

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Esclerose múltipla: tratamentos farmacológicos e  
perspectivas futuras**

**Laís do Carmo Silva**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Dra. Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo

2019

## SUMÁRIO

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>   | <b>1</b>                             |
| <b>LISTA DE TABELAS.....</b>   | <i>Erro! Indicador não definido.</i> |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>  | <b>2</b>                             |
| <b>1. RESUMO.....</b>  | <b>4</b>                             |
| <b>2. INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>5</b>                             |
| 2.1. Visão geral sobre Esclerose Múltipla.....                             | 5                                    |
| 2.2.    Epidemiologia .....  | 6                                    |
| 2.3.    Fisiopatologia .....   | 8                                    |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>  | <b>11</b>                            |
| <b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>   | <b>12</b>                            |
| 4.1.    Estratégias de pesquisa .....                                      | 12                                   |
| 4.2.    Critérios de inclusão.....   | 12                                   |
| 4.3.    Critérios de exclusão .....  | 13                                   |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                     | <b>14</b>                            |
| 5.1.    Os tratamentos.....  | 14                                   |
| 5.1.1. Acetato de glatirâmer .....   | 15                                   |
| 5.1.2. Alentuzumabe .....  | 17                                   |
| 5.1.3. Interferonas- $\beta$ .....   | 19                                   |
| 5.1.4. Dimetil fumarato .....  | 20                                   |
| 5.1.5. Fingolimode .....   | 22                                   |
| 5.1.6. Natalizumabe .....  | 24                                   |
| 5.1.7. Ocrelizumabe .....  | 25                                   |
| 5.1.8. Teriflunomida .....   | 26                                   |
| 5.1.9. Medicamentos em fase de estudo clínico (FAISSNER; GOLD, 2018) ..... | 28                                   |
| <b>6. CONCLUSÃO .....</b>  | <b>30</b>                            |
| <b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>   | <b>32</b>                            |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Prevalência de Esclerose Múltipla por país, 2013. Fonte: Revista Folha de São Paulo, 2017 (MENEZES, 2017), adaptado de Atlas da EM (2013) (MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION, 2013). _____ | 7  |
| <b>Figura 2.</b> Distribuição da EM no Brasil. Estimativa em 2016 (casos por 100 mil habitantes) Fonte: Revista Folha de São Paulo, 2017 (MENEZES, 2017), adaptado de Pereira, 2015 (PEREIRA et al., 2015). _____     | 8  |
| <b>Figura 3.</b> Visão geral dos papéis das células imunes na patogênese da esclerose múltipla. _____   | 10 |
| <b>Figura 4.</b> Possíveis mecanismos de ação dos medicamentos para esclerose múltipla. _____   | 15 |
| <b>Figura 5.</b> Efeitos potenciais do fingolimod na patogênese da esclerose múltipla. _____  | 23 |
| <b>Figura 6.</b> Mecanismo de ação proposto para teriflunomida _____  | 27 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Termos utilizados na pesquisa de Artigos _____        | 12 |
| <b>Tabela 2.</b> Mecanismos de ação propostos para alentuzumabe. _____ | 18 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>ANVISA</b>   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária       |
| <b>ADCC</b>     | Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo |
| <b>AG</b>       | Acetato Glatirâmer                             |
| <b>APC</b>      | Célula Apresentadora de Antígeno               |
| <b>AV</b>       | Condução atrioventricular                      |
| <b>BHE</b>      | Barreira Hematoencefálica                      |
| <b>CDC</b>      | Citotoxicidade Dependente de Complemento       |
| <b>DHODH</b>    | Enzima Dihidro-Orotato Desidrogenase           |
| <b>DMARD</b>    | Medicamento modificador do Curso da Doença     |
| <b>EA</b>       | Eventos adversos                               |
| <b>EAE</b>      | Encefalomielite Autoimune Experimental         |
| <b>EDSS</b>     | <i>Expanded Disability Status Scale</i>        |
| <b>EM</b>       | Esclerose Múltipla                             |
| <b>EM-PP</b>    | Esclerose múltipla primária progressiva        |
| <b>EMR</b>      | Esclerose múltipla recorrente                  |
| <b>EM-RR</b>    | Esclerose múltipla remitente-recorrente        |
| <b>EM-SP</b>    | Esclerose múltipla secundariamente progressiva |
| <b>FDA</b>      | <i>Food and Drug Administration</i>            |
| <b>GdE</b>      | Realçadas por Gadolínio                        |
| <b>IFN</b>      | Interferon                                     |
| <b>IL</b>       | Interleucinas                                  |
| <b>LAG-3</b>    | Gene de Ativação de Linfócito 3                |
| <b>LMP</b>      | Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva      |
| <b>mAbs</b>     | Anticorpos Monoclonais                         |
| <b>MBP</b>      | Proteína Mielina Básica                        |
| <b>MHC</b>      | Complexo Principal de Histocompatibilidade     |
| <b>MoA</b>      | Mecanismo de Ação                              |
| <b>MOG35-55</b> | Glicoproteína Mielina-oligodendrócito          |
| <b>Mφ</b>       | Macrófago                                      |
| <b>NO</b>       | Óxido Nítrico                                  |
| <b>Nrf2</b>     | Fator Nuclear Eritróide                        |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>OMS</b>    | Organização Mundial de Saúde           |
| <b>PC</b>     | Células Plasmáticas                    |
| <b>PD-1</b>   | Proteína de Morte Celular Programada 1 |
| <b>S1P-R</b>  | Receptor esfingosina 1-fosfato         |
| <b>TCM</b>    | Células T de memória                   |
| <b>TCR</b>    | Receptor de Células T                  |
| <b>Th</b>     | Células T auxiliares                   |
| <b>TNF</b>    | Fator de Necrose Tumoral               |
| <b>Treg</b>   | Célula T reguladora                    |
| <b>VCAM-1</b> | Molécula de Adesão Celular Vascular 1  |
| <b>VLA-4</b>  | Integrina $\alpha 4\beta 1$            |

## 1. RESUMO

Carmo, L. **Esclerose múltipla: tratamentos farmacológicos e perspectivas futuras**. 2019. 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

**Palavras-chave:** esclerose múltipla, tratamento, mecanismo de ação.

**INTRODUÇÃO:** Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, neurodegenerativa onde ocorre a desmielinização e morte dos neurônios. Essa doença é mediada por linfócitos T autorreativos, que são responsáveis pelo processo de iniciação e aumento da resposta imune. Hoje, os tratamentos disponíveis preveem minimizar os surtos, lesões e atrofia cerebral nos diversos estágios da doença, e muitos medicamentos que modificam a doença estão sendo aprovados pelas agências reguladoras como a ANVISA. **OBJETIVO:** O presente trabalho tem como objetivo geral a compreensão dos medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla e suas vias de administrações, mecanismos de ação, efeitos principais e eventos adversos, para auxiliar no entendimento dos profissionais de saúde, a fim de garantir aos pacientes o melhor desfecho clínico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica do tipo narrativa nas bases de dados *Web of Science*, *US National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, sites governamentais, entidades internacionais e nacionais, revistas e jornais de grande circulação. Buscando por palavras chaves como esclerose múltipla/terapia farmacológica mais os medicamentos aprovados pela Anvisa. **RESULTADOS:** Foram identificadas as posologias, mecanismos de ação, eventos adversos mais comuns assim como os resultados de estudos clínicos para cada medicamento. Atualmente, no Brasil existem oito medicamentos aprovados com indicação para esclerose múltipla. Os medicamentos mais estabelecidos são o acetato de glatirâmer e interferonas- $\beta$  e mostram bons resultados, reduzindo a taxa anual de surtos e diminuindo o número de lesões encontradas em ressonância magnética. Entretanto, recentemente novos medicamentos estão sendo registrados na Anvisa, com melhores resultados, menos eventos adversos e/ou maior comodidade posológica. Os mecanismos de ação dos fármacos ainda não estão completamente elucidados, porém a partir dos resultados identificados como redução do infiltrado de células do sistema imune no sistema nervoso central, redução da concentração de citocinas ou de inflamação no sistema nervoso central, são propostos como alguns dos alvos específicos. **CONCLUSÃO:** O futuro do tratamento da Esclerose Múltipla parece promissor, no entanto, progressivamente mais complexo. Atualmente, com o aparecimento de anticorpos monoclonais e o aumento do controle da doença, há um aumento da qualidade de vida do paciente. Em contrapartida, o desenvolvimento de fármacos de administração oral, permitem um regime posológico bastante cômodo, aumentando a aderência ao tratamento, retardando o curso da doença.

