

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO ATUALIZADA

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS: AN UPDATED REVIEW

GUILHERME CAMARGO BRITO, LISS JANUÁRIO DE OLIVEIRA, LUCIANA
BORGES FERREIRA, LUCAS IMMICH GONÇALVES, TALISSA BIANCHINI,
RAFAEL SOMMER, PEDRO BOHM BORTOLOSSO
e MAGNO FAUTH LUCCHESI MORAES¹

MARIA EDUARDA CONTE GRIPA²

JEFFERSON BECKER³

RESUMO

Introdução: Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomediada do Sistema Nervoso Central (SNC) que atinge um grande número de pacientes no mundo. Estão disponíveis diversas medicações com mecanismos, vias de administração e eficácia diferentes que serão abordadas nesta revisão.

Métodos: Realizamos uma busca por artigos de revisão dos últimos 5 anos na base de dados PubMed. **Resultados:** Nove drogas foram descritas

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Acadêmico da Escola de Medicina da ULBRA.

³ Professor de Neurologia na Escola de Medicina da PUCRS

com base nos seus mecanismos de ação, via de administração e eficácia.

Conclusão: Há uma variedade de possibilidades para tratar pacientes com EM. Devem-se observar os perfis específicos de cada droga, a fim de equilibrar os riscos e benefícios junto com a preferência do paciente pela via de administração.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Tratamento, Drogas Modificadoras de Doença

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is an immune mediated disease of the Central Nervous System (CNS) that affects a large number of patients globally. There is a variety of medications with different mechanisms, administration routes and efficacy that will be reviewed in this paper. **Methods:** We searched for review articles of the last 5 years at the PubMed database. **Results:** Nine drugs were described regarding their mechanism of action, administration routes and efficacy. **Conclusion:** There are several possibilities when treating a patient with MS. Patient's preference for the administration route and the specific profile of each drug should be considered to balance the risks and benefits of the treatment.

Key word: Multiple Sclerosis, Treatment, Disease Modifying Drugs

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica autoimune que atinge uma população estimada em 2.500.000 no mundo [1]. Diversos tratamentos farmacológicos modificadores da doença (DMD) surgiram nos últimos anos, permitindo flexibilidade na escolha do tratamento específico, conforme o perfil de cada paciente [2]. Nessa revisão, foram incluídos os principais fármacos utilizados no tratamento da EM remitente

recorrente (EMRR) primariamente progressiva (EMPP) e de síndrome clínica isolada com alto risco de conversão para EM (SCI) com uma visão geral de seu mecanismo de ação, efeito, posologia e efeitos colaterais.

MÉTODOS

Buscou-se revisões e revisões sistemáticas referentes ao termo “*Multiple Sclerosis/drug therapy*” [Mesh], na base de dados PubMed, com restrições de artigos aos últimos 5 anos em inglês. Essa pesquisa inicial resultou em 648 artigos, dos quais foram excluídos trabalhos que não discorressem sobre as drogas de escolha para esta revisão.

CONTEÚDO DA REVISÃO

As medicações serão apresentadas em ordem de aprovação por alguma das principais agências reguladoras. Com exceção da cladribina, todas as demais já foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

***Beta*interferona (IFN)**

As IFN foram as primeiras drogas aprovadas para o tratamento da EM [3], nas suas formas $\beta 1a$ e $\beta 1b$ (250mcg SC). As IFN promovem a produção de citocinas antiinflamatórias e diminuem a produção das pró-inflamatórias, reduzindo a inflamação no sistema nervoso central (SNC). Isso diminui a taxa anualizada de surto (TAA) em cerca de 1/3 em dois anos, assim como a formação de novas lesões na RM [4]. Nesse processo, ocorre a redução da produção de IFN- γ e de proteases importantes para as células T atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE), além da inibição da apresentação de antígenos, levando à redução da ativação de linfócitos T e da adesão dessas células. Geralmente são bem tolerados, apesar da forma de administração invasiva [5].

Acetato de Glatirâmer

O Acetato de Glatirâmer (AG) é um polímero semelhante à mielina utilizado há mais de duas décadas. [5,6] O medicamento apresenta papel de imunomodulação periférica, central e de neuroproteção [7]. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio do dano à bainha de mielina efetuado pelas células T, competindo com peptídeos da bainha na ligação com moléculas MHC classe II. O AG, laboratorialmente, também aumenta processos de reparação, como a secreção de fator neurotrófico, remielinização e neurogênese, promovendo um efeito neurorregenerador [5, 7]. O AG tem perfil de segurança amplamente estudado e é o mais seguro na gravidez (categoria B) [5].

Natalizumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado que tem por alvo a integrina $\alpha 4\beta 1$ expressa na membrana das células endoteliais. Ao se ligar, o anticorpo impede a migração da célula linfocitária através da BHE, com consequente efeito anti-inflamatório [6, 8]. A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é um raro, porém muito grave, evento adverso [9]. Existe importante associação entre positividade sorológica para o vírus John Cunningham (JCV) e sua ocorrência. Considera-se ainda o tempo de uso de natalizumabe e de outras drogas imunossupressoras, assim como o índice do JCV nos casos positivos, para minimizar o risco dessa complicação [9].

Fingolimode

Age sobre os linfócitos T naïve ou ativados. Seu mecanismo de ação é a internalização dos receptores de esfingosina-1-fosfato (E1F), presentes na superfície linfocitária. Com esta internalização, os linfócitos são impedidos de migrarem dos órgãos linfoides secundários para a corrente sanguínea e consequentemente para o SNC, onde provocam inflamação. O E1F é expresso também no tecido cardíaco, o que explica seus principais efeitos adversos. Recomenda-se solicitar hemograma completo, PFH, ECG, imunofluorescência para varicela zoster e avaliação da mácula [6].

Teriflunomida

É um imunossupressor, com propriedades anti-inflamatórias[10]. Foi aprovada para uso na EMRR. Inibe a enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase, essencial para a síntese *de novo* de pirimidina, inibe a proliferação de linfócitos B e T ativos. Apresenta categoria X para uso na gestação. Antes do tratamento, faz-se teste de gravidez quando apropriado, contagem de linfócitos, monitoramento da função hepática, testes de tuberculose e pressão arterial inicial. Controle de linfócitos e enzimas hepáticas são necessários durante o tratamento [3].

Fumarato de dimetila

O fumarato de dimetila (DMF) é utilizado apenas na EMRR. Disponível oralmente, apresenta propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O DMF influencia a composição das células T, diminui o número de células B de memória maduras em circulação e reduz a síntese de IL-12 e IL-23 pelas células dendríticas. Apresenta também efeito neuroprotetor por redução do estresse celular oxidativo[11].

Alentuzumabe

É um anticorpo monoclonal IgG humanizado que tem como alvo o antígeno CD52 uma glicoproteína expressa na membrana de linfócitos T e B envolvidos na fisiopatologia da EM. Uma vez marcados, ocorre depleção dos níveis periféricos desses linfócitos via citotoxicidade anticorpo mediada. [12] O tratamento é feito em dois cursos: doses diárias de 12mg por 5 dias e, após doze meses, por mais 3 dias. A repopulação com predominância de linfócitos com caráter regulatório e menor expressão constitutiva de citocinas estaria ligada à redução na quantidade de surtos por um período prolongado. As reações mais comuns incluem *rash* cutâneo, cefaleia e sintomas gripais após a infusão, indicando-se corticoterapia, anti-histamínicos e analgésicos prévio as infusões.

Ocrelizumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado que provoca depleção das células B através de lise celular [3]. Liga-se à proteína CD20, presente na superfície das células B [13]; como o CD20 não é expresso em células-tronco, em células pré-B ou em plasmócitos, o ocrelizumabe preserva a capacidade de reconstituição das células B [13]. Reduz a progressão de incapacidades decorrentes da doença na EMPP e na EMRR, assim como reduz a TAA na EMRR [9, 13]. É utilizado em doses endovenosas de 600mg, semestrais precedido por corticoterapia [3, 13].

Cladribina

É um fármaco de uso oral aprovada, apenas na Europa, para uso em EMRR. A Cladribina (CBD) é um análogo sintético de nucleosídeo purínico, que, quando fosforilada pela desoxiciditina quinase (DCK), transforma-se em sua forma ativa. Age depletando subpopulações de linfócitos T (principalmente CD4+ e CD8+) e B [14]. Por possuírem altas concentrações de DCK, os linfócitos tendem a acumular a forma ativa que se incorpora ao DNA, levando à interrupção do metabolismo celular normal, resultando em morte celular. Os efeitos do tratamento com CDB são duráveis a longo-prazo (mais de 10 meses) devido à sua ação tanto em linfócitos quiescentes quanto de memória [15]. Na EMRR, é utilizada em dois ciclos anuais curtos de no máximo 20 dias.

CONCLUSÃO

Nesta revisão, apresentou-se dados referentes à nove medicamentos envolvidos no tratamento da EM. Evidencia-se um novo cenário de tratamento, com um grande número de opções de medicamentos e perfis específicos de risco-benefício, tornando a decisão de tratamento mais complexa. O equilíbrio entre os benefícios e os riscos pode ser percebido de forma diferente entre pacientes, devido às distintas expectativas pessoais

e à percepção da doença de cada um. Estimula-se, portanto que o médico e o paciente estejam envolvidos no processo da escolha terapêutica.

