possivelmente eram mediados por este anticorpo.⁽³⁵⁾

NMO associada a miastenia gravis também tem sido descrita. Por razões ainda não totalmente esclarecidas, o diagnóstico de MG geralmente precede, por meses a anos, o diagnóstico de NMO e espectro NMO.⁽³⁶⁾

ASSOCIAÇÃO DA NMO COM DOENÇAS INFECCIOSAS

A associação de infecção precedente, quase sempre viral, e NMO pode ser observada em até 25% dos portadores das formas monofásica ou recorrente da doença.⁽⁴⁾ Estudo italiano encontrou o antecedente de infecção ou febre em até 15% dos casos de NMO recorrente antes da instalação do quadro clínico.⁽³⁷⁾

Série japonesa também encontrou associação de infecção viral precedente, principalmente do vírus da caxumba, e a ocorrência de MTLE em pacientes reagentes para anti-AQP4 (7/15). Em nosso meio, um caso de infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* seguida por MTLE foi recentemente descrito. Tal paciente era soropositivo para anti-AQP4.^(38, 39)

Todos esses achados apontam, pelo menos em alguns pacientes, para um papel das infecções precedendo os episódios clínicos de NMO, principalmente MTLE. O exato mecanismo que possa responder por essa associação segue ainda sem explicação. Dentre as hipóteses aventadas, considera-se que a infecção poderia aumentar a permeabilidade da BHE e permitir a chegada dos autoanticorpos anti-AQP4 no SNC.

TRATAMENTO

O tratamento da NMO deve ser dividido em duas etapas: (i) tratamento da fase aguda e (ii) tratamento preventivo.

TRATAMENTO DA FASE AGUDA

O tratamento com corticosteroides na forma de metilprednisolona intravenosa, 1 grama por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos, deve ser a primeira opção terapêutica. É sabido que uma significativa porcentagem de pacientes portadores de NMO não responderá a esse tratamento, especialmente aqueles soropositivos para a anti-AQP4. Nesses casos, a plasmaferese (PE) ou a ciclofosfamida (CF) podem ser opções.⁽⁴⁰⁾

A eficácia da PE em pacientes que apresentam episódios graves de desmielinização do SNC foi demonstrada em estudo randomizado, controlado, realizado por Weinschenker et al.⁽⁴¹⁾

Melhora funcional significativa ocorreu em 40% dos pacientes submetidos ao tratamento com plasmaferese, enquanto somente 6% dos pacientes no grupo placebo melhoraram. Em análise subsequente, retrospectiva, Keegan et al notaram que 60% dos pacientes com ataques de mielite e diagnóstico de NMO apresentaram moderada ou acentuada melhora após a PE. Alguns fatores associados a melhor resposta à PE foram identificados, a saber: sexo masculino, reflexos osteotendíneos preservados e início precoce da PE.⁽⁴²⁾

A eficácia da PE também foi notada em outras pequenas séries de portadores de NMO, especialmente nos soropositivos para anti-AQP4.⁽⁴³⁾

O uso da CF no tratamento da NMO baseia-se em relatos de casos e, quase sempre, em pacientes com outras doenças autoimunes associadas, tais como LES e SS.⁽⁴⁴⁾

TRATAMENTO PREVENTIVO

Além dos pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para NMO, a presença do marcador sérico anti-AQP4 deve garantir tratamento preventivo precoce, especialmente nos pacientes portadores do espectro NMO.

O primeiro estudo demonstrando a eficácia do tratamento preventivo na NMO foi publicado por Mandler et al.⁽⁴⁵⁾ Esses autores acompanharam, prospectivamente, sete pacientes portadores de NMO e avaliaram o uso diário de azatioprina (2 mg/kg) associado a prednisona oral (1 mg/kg). Houve melhora de todos os pacientes quando avaliados pela EDSS e nenhum deles apresentou qualquer ataque novo durante os 18 meses de seguimento.