## **2. INTRODUÇÃO**

### **2.1. Visão geral sobre Esclerose Múltipla**

A esclerose múltipla (EM) tem como base a inflamação crônica e progressiva do sistema nervoso central (MENDES; TILBERY; FELIPE, 2000), que causa a morte dos oligodendrócitos, levando à destruição das camadas de mielina, identificadas como lesões no tecido nervoso. Tem como sintomas típicos dormência, dor, fraqueza, perda da visão, comprometimento da marcha, alterações na coordenação motora, desequilíbrio, fadiga e disfunção da bexiga (KALINCIK, 2015; MILLER; LEARY, 2007; PLANCHE et al., 2016). Os principais fatores de risco ambientais reportados são a idade, residir em locais de baixa incidência de luz solar, deficiência de vitamina D, poluição atmosférica, tabagismo, estresse, condições de higiene, imunização, infecção por Epstein-Barr e demais infecções gastrointestinais e virais respiratórias, como adenovírus por exemplo (ABDELHAK; WEBER; TUMANI, 2017; COMPSTON; COLES, 2008; VASCONCELOS et al., 2016). Segundo a classificação atual, existem quatro formas de evolução clínica da EM: EM-Remitente Recorrente (RR), EM-Primária Progressiva (PP), EM-PP com surto e EM-Secundária Progressiva (SP). Estima-se que a A EM-RR é a forma mais comum, atingindo cerca de 85% dos pacientes (LUBLIN, 2014).

A EM é uma doença debilitante e fatores como saúde mental, vitalidade, comprometimento cognitivo e fadiga contribuem para o comprometimento da qualidade de vida destes pacientes. A perda do emprego em decorrência da incapacidade progressiva também compromete negativamente a qualidade de vida destes pacientes (GIOVANNONI et al., 2016). Dessa maneira, é de extrema importância que o diagnóstico seja o mais precoce possível, evitando que esses pacientes fiquem tão debilitados, impactando negativamente os resultados do tratamento, ou até a perda de oportunidade de acesso ao melhor medicamento (FEINSTEIN; FREEMAN; LO, 2015).

Embora o curso da doença seja amplamente variado, a expectativa de vida pode ser encurtada em cerca de 6 a 7 anos para pacientes com esclerose múltipla. Além disso, a progressão da doença leva a uma incapacidade grave (SCALFARI et al., 2013). Estudos iniciais sugeriram que a maioria dos indivíduos com EM remitente-

recorrente (EM-RR) faz a transição para EM secundária progressiva (EM-SP) se observada por intervalos suficientemente longos (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2006).

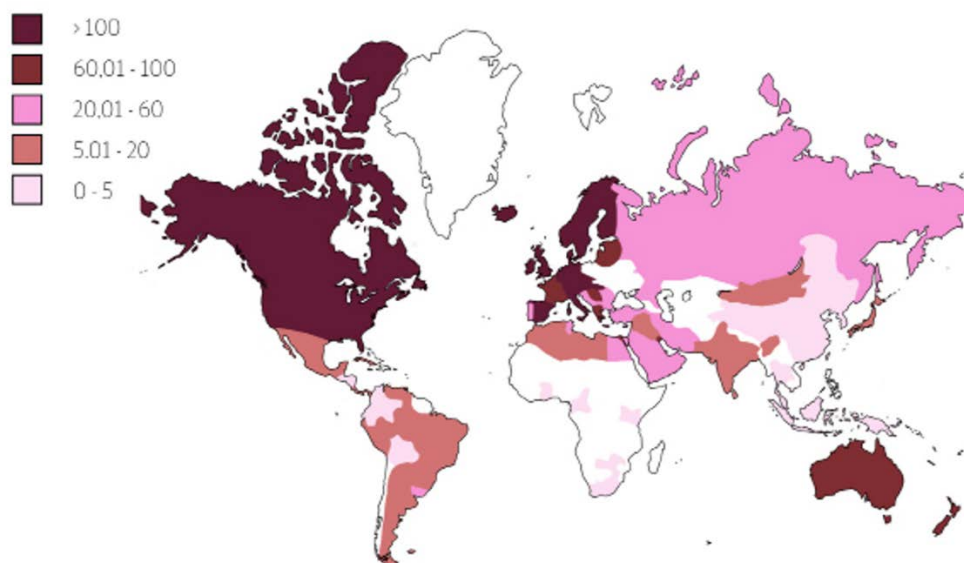
A EM-RR é caracterizada por episódios alternados e definidos de ataques inflamatórios (surto), que podem durar dias, semanas ou meses, e resultam em incapacidade neurológica. A recuperação do paciente após os surtos pode ser completa ou parcial. Os surtos ocorrem em intervalos aleatórios e podem não deixar sequelas neurológicas, mas a recuperação tende a diminuir com surtos repetidos, resultando em acúmulo de danos neurológicos e consequentes incapacidades (GRAY; MRCP; BUTZKUEVEN, 2008; PAOLILLO et al., 2000). Entre os surtos ocorrem os períodos de remissão, que são caracterizados pela falta de progressão da doença (KURTZKE, 1983).

São pesquisados tratamentos específicos para a doença que já entrou em um estágio progressivo, porém hoje, só existem opções para tratar os sintomas dessa forma da doença. Além disso, os dados são obtidos a partir de ensaios clínicos realizados em pacientes com a forma remitente recorrente, o que faz com que os resultados para a forma progressiva ainda sejam incertos (FEINSTEIN; FREEMAN; LO, 2015).

## **2.2. Epidemiologia**

Há uma grande variação de prevalência e incidência da EM no mundo. De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo tenham a doença, sendo a prevalência média global de 33 a cada 100.000 habitantes (KOBELT; KASTENG, 2009) (Figura 1).





**Figura 1.** Prevalência de Esclerose Múltipla por país, 2013. Fonte: Revista Folha de São Paulo, 2017 (MENEZES, 2017), adaptado de Atlas da EM (2013) (MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION, 2013).

A partir de uma revisão sistemática, foram analisados dezenove estudos sobre a taxa de prevalência de EM em vários estados brasileiros, e identificou que a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. A maior prevalência de esclerose múltipla foi identificada em regiões com maior população europeia ou com descendência de quatro principais países, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia. De maneira interessante, por esta análise pode-se observar que a cidade de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, foi o local com a maior taxa de prevalência de EM no Brasil (PEREIRA et al., 2015) (Figura 2).



**Figura 2.** Distribuição da EM no Brasil. Estimativa em 2016 (casos por 100 mil habitantes) Fonte: Revista Folha de São Paulo, 2017 (MENEZES, 2017), adaptado de Pereira, 2015 (PEREIRA et al., 2015).

No geral, a doença apresenta maior frequência em locais de clima frio do que em climas tropicais. Acerca de diferenças na incidência entre os gêneros, a EM é uma doença que acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada um homem (MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Quanto à faixa etária, observa-se que a EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, com uma média de idade de 30 anos para o início da doença (MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION, 2013).

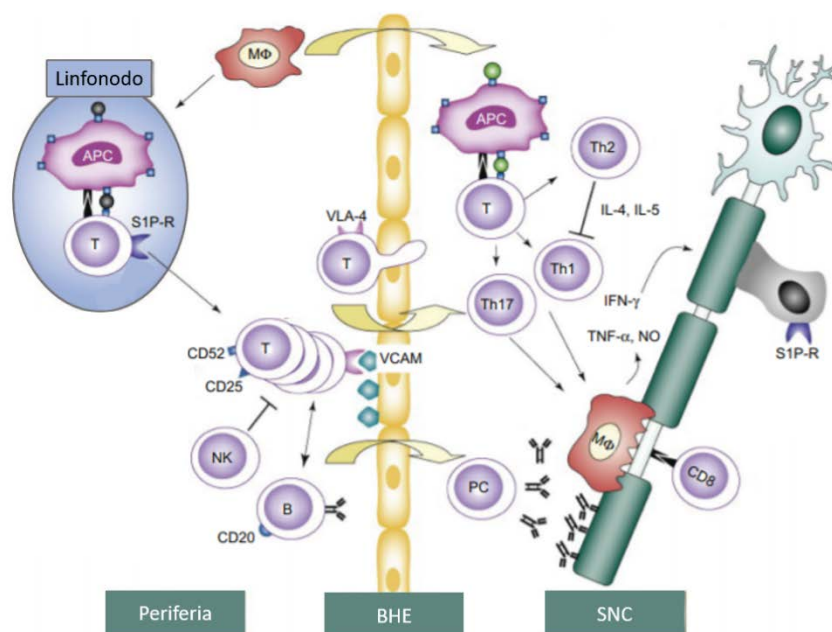
### 2.3. Fisiopatologia

As lesões geradas contêm muitos componentes inflamatórios, incluindo células T, plasmócitos, macrófagos, anticorpos e fatores do complemento. Embora ainda não conhecido o sinal inicial que desencadeia a infiltração de células imunes no SNC, um gradiente de atração de quimiocinas provavelmente estimula a migração de células imunes através da barreira hematoencefálica (BHE). As células T que encontram o antígeno correspondente associado ao complexo principal de

histocompatibilidade de classe II (MHC), secretam interleucina-2 (IL-2), um ativador de células T autócrinas. As células T ativadas atravessam a BHE, e tem como mediador a interação de integrina  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4) na superfície de células T e molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) no endotélio vascular cerebral (MARKOWITZ, 2007).