Tabela 1: Drogas modificadoras da doença

Droga Modificadora da Doença	Indicação	Redução na Taxa Anual de Surto	Posologia	Principais efeitos colaterais
Natalizumabe 300mg	EMRR	68%	IV 28/28 dias	Reações relacionada a infusão, linfocitose, eosinofilia, LEMP, aumento de infecções e aumento de transaminases
Alentuzumabe 12mg	EMRR	49-55%*	IV 1x/ano (2 anos)	Reações relacionada a infusão, tireoidopatas e trombocitopenia
Ocrelizumabe 600mg	EMRR e EMPP	46-47%*	IV 2x/ano	Reações relacionada a infusão, aumento de infecções
Cladribina 3,5mg/kg	EMRR e SCI	58%	VO 2x/ano (2 anos)	Linfopenia, cefaleia e aumento de infecções (principalmente nasofaringites e herpes zoster)
Fingolimode 0,5mg	EMRR	54%	VO 1x/dia	Sintomas gripais, bloqueios de condução, prolongamento do intervalo QT e bradicardia sintomática

Fumarato de dimetila 240mg	EMRR	44-53%	VO 2x/dia	Flushing, prurido, proteinúria assintomática, linfopenia e aumento de transaminases
Teriflunomida 14mg	EMRR e SCI	32-36%	VO 1x/dia	Alopecia, aumento de infecções, leucopenia, teratogenicidade e aumento de transaminases
Betainterferona-1a 30mcg	EMRR e SCI	18%	IM 1x/semama	Sintomas gripais, reações relacionadas a infusão, alopecia, depressão, leucopenia, tireoidopatias e aumento de transaminases
Betainterferona-1a 22mcg	EMRR e SCI	29%	SC 3x/semama	
Betainterferona-1a 44mcg	EMRR e SCI	32%	SC 3x/semama	
Betainterferona-1b 250mcg	EMRR e SCI	34%	SC em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer 20mg	EMRR e SCI	29%	SC 1x/dia	Reações relacionada a infusão e lipoatrofia
Acetato de Glatirâmer 40mg	EMRR e SCI	34%	SC 3x/semana	

***Em comparação com o IFN-1a 44mcg. Os outros estudos foram em comparação ao placebo.**

Figura 1. Fluxograma da busca de artigos



REFERÊNCIAS

1. Msif. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Mult Scler Int Fed. 2013;1–28.
2. Marques, V.; Dos Passos, G.; Mendes, M. F.; Lana-Peixoto, M. A.; Comini-Frota, E.; et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: BCTRIMS and ABN. Arq. Neuro-Psiquiatr. São Paulo ahead of print
3. Cross, A.H.; Naismith, R.T. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Journal Of Internal Medicine 2014 mar; v. 275, n. 4, p.350-363
4. Rubin, S.M. Management of multiple sclerosis: An overview. Disease-a-month 2013 jul; v. 59, n. 7, p.253-260.
5. Tavazzi, E.; Rovaris, M.; Lamantia, L. Drug therapy for multiple sclerosis. Canadian Medical Association Journal 2014 abr; v. 186, n. 11, p.833-840.

- 6.Vargas, D.L.; Tyor, W.R. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med.* 2017 Jun;65(5):883-891.
- 7.Aharoni, R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination - the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. *J Autoimmun.* 2014 Nov;54:81-92.
- 8.Frohman, T.C.; Beh, S.C.; Kildebeck, E.J.; Narayan, R.; Treadaway, K.; Frohman, E.M. Neurotherapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016 Aug;34(3):483-523
- 9.Bridel, C.; Lalive, P.H. Update on multiple sclerosis treatment. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14012.
- 10.Totaro, R. Multiple sclerosis - New treatment modalities. *Indian J Med Res.* 2015 Dec; 142(6): 647-654.
- 11.Palmer, Alan M. New and emerging immune targeted drugs for the treatment of multiple sclerosis. *British journal of clinical pharmacology*, 2014, 78.1: 33-43
- 12.Kasarełło, K.; Cudnoch-Jędrzejewska, A.; Członkowski, A.; Mirowska-Guzel, D. Mechanism of action of three newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. *Pharmacological Reports* 2017, 69(4), 702-708.
- 13.Til, M.; Dubey, D.; Warnke, C.; Hartung, H.P.; Stüve, O. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2016; 16: Issue 10
- 14.Lorefice, L.; Fenu, G.; Frau, J.; Coghe, G.C.; Marrosu, M.G.; Cocco, E. Oral agents in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem [Internet]*. 2015;14(1):15-25.
- 15.Comi, G.; Hartung, H.; Kurukulasuriya, N.C.; Greenberg, S.J.; Scaramozza, M. Cladribine tablets for the treatment of relapsing - remitting multiple sclerosis. [Expert Opin Pharmacother.](#) 2013 Jan; 14(1):123-36.