A maioria dos centros de tratamento de NMO utilizam a azatioprina (2 a 3 mg/kg) na prevenção de novas exacerbações. Uma vez que a azatioprina necessita de tempo variável para o início de seu efeito imunossupressor, é comum o uso inicial em associação com prednisona (1 mg/kg/dia).⁽⁴⁵⁾

Estudo prospectivo com duração de dois anos realizado por Weinstock-Guttman et al⁽⁴⁶⁾ demonstrou efeito benéfico da mitoxantrona (12 mg/m² intravenosa a cada 3 meses) em reduzir a taxa de ataques e melhorar a incapacidade clínica em portadores de NMO. No entanto, a toxicidade da droga faz com que, cada vez mais, ela seja preterida (AAN;FDA).

O uso de imunomoduladores utilizados na EM não está indicado na NMO. Há relatos de piora e exacerbações em pacientes portadores de NMO tratados com beta interferon.⁽⁴⁷⁾

O uso do anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20 rituxima-

be (RTX) na NMO foi inicialmente estudado, de maneira não controlada, por Cree et al.⁽⁴⁸⁾ Esses autores incluíram oito pacientes com NMO refratária ao tratamento padrão para receberem quatro infusões semanais consecutivas de RTX na dose de 375 mg/m². Houve acentuada redução na mediana da taxa anual de exacerbações (de 2,6 para 0) e recuperação da função neurológica quando medida pela mediana da EDSS (de 7,5 para 5,5). O tempo médio de seguimento foi de 12 meses.

Estudo seguinte, publicado por Jacob et al,⁽⁴⁹⁾ realizou uma análise de 24 pacientes provenientes de cinco diferentes centros dos EUA e do Reino Unido. RTX, mais uma vez, demonstrou redução acentuada no número de exacerbações (taxa pré-tratamento de 1,6; pós-tratamento, 0,2; $P = 0,0002$) e melhora ou estabilização na incapacidade. Os pacientes foram seguidos por uma mediana de 22 meses após o início de RTX.

É importante ressaltar que o uso de RTX está associado a reações infusionais graves que, ainda que raras, podem ser fatais. Outros efeitos colaterais são febre, prurido, arritmias, neutropenia, plaquetopenia e rash cutâneo. Reativação de vírus da hepatite B é possível e pacientes com antecedente de hepatite por vírus B, bem como pacientes de risco devem ser avaliados do ponto de vista sorológico antes do recebimento de RTX. Para minimizar as reações infusionais, recomenda-se velocidade de infusão inicial de 100 mL/h, com posterior aumento para 300 mL/h se não houver toxicidade. Os pacientes devem receber paracetamol 500 mg e hidro-cortisona 100 mg como pré-medicações à infusão.

A redução na contagem periférica de linfócitos é detectada já após 30 dias de recebimento do RTX. Recomenda-se monitorização hematológica um mês após a administração de RTX com especial atenção à contagem de linfócitos, neutrófilos e plaquetas. A partir daí, é aconselhável a solicitação bimensal de hemograma completo. As células B CD20⁺, em média, voltam a ser detectadas no sangue periférico um ano após a infusão inicial. Há relatos de reativação de doenças de mediação humoral quando a contagem periférica de células B CD20⁺ é inferior a 1%. Assim, parece mais prudente a pesquisa por imunofenotipagem, no sangue periférico, de células B CD19⁺, linhagem precursora de células B CD20⁺, seis meses após o início do tratamento. A reaplicação de RTX deverá ser considerada quando as células B CD19⁺ estiverem presentes em níveis superiores a 1%.

Outra ressalva que se deve ter em mente é que o regime ideal de dose do RTX na NMO ainda não é conhecido. Os trabalhos citados utilizaram a dose prescrita para o tratamento do linfoma. Há, ainda, a descrição de duas doses de 1 grama, administradas com intervalo de 15 dias, em portadores de LES e artrite reumatoide. Em rejeição aguda de transplante renal utilizaram-se, com boa resposta, doses variáveis de RTX, desde 100mg, 200 mg, 500 mg até 1000 mg com intervalo de 15 dias entre as doses.⁽⁵⁰⁾

O uso de rituximabe, embora bem tolerado nos estudos citados, está associado a um risco aumentado de LEMP e vigilância clínica constante deve ser mantida.

Conclusões: Os estudos sobre tratamento da NMO baseiam-se em pequenas séries ou relatos de casos. A incapacidade na NMO está relacionada às exacerbações, portanto o uso de corticosteroide intravenoso é a base do tratamento da fase aguda. Plasmaferese está indicada na falta de resposta ao tratamento com corticosteroides. A medicação mais utilizada na prevenção de exacerbações é a azatioprina. Há crescente interesse no uso de rituximabe, que parece ser droga eficaz em caso de falência do tratamento com azatioprina.