Células T infiltrantes degradam a matriz extracelular e aumentam a permeabilidade da BHE. As células ativadas do sistema imunológico infiltradas no cérebro interagem com o seu antígeno responsivo apresentado por macrófagos ou microglia e secretam citocinas e quimiocinas que permeabilizam a BHE e reforçam ainda mais a resposta imune. Células T auxiliares (CD4) e células T citotóxicas (CD8) são os tipos predominantes de células T nas lesões de EM. As células CD4 secretam citocinas pró-inflamatórias IL-2 e IFN-  $\gamma$ , gerando ainda mais resposta imune e causando danos aos tecidos (MARKOWITZ, 2007).

Evidências recentes demonstraram que as células T CD8 podem matar oligodendrócitos em cultura e, da mesma forma, podem agredir os axônios. Macrófagos são os tipos celulares predominantes ao longo da periferia das lesões e secretam TNF- $\alpha$  e radicais livres de oxigênio, que também causam danos aos tecidos. Outra via de degradação da mielina se dá pela diferenciação de células B em células plasmáticas, que secretam anticorpos que podem ligar seu antígeno ao complemento. Dessa forma os oligodendrócitos são danificados e lisados por uma combinação de citocinas liberadas durante a reação inflamatória, causando a apoptose dessas células. Os axônios podem ser danificados por ataque direto de células imunológicas e suas citocinas, ou pela perda de suporte trófico ou proteção fornecida pelos oligodendrócitos e membranas de mielina, respectivamente (MARKOWITZ, 2007) (Figura 3).



**Figura 3.** Visão geral dos papéis das células imunes na patogênese da esclerose múltipla.

Fonte: Adaptado de Barten, 2010 (BARTEN et al., 2010).

**Abreviações:** APC: célula apresentadora de antígeno; BHE: barreira hematoencefálica; IL: interleucina; NK: célula *natural killer*; Mφ: macrófago; NO: óxido nítrico; PC: células plasmáticas; S1P-R: receptor esfingosina 1-fosfato; Th: célula T auxiliares; SNC: sistema nervoso central; TNF-α: fator de necrose tumoral α; VCAM: molécula de adesão celular vascular 1.

Outro receptor importante na modulação de funções relevantes na neuropatia da EM são os receptores acoplados à proteína G que se ligam a esfingosina 1-fosfato (S1P), que detecta seu ligante de fora da célula e ativa as vias de sinalização intracelular que levam a respostas celulares. O sinal é traduzido através da associação do receptor com diferentes proteínas G, que recriam uma série de sistemas para amplificação do sinal. Por este motivo, está envolvido em diversos processos biológicos, incluindo recirculação de leucócitos, proliferação de células neurais, modificações morfológicas, migração, função das células endoteliais, vasoregulação e desenvolvimento cardiovascular (CHUN; HARTUNG, 2010).

A imunidade adaptativa depende da circulação regular de linfócitos entre o sangue e o tecido linfóide na busca de antígenos. Quando um antígeno ativador é encontrado nos linfonodos, as células T são retidas no linfonodo, onde células T *naïve* são ativadas e as células T de memória (TCM) são reativadas. Após a ativação, essas células T retornam à circulação sanguínea, permitindo-lhes alcançar os locais de inflamação (CHUN; HARTUNG, 2010).

### **3. OBJETIVOS**

O presente trabalho tem como objetivo geral a compreensão dos medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla e suas vias de administrações, mecanismos de ação, efeitos principais e eventos adversos, para auxiliar no entendimento dos profissionais de saúde, a fim de garantir aos pacientes o melhor desfecho clínico.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. Estratégias de pesquisa

Foram utilizadas as bases científicas de dados MEDLINE via PubMed® e Scielo®, habilitadas pela rede da Universidade de São Paulo, na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH que foram utilizados para pesquisa de artigos científicos disponíveis em texto completo. Os artigos foram selecionados a partir dos resumos disponibilizados. Na busca destes foram empregadas palavras-chave como mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Termos utilizados na pesquisa de Artigos

| Bases de dados                        |                      |
|---------------------------------------|----------------------|
| "Multiple sclerosis/Drug therapy" AND | "Glatiramer acetate" |
|                                       | "Alemtuzumab"        |
|                                       | "Beta interferon"    |
|                                       | "Dimethyl Fumarate"  |
|                                       | "Fingolimod"         |
|                                       | "Natalizumab"        |
|                                       | "Ocrelizumab"        |
|                                       | "Teriflunomide"      |

Buscas complementares foram conduzidas no Google®, sites governamentais, entidades internacionais e nacionais, além de revistas e jornais nacionais de grande circulação. Nesses casos, as palavras chaves utilizadas foram : esclerose múltipla/terapia farmacológica e os medicamentos aprovados pela Anvisa

### 4.2. Critérios de inclusão

Os títulos e resumos das publicações identificadas foram selecionados, incluindo os que investigaram a eficácia, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica de uma intervenção para esclerose múltipla. Foram selecionados estudos e/ou documentos publicados em inglês, português ou espanhol por meio da leitura de títulos e resumos e, posteriormente, do artigo completo daqueles que foram ao encontro do objetivo proposto.

#### **4.3. Critérios de exclusão**

Foram excluídos do presente trabalho artigos anteriores a 1990, ou que foram considerados superficiais, pouco claros ou redundantes. Artigos publicados em outro idioma ou que não atenderam aos objetivos deste trabalho, além daqueles que não se encontram no período proposto também não foram utilizados.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

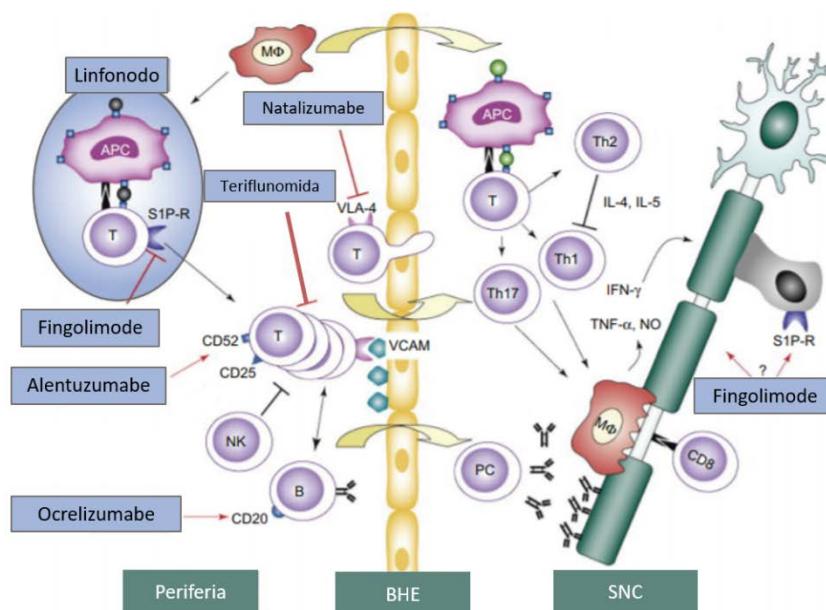
### 5.1. Os tratamentos

Desde 1993, vários medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD) estão aprovados nos Estados Unidos da América para o tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla. Todos os medicamentos eficazes modificam a atividade da doença, como as taxas de recaída, o surgimento de novas lesões ressaltadas por ressonância magnética, a incapacidade física, entre outros fatores, porém nenhum deles curam a doença (RAE-GRANT et al., 2019).

Nos órgãos linfóides da periferia, as células T auto-reativas interagem com células apresentadora de antígeno (APC) e B e, após a ativação, são capazes de atravessar a BHE. No SNC, a reativação de células T autorreativas resulta na produção de citocinas efetoras, como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17, atração de macrófagos e microglia, produção de anticorpos por plasmócitos e ataque de células T CD8<sup>+</sup>. Em conjunto, esses mecanismos levam à desmielinização e lesão axonal (Figura 4) (BARTEN et al., 2010).

A lista de fármacos aprovados pela Anvisa até hoje, inclui o acetato de glatirâmer, alentuzumabe, três formulações de interferons- $\beta$ , dimetil fumarato, fingolimode, natalizumabe, ocrelizumabe e teriflunomida (JUNQUEIRA, 2019). Na figura 4 são demonstrados alguns dos possíveis mecanismos de ação destes medicamentos que serão discutidos com mais detalhes nos tópicos a seguir (BARTEN et al., 2010).





**Figura 4.** Possíveis mecanismos de ação dos medicamentos para esclerose múltipla. Interações de células imunes são mostradas com setas pretas e transmigração da BHE é exibida com setas amarelas. Setas vermelhas indicam interações terapêuticas com setas pontiagudas que apontam para tipos específicos de células ou moléculas, linhas em T vermelho indicam bloqueio de vias ou receptores, e os mecanismos hipotéticos não comprovados in vivo são representados com um ponto de interrogação.

Fonte: Adaptado de Barten et al., 2010. (BARTEN et al., 2010)

### 5.1.1. Acetato de glatirâmer

O acetato de glatirâmer (AG) é composto por uma mistura de polipeptídeos sintéticos derivados de quatro aminoácidos (L-tirosina, L-glutamato, L-alanina e L-lisina), sendo então um análogo da proteína básica da mielina (KALA; MIRAVALLE; VOLLMER, 2011).

Este medicamento foi aprovado no Brasil em 1998 para as indicações de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, com o nome comercial de Copaxone®. A dose recomendada é de 20 mg administrada por via subcutânea, uma vez ao dia ou 40 mg de acetato de glatirâmer três vezes por semana, pela mesma via (com o intervalo mínimo de 48 horas entre as aplicações) (Bula Copaxone® - ANVISA, 1998).

O AG é um fármaco imunomodulador com capacidade neuroprotetora, e tem como premissa o aumento dos níveis de citocinas com atividade anti-inflamatória como IL-4, IL-10 e TGF-β e uma redução dos níveis de TNF-α (com atividade pró-

inflamatória). O medicamento se liga as moléculas de MHC-II na superfície de APC competindo com a mielina por estes receptores, inibindo a ativação e proliferação de células T autorreativas. Esta modificação de apresentação de antígeno resulta na produção de células CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg, que promovem a imunotolerância (KALA; MIRAVALLE; VOLLMER, 2011).

Outra ação resultante da ação do AG é o aumento da quantidade de células Treg na periferia, que se ligam a mielina e inibem as células Th1 causando um desvio de perfil de imunidade, que favorece a produção de Th2, que tem como padrão a produção de interleucina 13 que inibe a atividade quimiotática e fagocitária de monócitos/macrófagos. Deste modo, pode dizer-se que o AG atua como um imunomodulador que restaura os normais circuitos regulatórios da imunidade (KALA; MIRAVALLE; VOLLMER, 2011).

A partir do estudo clínico GALA, realizado em pacientes diagnosticados com EMRR sem surto por mais de 30 dias, e que receberam acetato de glatirâmer 40 mg/mL ou placebo 3 vezes por semana por 12 meses, foi possível constatar que a taxa anual de surtos foi reduzida (0,331 *versus* 0,505,  $p < 0,001$ ) e houve um aumento no tempo para a primeira recaída (393 dias *versus* 377 dias,  $p < 0,001$ ) com mudanças numericamente significativas (MCKEAGE, 2015).

Outra mudança significativa foi a alteração nos resultados da ressonância magnética, demonstrando 45% de redução no número de lesões novas realçadas por gadolínio (GdE) e 35% de redução no número acumulado de lesões T2<sup>1</sup> novas ou recentemente aumentadas (MCKEAGE, 2015).

Por mais que o tratamento tenha como finalidade reduzir as respostas autoimunes que destroem a bainha de mielina, pode ocorrer uma alteração contínua da imunidade celular. A produção de anticorpos reativos ao AG é uma ocorrência comum entre os pacientes expostos ao tratamento é um exemplo de reação não desejada. Outros estudos realizados em animais sugerem que ocorram depósitos de complexos imunológicos nos glomérulos renais, podendo resultar em dores renais (Bula Copaxone® - ANVISA, 1998).

---

<sup>1</sup>Sequência ponderada, avaliada por ressonância magnética onde os sulcos com líquido, ventrículo cerebrais e olhos são ressaltados.

Como eventos adversos comuns, os pacientes podem sofrer uma Reação Isolada Pós-Injeção, tendo como sintomas vasodilatação, dor torácica, dispneia, taquicardia, ansiedade, sensação de fechamento da garganta e urticária, assim como o rash cutâneo. Apesar de assustadoras, estas reações não estavam associadas à nenhuma complicação cardiovascular ou sistêmica. E dentro das opções terapêuticas aprovadas para essa indicação, apenas o o AG recebeu a classificação B para a gravidez (BOSTER et al., 2011).

### **5.1.2. Alentuzumabe**

Alentuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga a proteína CD52, uma glicoproteína presente na superfície da maioria das células do sistema imunológico. Este receptor é expresso nos linfócitos B e T em grandes quantidades, enquanto nos monócitos, macrófagos e eosinófilos tem menos expressão. Células como NK, células do plasma, neutrófilos e principalmente células hematopoéticas apresentam pouca ou nenhuma expressão deste receptor (RUCK et al., 2015).

Este medicamento foi aprovado pela Anvisa em 2011, com o nome comercial de Lemtrada®. Sua dose recomendada foi de 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa lenta, com duração de aproximadamente quatro horas, por dois ou mais ciclos de tratamento (Bula Lemtrada® - ANVISA, 2011). O primeiro ciclo tem duração de 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) e o segundo, 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg). O segundo ciclo é administrado apenas após 12 meses do primeiro (Bula Lemtrada® - ANVISA, 2011).

Os mecanismos de ação do alentuzumabe ainda estão sendo estudados e a Tabela 2 reúne os os mais aceitos, que foram descritos a partir do efeito causado ao uso do medicamento (RUCK et al., 2015).

**Tabela 2.** Mecanismos de ação propostos para alentuzumabe.

| Efeito  | Potencial mecanismo de ação  |
|---|--|
| <b>Reação associada a infusão (ex. febre, <i>rash</i> cutâneo, mal estar)</b> | Liberação de TNF- $\alpha$ , INF-gama e IL-6 por lise celular e respostas inflamatórias consecutivas   |
| <b>Redução de respostas inflamatórias relacionadas a EM</b>                   | Diminuição de células do sistema imune circulantes CD52 +  |
|   | Linfopenia prolongada de células T (CD4 > CD8)   |
|   | Memória de linfopenia de células B de memória prolongada   |
|   | Maturação de células imunes em um ambiente tolerogênico: números relativos de Treg $\uparrow$ , função Treg restaurada, TGF- $\beta$ $\uparrow$ , IL-10 $\uparrow$ , IFN- $\gamma$ $\downarrow$ , IL-12 $\downarrow$ , IL-17 $\downarrow$ , Th1 $\downarrow$ , Th2 $\uparrow$ , Th17 $\downarrow$ expressão de receptores inibitórios em células T: PD-1 $\uparrow$ , LAG-3 $\uparrow$ |
|   | Redução de clones de células T autorreativas, com maior diversidade de TCR   |
|   | Migração de células T reduzida para o SNC  |
| <b>Imunocompetência preservada</b>  | Restauração das propriedades da barreira hematoencefálica  |
|   | Redução celular menos pronunciada em órgãos linfoides  |
|   | Respostas de células B e T preservadas   |
| <b>Neuroproteção ativa com regressão de incapacidade</b>                      | Baixa redução de células do sistema imune inato, especialmente células residentes em tecidos   |
|   | Indução de linfócitos produtores de neurotrofinas  |
|   | Preservação da condutância axonal em MOG35–55  |

**Abreviações:** LAG-3, gene de ativação de linfócito 3; PD-1, proteína de morte celular programada 1; TCR, receptor de células T; Th, célula T auxiliar; Treg, célula T reguladora; MOG35–55, glicoproteína mielina-oligodendrócito.