Recomendações: Recomenda-se o uso de metilprednisolona intravenosa na fase aguda, na dose de 1g/dia, por 3 a 5 dias (nível de evidência U). A plasmafereze, como tratamento de resgate nas exacerbações refratárias ao corticosteroide intravenoso foi avaliada em estudos classe IV e em um único estudo classe III (nível U de evidência). Da mesma forma, a indicação de azatioprina e do rituximabe para prevenção de recidivas tem evidência U baseada em estudos classe IV.

REFERÊNCIAS

1. Mitsu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130:1224-34.
2. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stuve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders. Part 1: Rationale and Treatment of Inflammatory Central Nervous System Disorders. *Arch Neurol*. 2006;63:930-5.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53:1107-14.
5. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:382-7.
6. Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica-- a critical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(1):120-38.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.
8. O_Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-387)
9. Sellner J, Luthi N, Buhler R, et al. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15: 398-405
10. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390-396.
11. Mitsu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65: 1479-1482).
12. Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009; 72: 712-717.
13. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; 11: 617-621).
14. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. *Arch Neurol*. 2010 Sep;67(9):1131-6.
15. Adoni T, Lino AM, da Gama PD, Apóstolos-Pereira SL, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):81-6.
16. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 429-435.)
17. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, et al. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002; 125: 812-822.
18. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1073-1075.
19. Filippi M, Rocca MA, Moiola L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in

- the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurology* 1999; 53: 1705–1710.
20. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1073–1075.
 21. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. “Cloud-like enhancement” is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009 Sep;66(3):425-8.
 22. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. Tarso Adoni, Angelina Maria Lino, Paulo Euripedes Marchiori, Fernando Kok, Dagoberto Callegaro. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2-B):295-297
 23. Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, Rivero RL, Gabbai AA. *Mult Scler*. 2009 May;15(5):613-9. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors.
 24. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, et al. Antiaquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:1153-1163.
 25. Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol* 2009; 66: 1164–1167.
 26. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Antiaquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235–1243.
 27. Klawiter EC, Alvarez E III, Xu J, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 2009; 72: 1101–1103.
 28. Milano E, Di Sapio A, Malucchi S, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurol Sci* 2003; 24: 130–133.
 29. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004; 10: 2–4.
 30. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1134–1136.
 31. Misu T, Takano R, Fujihara K, et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 575–577.
 32. Lau KK, Wong LKS, Li LSW, Chan YW, Li HI, Wong V. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J*. 2002;8:77-80.
 33. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007;130:1206-23)
 34. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homburger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific auto antibodies and NMO IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurol*. 2006b;66: A37)
 35. Kister I, Gulati S, Boz C, Bergamaschi R, Piccolo G, Oger J, Swerdlow ML. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol*. 2006 Jun;63(6):851-6.
 36. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 2009;39:87-90.
 37. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004;251:47–52.
 38. Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica *J Neurol Sci* 2011;300: 19–22.

39. Brum DG, Donadi EA, Santos AC; Takayanagui OM, Marques Jr W, Barreira AA. Seropositive aquaporin-4 antibody associated with multisegmental myelitis in patient with *Paracoccidiomycosis* infection. *J Neurol Science* 2011 (*in press*).
40. Collongues N, de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Mar;4(2):111-21.
41. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46:878–886.
42. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002;58:143–146.
43. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007;13:128–132.
44. Mandler RN, Ahmed V, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998;51:1219–1220.
45. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of Neuromyelitis optica. *The Neurologist* 2007;13:2-11.
46. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol*. 2006;3:957–963.
47. Axtell RC, Raman C, Steinman L. Interferon- β exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 2011 Jun;32(6):272-7.
48. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64:1270–1272.
49. Jacob A, Weinshenker B, McLinskey N, et al. Retrospective analysis of rituximab treatment of 24 cases of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;68 (suppl 1):A206.
50. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation*. 2011;91:853-7.



biogen idec

Transformando Descobertas em Saúde.