**Fonte:** Adaptado de Ruck *et al.*, 2015. (RUCK *et al.*, 2015)

Nos estudos clínicos, o alentuzumabe mostrou efetividade superior quando comparado com INF $\beta$ -1 na redução da taxa de acúmulo de incapacidade (9,0% no grupo alentuzumab, 26,2% no grupo IFN- $\beta$ 1a;  $p < 0,001$ ), concomitante com fortes reduções na taxa anual de surtos (0,1 *versus* 0,36;  $p < 0,001$ ). Os achados da ressonância magnética também melhoraram, mostrando aumentos no volume cerebral após o tratamento com alemtuzumabe e reduções no grupo IFN (FAISSNER; GOLD, 2018).

Alguns dos eventos adversos mais comuns após o uso do medicamento estão a autoimunidade, como púrpura trombocitopênica idiopática, reação relacionada a infusão, distúrbios da tireoide, nefropatias e hepatite autoimune (RUCK et al., 2015).

### 5.1.3. Interferonas- $\beta$

O IFN-  $\beta$  é um interferon do tipo I produzido pelos fibroblastos. Verificou-se que o IFN-  $\beta$  não tem apenas efeitos antivirais e antiproliferativos, mas também efeitos imunomoduladores. Duas formas de IFN-  $\beta$  estão aprovadas para o tratamento de EM, a betainterferona 1a que foi aprovada no Brasil com o nome de Rebif® (Bula Rebif® - ANVISA, 1996), e a betainterferona 1b, com o nome comercial Betaferon®, ambos com o registro ocorrido em 1996 (Bula Betaferon® - ANVISA, 1996). O Rebif® apresenta duas dosagens (22  $\mu$ g e 44  $\mu$ g), que são aplicadas três vezes por semana, por injeção subcutânea (Bula Rebif® - ANVISA, 1996), enquanto que o medicamento Betaferon® apresenta a dose de 0,25 mg, que deve ser injetada por via subcutânea, em dias alternados (Bula Betaferon® - ANVISA, 1996).

Este foi o primeiro medicamento modificador do curso da doença (DMARD) para EM aprovado pelas agências reguladoras, e os dados obtidos pelo acompanhamento por mais de 21 anos dos pacientes demonstram sua eficácia e perfil de segurança a longo prazo (MARZINIAK; MEUTH, 2014). Embora outras vias possam contribuir para o efeito terapêutico do IFN- $\beta$  na EM, acredita-se que seu efeito sobre a função imune seja o mais plausível. Dentro do sistema imunológico, o IFN-  $\beta$  regula negativamente o nível de expressão do MHC classe II em APCs, levando a uma menor ativação das células T. Além disso, os níveis de moléculas coestimulatórias (por exemplo, CD80 e CD28) são reduzidos em APCs e linfócitos, também reduzindo a probabilidade de ativação de células T (MARKOWITZ, 2007).

O uso de INF- $\beta$  reduz a quantidade de citocinas pró-inflamatórias TH1 (por exemplo, IL-2, IL-12 e IFN- $\beta$ ) e desloca a resposta imune para um perfil TH2, liberando IL-4 e IL-10. Estas citocinas, por sua vez, causam uma diminuição na liberação das citocinas TH1, regulando assim a resposta inflamatória. Os interferons-betas também causam o desprendimento de moléculas solúveis de VCAM-1, levando a um mecanismo de atração pelo qual a ligação de VLA-4 à superfície da célula VCAM-1 é evitada. Isso impede que as células T entrem no SNC e causem alguns dos efeitos prejudiciais. Estes dois passos são críticos para os efeitos benéficos do IFN no tratamento da EM (MARKOWITZ, 2007).

Após avaliação por ressonância magnética, o uso de betainterferonas causou uma redução de 9,3% de lesões, quando comparado com o aumento de 15,0% no uso de placebo, em três anos. Também foi demonstrada a redução pela metade da taxa anual de recaídas graves em comparação com placebo, em dois anos (MARZINIAK; MEUTH, 2014).

Um estudo de fase 3, controlado, com mais de mil pacientes, obteve como eventos adversos mais frequentes a linfopenia, reação isolada pós-injeção, astenia, sintomas de gripe, dor de cabeça e dor. Outro estudo realizou o acompanhamento de 260 pacientes durante 16 anos, identificando menos eventos adversos do que nos dois anos de acompanhamento inicial, além de não ter ocorrido nenhum caso de doença de fígado grave nestes pacientes (MARZINIAK; MEUTH, 2014).

#### **5.1.4. Dimetil fumarato**

Fumarato de dimetilo é o éster dimetílico do ácido fumárico. Os sais do ácido fumárico e seus ésteres são conhecidos como fumaratos e ocorrem naturalmente em algumas plantas e cogumelos, incluindo fumórios comuns ou fumaça de terra (*Fumaria officinalis*) (LINKER et al., 2011).

O medicamento composto de dimetil fumarato é administrado por via oral, com dose inicial de 120 mg duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia. Na Anvisa, este medicamento está registrado com o nome comercial de Tecfidera® e foi aprovado em 2015 (Bula Tecfidera® - ANVISA, 2015).

Estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos experimentais revelaram que o uso do medicamento pode levar a uma mudança na produção de citocinas de um padrão “Th1” com produção de interferon gama e fator de necrose tumoral alfa para um padrão “Th2” caracterizado pela produção de interleucina 4 e IL-5. Além disso, também levou a uma mudança no balanço de IL-10 / IL-12, efeitos em células dendríticas, resultando em diferenciação celular e efeitos de polarização de células T prejudicados e, finalmente, efeitos em células não imunológicas, como queratinócitos e astrócitos (LINKER et al., 2011).

Outra função importante demonstrada foi o efeito antioxidante, que envolve o fator nuclear eritroide (Nrf2). Como o estresse oxidativo pode ter um papel importante na patogênese dos danos axonais e lesão tecidual na EM, a modulação farmacológica de sinalização mediada por Nrf2 é um interessante e novo alvo não só em modelos experimentais, mas também em humanos (LINKER et al., 2011).

Em dois estudos clínicos de fase 3, randomizados e controlados, o dimetil fumarato reduziu significativamente a taxa de recaída em pacientes com EM-RR e gerou melhoras no curso da doença assim como a melhora na preservação da mielina, axônios e neurônios (LINKER et al., 2011). Estes dados correspondem a uma redução relativa de recidiva do dimetil de fumarato de 44% (quando administrado duas vezes por dia) ou 51% (três vezes por dia) e 29% do acetato de glatirâmer. As proporções de pacientes com uma recaída de EM ao longo dos 2 anos do estudo foram 41% (placebo), 29% (dimetil fumarato duas vezes por dia), 24% (fumarato de dimetilo três vezes ao dia) e 32% (acetato de glatirâmer).

Esses dados correspondem a reduções relativas de recaída de 34%, 45% e 29%. No estudo clínico CONFIRM, a progressão da incapacidade foi reduzida em 21%, 24% e 7% , respectivamente, em comparação com o placebo. Estes efeitos não foram estatisticamente significativos. Na análise da ressonância magnética, o número médio de lesões T2 novas ou aumentadas aos 2 anos foi significativamente reduzido em 71%, 73% e 54%, respectivamente, em comparação com o placebo. Da mesma forma, o número de novas lesões hipointensas em T1 foi reduzido em 57%, 65% e 41%, respectivamente (LINKER et al., 2011).

Dor de cabeça, e principalmente, desconforto e desconforto gastrointestinal foram os eventos adversos mais comuns, cada um ocorrendo em cerca de 30% dos

pacientes, assim como a redução da quantidade de linfócitos em 20-30% (WINGERCHUK; WEINSHENKER, 2016).

#### **5.1.5. Fingolimode**

Fingolimode, um pró-farmaco reversivelmente fosforilado a fingolimod-P, análogo estrutural sintético da esfingosina 1-fosfato (S1P1), é um derivado da Myriocin®, um antibiótico derivado de fungos termofílicos. (THOMAS; PROSCHMANN; ZIEMSEN, 2017)

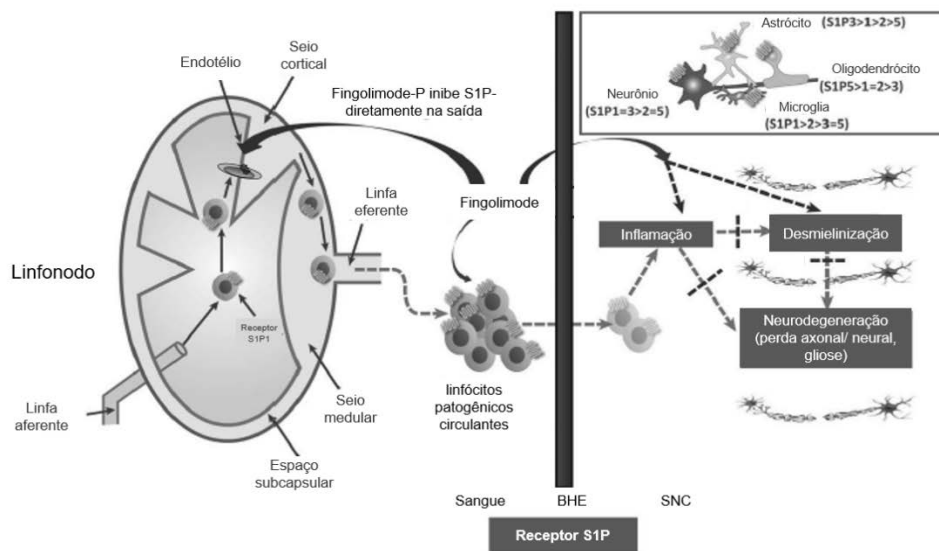
A aprovação regulatória no Brasil foi obtida em 2011, com o nome comercial de Gilenya®. O medicamento contendo fingolimode foi o primeiro fármaco via oral aprovado no mundo. Sua administração ocorre uma vez ao dia, com uma cápsula de 0,5 mg, que pode ser tomada juntamente com alimentos ou não. (Bula Gilenya® - ANVISA, 2011)

A ligação com o receptor S1P1 é muito importante para o mecanismo de ação do fingolimode, pois é altamente expresso nos linfócitos T e B, além de ser responsável pela regulação da liberação dos linfócitos no tecido linfoide, como demonstrado na Figura 4. (COHEN; CHUN, 2011)

Outro mecanismo exercido resulta na regulação da migração de células B e dendríticas além de recompor a função de barreira endotelial. Foi possível observar em culturas de astrócitos humanos a inibição de produção de citocinas inflamatórias, pois o fingolimode se liga aos receptores S1P1 e S1P3 que estão expressos em maior quantidade nas lesões da EM (COHEN; CHUN, 2011).

Estudos também demonstram a regulação de migração de células B e células dendríticas, recompondo a função de barreira endotelial. O receptor S1P tem diferentes efeitos nas linhagens de oligodendrócitos, incluindo diferenciação, migração e sobrevivência, e a ligação do fármaco a esse receptor, tem um efeito protetor sobre os oligodendrócitos e permite então a neurorestauração, ação essa, muito comprometida na doença (COHEN; CHUN, 2011).





**Figura 5.** Efeitos potenciais do fingolimod na patogênese da esclerose múltipla.  
Fonte: Adaptado de Cohen e Chun, 2011. (COHEN; CHUN, 2011)

Os ensaios de fase II e fase III demonstram o benefício do fingolimode em recaídas, progressão da incapacidade, atividade de lesão por ressonância magnética e perda de volume cerebral (COHEN; CHUN, 2011).

No estudo clínico FREEDOMS, a taxa anual de surtos foi reduzida em 54 e 60% (grupo de 0,5 mg e grupo de 1,25 mg, respectivamente) em comparação com o grupo placebo. Outros achados: Ausência de lesões T2 novas / aumentadas: 51–52% dos pacientes (vs 21%;  $p < 0,001$  para cada dose versus placebo) e recaída livre: 70–75% dos pacientes (vs 46%;  $p < 0,001$  para cada dose versus placebo) (COHEN; CHUN, 2011). A progressão da incapacidade e a carga de lesão na ressonância magnética também foram reduzidas (FAISSNER; GOLD, 2018).

EAs específicos associados ao fingolimode incluíram dor de cabeça, gripe, diarreia, dor nas costas, tosse, dispneia, infecção do trato respiratório inferior, elevação das enzimas hepáticas, bradicardia transitória e condução atrioventricular (AV) lenta no início do tratamento, efeitos na pressão arterial e edema macular (COHEN; CHUN, 2011).

### 5.1.6. Natalizumabe

Natalizumabe é o primeiro anticorpo monoclonal e o primeiro inibidor seletivo de migração de linfócitos na BHE disponível para o tratamento de EM (FOLEY, 2010), aprovado para uso no Brasil em 2008 com o nome comercial de Tysabri®. Tem como posologia, a dose de 300 mg, administrada a cada 4 semanas por infusão intravenosa, de aproximadamente uma hora (Bula Tysabri® - ANVISA, 2008).

É um anticorpo monoclonal antagonista ao receptor da integrina cujo mecanismo de ação se dá pela interação com integrinas  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 4\beta 7$  inibindo adesão celular dos leucócitos, exceto neutrófilos, ao recetor VCAM-1 nas células endoteliais (SKARICA et al., 2011). Ao bloquear o VLA-4, ocorre a redução de migração de leucócitos autorreativos através da BHE, impedindo que os linfócitos penetrem no parênquima cerebral e exerçam efeitos deletérios. O fármaco também impede a ligação do VLA-4 ao VCAM-1, presente nas células apresentadoras de antígeno, reduzindo a apresentação e ativação de linfócitos T à periferia (FOLEY, 2010).

Mais recentemente, um estudo prospectivo, observacional, de 10 anos, denominado *Tysabri Observational Programme* (TOP) foi elaborado para avaliar a segurança a longo prazo da monoterapia com natalizumabe, bem como seu impacto na atividade da doença e progressão da incapacidade, em pacientes com EMRR na prática clínica. Na análise interina de 5 anos, 4821 pacientes foram incluídos e a taxa de recaída média anual foi reduzida de 1,99, nos 12 meses antes da linha de base, para 0,31, na terapia com natalizumab ( $p < 0,0001$ ) (DELBUE; COMAR; FERRANTE, 2017).

Em relação a segurança, o evento adverso mais importante resultante da terapia com natalizumabe é a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP é uma doença desmielinizante causada por uma infecção oportunista nos oligodendrócitos pelo poliomavírus JC. Essa doença tem uma baixa incidência, porém não tem um tratamento efetivo e pode ser fatal (HORGA; TINTORE, 2011). O quadro clínico é mais frequentemente caracterizado por fraqueza muscular, alterações visuais e alterações do estado mental. Assim como afasia, sinais cerebelares, convulsões e cefaleia (FOLEY, 2010). Por este motivo, o uso de natalizumabe deve ter uma

reavaliação do potencial de benefícios e riscos, após dois anos de tratamento (Bula Tysabri® - ANVISA, 2008).

#### **5.1.7. Ocrelizumabe**

Ocrelizumab é um anticorpo humanizado anti-CD20. Ele foi aprovado pela Anvisa em 2018 sob nome comercial de Ocrevus®. Sua dosagem recomendada e via de administração são as seguintes:

Dose inicial: infusão intravenosa de 300 mg, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg.

Doses subsequentes: infusão intravenosa única de 600 mg a cada 6 meses (Bula Ocrevus® - ANVISA, 2018).

O ocrelizumabe tem como alvo o CD20, marcador encontrado em linfócitos B, e sua presença aumenta conforme a célula se diferencia, sendo, portanto, observado desde os linfócitos B imaturos até os maduros, exceto nos plasmócitos. Após a ligação ocorre um esgotamento das células B por apoptose, citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), fagocitose mediada por célula dependente de anticorpo e citotoxicidade dependente de complemento (CDC), mecanismos que se acredita serem semelhantes a outros anticorpos CD20 do tipo 1, incluindo o rituximabe e o ofatumumab (ambos sem aprovação para indicação de EM no Brasil) (Bula Mabthera® - ANVISA, 1998; Bula Arzerra® - ANVISA, 2015; JAKIMOVSKI et al., 2017). O ocrelizumabe, possui atividades ADCC relativamente mais fortes e CDC relativamente mais fracas e apresenta uma imunogenicidade reduzida em comparação com outros anticorpos monoclonais (mAbs) quiméricos e menor prevalência de auto-anticorpos neutralizantes, portanto, pode exibir eficácia terapêutica potencialmente aumentada (JAKIMOVSKI et al., 2017).

As reduções significativas na progressão da doença com confirmação de 12 semanas e confirmação de 24 semanas em relação ao IFN  $\beta$ -1a. As reduções foram substanciais no número médio de lesões T1 GdE+, assim como o número médio de lesões T2 hiperintensas novas ou recentes em relação ao IFN  $\beta$ -1a. Por fim, o

ocrelizumabe demonstrou uma eficácia significativamente maior quando comparado com IFN  $\beta$ -1a (TURNER et al., 2019).

Os estudos OPERA I e II compararam o ocrelizumab ao IFN $\beta$ 1a (44  $\mu$ g) e mostraram que a taxa anual de surtos foi reduzida em 46% no estudo I (0,16 *versus* 0,29,  $p < 0,001$ ) e em 47% no estudo II. A porcentagem de pacientes com a progressão da incapacidade foi menor em 12 semanas (9,1 *versus* 13,6%) e 24 semanas (6,9 *versus* 10,5%). O número de lesões realçadas por gadolínio foi mais de 94% menor com ocrelizumab comparado com placebo em ambos os ensaios (FAISSNER; GOLD, 2018).

Foram observados, após análise conjunta de ambos os ensaios, que os pacientes tratados com ocrelizumabe apresentaram maior número de infecções por herpes (5,9% *versus* 3,4%), infecção do trato respiratório superior (15,2% *versus* 10,5%) e nasofaringite (14,8% *versus* 10,5%) quando comparado ao interferon beta-1a (JAKIMOVSKI et al., 2017).

#### 5.1.8. Teriflunomida

A teriflunomida é o principal metabólito ativo do medicamento para artrite reumatóide leflunomida, comercializado no Brasil com o nome Aubagio® desde 2018, e tem como dose recomendada 14 mg administrada por via oral, uma vez ao dia (Bula Aubagio® - ANVISA, 2018).

Ainda não é totalmente elucidado o mecanismo de ação, porém acredita-se que o mecanismo de ação (MoA) primário relaciona-se com seus efeitos na proliferação de linfócitos ativos. Na ativação, os linfócitos sofrem divisão via ciclo celular, que compreende uma fase S ('síntese') (durante a qual o ácido desoxirribonucléico [DNA] é copiado), e a fase M ('mitose') (durante a qual a célula em divisão se divide em células filhas), separadas por fases G ('gap'). A síntese de DNA na fase S requer o fornecimento de novos blocos de construção, incluindo bases de pirimidina e purinas. A teriflunomida bloqueia a síntese de pirimidina pela inibição reversível não competitiva específica da enzima dihidro-orotato desidrogenase (DHODH), uma enzima expressa em níveis elevados nos linfócitos em proliferação. O bloqueio da síntese de pirimidina mediada por triplo hormônio interrompe o ciclo

celular na fase S e exerce um efeito citostático nas células T e B proliferantes, limitando seu envolvimento nos processos inflamatórios envolvidos na patogênese da EM (BAR-OR et al., 2014) (Figura 6).

As células que não proliferam em resposta à ativação, como os linfócitos em repouso, podem se auto-renovar através da proliferação homeostática, na qual as exigências de pirimidina são atendidas por meio da via de resgate. Assim, a inibição da DHODH por teriflunomida afeta apenas os linfócitos ativados de rápida proliferação (Figura 6). A expansão proliferativa rápida induzida por antígeno é exclusiva dos linfócitos (BAR-OR et al., 2014).



**Figura 6.** Mecanismo de ação proposto para teriflunomida  
 Fonte: Adaptado de Bar-Or et al., 2014 (BAR-OR et al., 2014).

O estudo clínico de fase III, realizado com 1088 pacientes demonstrou a redução do risco relativo de taxa de recaída em 31,2% (grupo de 7 mg) e 31,5% (grupo de 14 mg). A progressão da incapacidade também foi reduzida (21,7% teriflunomida, 7 mg; 20,2% teriflunomida, 14 mg) em comparação com 27,3% no grupo placebo. A ressonância magnética identificou melhora, com um menor volume de lesão total, menos lesões GdE+ e menos lesões ativas. No entanto, não houve efeito positivo sobre a atrofia cerebral. Já as análises *post-hoc* sugerem um efeito neuroprotetor após a medição da atrofia. dDurante o primeiro e segundo anos, houve uma redução

relativa de 36,9% e 30,6% na perda de volume cerebral, respectivamente (FAISSNER; GOLD, 2018).

Os eventos adversos mais comuns do tratamento com teriflunomida incluíram queda de cabelo, diarreia, aumento da alanina aminotransferase, náusea e dor de cabeça (BAR-OR et al., 2014).

#### **5.1.9. Medicamentos em fase de estudo clínico (FAISSNER; GOLD, 2018)**

Desde 2010, novos medicamentos estão sendo desenvolvidos, e desta maneira, desde então são chamados de a terceira era do tratamento da esclerose múltipla. Com essas novas pesquisas, medicamentos como a cladribina (atualmente aprovado no Brasil para Leucemia de Células Pilosas) (Bula Leustatin® - ANVISA, 1998), o laquinimode e daclizumabe são promessas de melhores resultados para o tratamento dos pacientes com EM.

O medicamento cladribina é um nucleosídeo de purina e é fosforilada em células com uma alta quantidade de desoxicitidina quinase, o que leva ao acúmulo nuclear e à morte celular. É responsável por reduzir a proliferação da microglia e reduz a circulação de células B e células T auxiliares CD4<sup>+</sup>, para o tratamento da EM, a administração é por via oral.

Os resultados iniciais foram promissores. A progressão da incapacidade foi significativamente reduzida, assim como as lesões. O tratamento com cladribina reduziu o risco em ambas as dosagens testadas (3,5 mg/kg e 5,25 mg/kg). As lesões GdE<sup>+</sup> foram reduzidas em mais de 89% e as lesões T2 novas ou aumentadas foram reduzidas em mais de 73%. Os pacientes tiveram como eventos adversos principalmente dor de cabeça e linfopenia.

O laquinimode é uma quinolina-3-carboxamida, tomado uma vez ao dia na dose de 0,6 mg por via oral. O medicamento é uma molécula pequena que entra prontamente no SNC e exibe múltiplos efeitos em vários tipos de células. Alguns efeitos incluem a prevenção de desmielinização, inibe a ativação microglial e reduz a morte neuronal na cultura e a lesão axonal na EAE, um modelo experimental de EM. Em pacientes, entretanto, não houve diferença na taxa anual de relapso, no entanto,

a variação percentual do volume cerebral foi significativamente reduzida após o tratamento, e o agravamento da incapacidade foi reduzida em 31%. Os EAs mais importantes nos pacientes tratados com laquinimode foram dor de cabeça, aumento dos níveis de alanina transaminase e náusea.

O daclizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1, que é mediado contra a subunidade alfa (CD25) do receptor de IL-2. O processo de alto rendimento de daclizumabe ativa células *natural killers* que inibem a sobrevivência de células T CD4 e CD8<sup>+</sup>. Nos testes realizado com pacientes com EM e que receberam o daclizumabe, observou-se como resultado a redução da taxa de relapso em 54% no grupo tratado com 150 mg e em 50% no grupo tratado com 300 mg. Novas lesões realçadas por gadolínio foram reduzidas em mais de 69%, mas não houve efeito na perda de volume cerebral, quando comparado ao placebo. Os pacientes tratados com daclizumabe apresentaram melhorias no funcionamento físico e psicológico e no estado geral de saúde em comparação com os pacientes tratados com IFN- $\beta$ 1a. Além da recidiva da EM, os EAs mais importantes consistiam em nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e aumento dos níveis de alanina aminotransferase.

## 6. CONCLUSÃO

Nas fases iniciais, a EM comporta-se como uma doença inflamatória primária, contudo nas fases progressivas ocorre a neurodegeneração com declínio contínuo independente da atividade inflamatória. Assim distinguem-se duas estratégias terapêuticas, a imunomoduladora e/ou a neuroprotetora.

Hoje a escolha dos profissionais é ponderada entre a disponibilidade dos medicamentos anti-inflamatórios razoavelmente eficazes porém com bom perfil de segurança, ou dos imunossuppressores com eventos adversos numerosos e até mais graves. Então o principal fator a ser considerado por profissionais da saúde deve ser a gravidade da doença.

A nível de imunomodulação, a pesquisa incide sobre os fármacos que agem em etapas específicas e decisivas da fisiopatologia da EM para que o impacto seja no início da doença, interrompendo a sua cascata patológica. Porém este objetivo é complicado de atingir pois ainda hoje não foi totalmente elucidada a fisiopatologia da doença.

O uso de mAbs passa a ser uma estratégia mais seletiva e com melhores resultados clínicos, quando comparados com os medicamentos mais estabelecidos. O desenvolvimento destes novos fármacos ressalta a importância de dados de mundo real, visto que em seus ensaios clínicos, muitas vezes são usados como comparadores o tratamento placebo. Desta maneira, a comparação entre todos os tratamentos disponíveis podem não ter bases científicas maduras o suficiente.

Ao mesmo tempo, é possível observar uma intensa pesquisa na área da neuroproteção/neuroregeneração. Esta abordagem tem sido efetiva no tratamento das formas progressivas de EM e instiga o desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras, neurorestauradoras e promotoras da remielinização intrínseca.

Alguns dos fármacos abordados apresentam capacidades neuroprotetoras insuficientes para impedir a progressão da neurodegeneração testemunhadas nas fases progressivas da doença. O objetivo tem como fundamento o desenho de fármacos com mecanismos de ação primariamente neuroprotetores, como os estimuladores da diferenciação de oligodendrócitos de forma a obter resultados clínicos mais evidentes.



O futuro do tratamento da EM parece promissor e ainda mais complexo, dada a diversidade de vias inibitórias e consequentemente o aumento de opções terapêuticas, e possíveis combinações de fármacos imunomoduladores e neuroprotetores, o que resulta em uma tarefa difícil para os profissionais de saúde. Além disso, agora os pacientes junto aos médicos têm a possibilidade de escolher entre um crescente número de medicamentos, com diferentes vias de administração, perfis de segurança e riscos a longo prazo.

Por fim, mais do que o aumento na eficácia, o foco crescente no desenvolvimento das novas tecnologias é uma aposta nas formulações orais. A qualidade de vida do paciente com EM pode ser melhorada desta maneira, pois permitem regimes posológicos mais cômodos e consequentemente resultam no aumento da adesão ao tratamento e melhores resultados clínicos.

## 7. BIBLIOGRAFIA

ABDELHAK, A.; WEBER, M. S.; TUMANI, H. Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle. *Frontiers in neurology*, v. 8, p. 234, 2017.

ARZERRA. Novartis Biociências SA. São Paulo:2017. Bula de remédio.

AUBAGIO. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo:2019. Bula de remédio.

BAR-OR, A. et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, v. 74, n. 6, p. 659–674, abr. 2014.

BARTEN, L. J. et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug design, development and therapy*, v. 4, p. 343–366, nov. 2010.

BETAFERON. Bayer S.A. São Paulo:2017. Bula de remédio.

BOSTER, A. et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, v. 4, n. 5, p. 319–332, set. 2011.

CHUN, J.; HARTUNG, H.-P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology*, v. 33, n. 2, p. 91–101, 2010.

COHEN, J. A.; CHUN, J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, v. 69, n. 5, p. 759–777, maio 2011.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, v. 372, n. 9648, p. 1502–1517, out. 2008.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, v. 129, n. Pt 3, p. 595–605, mar. 2006.

COPAXONE. Teva Farmacêutica Ltda. São Paulo:2019. Bula de remédio.

DELBUE, S.; COMAR, M.; FERRANTE, P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy*, v. 9, n. 2, p. 157–171, jan. 2017.

MENEZES, L. F. Etnia, latitude e fatores ambientais determinam prevalência da doença Esclerose múltipla. *Jornal Folha de São Paulo*. 03 ago. 2017. Disponível em:

<<http://temas.folha.uol.com.br/esclerose-multipla/o-que-e/etnia-latidade-e-fatores-ambientais-determinam-prevalencia-da-doenca.shtml>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

FAISSNER, S.; GOLD, R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS drugs*, v. 32, n. 3, p. 269–287, mar. 2018.

FEINSTEIN, A.; FREEMAN, J.; LO, A. C. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *The Lancet. Neurology*, v. 14, n. 2, p. 194–207, fev. 2015.

FOLEY, J. Recommendations for the selection, treatment, and management of patients utilizing natalizumab therapy for multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, v. 16, n. 6 Suppl, p. S178-83, jun. 2010.

GILENYA. Novartis Biociências SA. São Paulo: 2019. Bula de remédio.

GIOVANNONI, G. et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 9 Suppl 1, p. S5–S48, set. 2016.

GRAY, O.; MRCP, M. D.; BUTZKUEVEN, H. Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurology Asia*, 2008 Disponível em: <[http://www.neurology-asia.org/articles/20082\\_153.pdf](http://www.neurology-asia.org/articles/20082_153.pdf)>. Acesso em: 25 jun. 2019.

HORGA, A.; TINTORE, M. Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, v. 26, n. 6, p. 357–368, 2011.

JAKIMOVSKI, D. et al. Ocrelizumab: a B-cell depleting therapy for multiple sclerosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 17, n. 9, p. 1163–1172, 2017.

JUNQUEIRA, T. F., Tratamento da Esclerose Múltipla. Disponível em: <<https://esclerosemultipla.com.br/primeiro-contato/tratamento-da-esclerose-multipla/>>. Acesso em: 1 set. 2019.

KALA, M.; MIRAVALLE, A.; VOLLMER, T. Recent insights into the mechanism of action of glatiramer acetate. *Journal of neuroimmunology*, v. 235, n. 1–2, p. 9–17, jun. 2011.

KALINCIK, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and

Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, v. 44, n. 4, p. 199–214, 2015.

KOBELT, G.; KASTENG, F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444–52, 1983.

LEMTRADA. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo:2019. Bula de remédio.

LEUSTATIN. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. São Paulo:2017. Bula de remédio.

LINKER, R. A. et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain : a journal of neurology*, v. 134, n. Pt 3, p. 678–692, mar. 2011.

LUBLIN, F. D. New multiple sclerosis phenotypic classification. *European neurology*, v. 72 Suppl 1, p. 1–5, 2014.

MABTHERA. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. São Paulo:2019. Bula de remédio.

MARKOWITZ, C. E. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology*, v. 68, n. 24 Suppl 4, p. S8-11, jun. 2007.

MARZINIAK, M.; MEUTH, S. Current perspectives on interferon Beta-1b for the treatment of multiple sclerosis. *Advances in therapy*, v. 31, n. 9, p. 915–931, set. 2014.

MCKEAGE, K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review. *CNS drugs*, v. 29, n. 5, p. 425–432, maio 2015.

MENDES, M. F.; TILBERY, C. P.; FELIPE, E. Fadiga e esclerose múltipla: estudo preliminar de 15 casos através de escalas de auto-avaliação. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 58, n. 2B, p. 467–470, jun. 2000.

MILLER, D. H.; LEARY, S. M. Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, v. 6, n. 10, p. 903–912, out. 2007.

MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world, 2013.

OCREVUS. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. São Paulo : 2019. Bula de remédio.

PAOLILLO, A. et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with “black holes”, disease duration and clinical disability. *Journal of the Neurological Sciences*. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)>. Acesso em: 25 jun. 2019.

PEREIRA, A. B. C. N. DA G. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 4, n. 6, p. 572–579, 2015.

PLANCHE, V. et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, v. 23, n. 2, p. 282–289, fev. 2016.

RAE-GRANT, A. et al. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Disponível em: <[https://download.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/PermaLink/WNL/A/WNL\\_2018\\_04\\_19\\_RAEGRANT\\_NEUROLOGY2017835181R1\\_SDC3.pdf](https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/WNL/A/WNL_2018_04_19_RAEGRANT_NEUROLOGY2017835181R1_SDC3.pdf)>. Acesso em: 16 jul. 2019.

REBIF. Merck S/A. São Paulo: 2019. Bula de remédio.

RUCK, T. et al. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *International journal of molecular sciences*, v. 16, n. 7, p. 16414–16439, jul. 2015.

SCALFARI, A. et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, v. 81, n. 2, p. 184–192, jul. 2013.

SKARICA, M. et al. Novel mechanisms of immune modulation of natalizumab in multiple sclerosis patients. *Journal of neuroimmunology*, v. 235, n. 1–2, p. 70–76, jun. 2011.

TECFIDERA. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. São Paulo:2019. Bula de

remédio.

THOMAS, K.; PROSCHMANN, U.; ZIEMSEN, T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, v. 18, n. 15, p. 1649–1660, out. 2017.

TURNER, B. et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*, v. 266, n. 5, p. 1182–1193, maio 2019.

TYSABRI. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. São Paulo:2019. Bula de remédio.

VASCONCELOS, C. C. F. et al. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 151, p. 24–30, 1 dez. 2016.

WINGERCHUK, D. M.; WEINSHENKER, B. G. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 354, p. i3518, ago. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. *Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008*. Geneva: WHO, 2008.

25/09/2019 Laís do Carmo Silva

Data e assinatura do aluno(a)

Carolina Demarchi Munhoz 26/09/2019

Data e assinatura do orientador(a)