



Laura Sofia da Silva Chaves

# TERAPÊUTICA MODIFICADORA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: PRESENTE E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Laura Sofia da Silva Chaves

# TERAPÊUTICA MODIFICADORA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: PRESENTE E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Laura Sofia da Silva Chaves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2006014437, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referida na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2016

---

(Laura Sofia da Silva Chaves)

O tutor,

---

(Professor Doutor João Manuel Martins Leitão)

A aluna,

---

(Laura Sofia da Silva Chaves)

## AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo amor incondicional, pela presença, pela oportunidade e pelo incentivo que me deram para que este sonho se realizasse.

A todos que estiveram presentes nos bons e maus momentos desta longa caminhada, nomeadamente os meus colegas e amigos. Pelo grande estímulo que me deram para a minha realização pessoal e profissional.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Leitão, pela disponibilidade e ajuda no desenvolvimento e estruturação desta monografia.

A todos o meu sincero obrigada.

## I. RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é a doença neurológica incapacitante mais comum nos jovens adultos e acarreta pesadas implicações financeiras e na qualidade de vida dos doentes e dos que o rodeiam. O arsenal expandido de opções de tratamento oferece novas oportunidades de otimização do controle da doença e terapias com maior tolerabilidade. Avanços na luta contra a EM incluem novos tratamentos para travar a sua progressão e critérios de diagnósticos atualizados que possam acelerar o diagnóstico e aumentar o sucesso terapêutico. Este trabalho constitui uma revisão e atualização dos dados disponíveis sobre as terapias modificadoras da doença e agentes promissores que estão atualmente em fases finais de ensaios clínicos.

Muitas das terapias para a EM remitente são relativamente recentes, apresentando novas preocupações de eficácia e segurança, e requisitos de monitorização. Estão a ser desenvolvidas novas terapias orais, com maior segurança e tolerabilidade no tratamento da EM, para proporcionar uma maior comodidade, e promover a adesão à terapêutica. Diversos estudos têm demonstrado que destruindo o sistema imunitário com quimioterapia e em seguida substituindo-o por células tronco do próprio doente pode interromper o desenvolvimento de novas lesões na EM. Novos dados fisiopatológicos, provenientes de ensaios clínicos e em modelos animais, abriram caminho a novos tratamentos, o mais recente sendo o ocrelizumab, um anticorpo que atua nos linfócitos B, mostrou resultados promissores na EM remitente e primária progressiva. Alguns destes compostos possivelmente tem uma ação para além da imunomoduladora, por exemplo, são capazes de induzir diretamente neuroprotecção ou neuroregeneração, como parecer o caso do anti-LINGO-1.

**Palavras-chave:** esclerose múltipla recidivante remitente, esclerose múltipla primária progressiva, esclerose múltipla secundária progressiva, terapias modificadoras da doença, ensaios clínicos.

## 2. ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is the most common disabling neurologic condition in young adults and imposes high financial and quality of life costs on patients, their families, and society. The expanded armamentarium of treatment options offers new opportunities for improved disease control and increased tolerability of medications. Yet, developments in the battle against MS include new treatments to slow its progression and updated diagnostic criteria that can accelerate diagnosis and effective treatment. This work offers a review and update on the available data for disease-modifying drugs and promising agents that are currently in late-phase clinical trials.

Many of the therapies for relapsing MS are relatively new, concerns about long-term efficacy and safety have surged. Newer oral drugs are being tested to improve the safety and tolerability of MS treatment, provide greater convenience, and promote adherence. Several studies have shown that destroying the immune system with chemotherapy and then replacing it with immune system stem cells obtained from the patient's own blood can halt development of new MS lesions. Recent pathophysiological insights, derived from both animal models and clinical studies, paved the way for the regulatory approval of novel MS treatments, most recently the B-cell depleting antibody ocrelizumab showed promising results in relapsing-remitting and primary progressive MS. Some of these compounds possibly act beyond their well-established immunomodulatory properties, for instance, by inducing direct neuroprotection or neuroregeneration (e.g., Anti-LINGO-1).

**Keywords:** relapsing remitting multiple sclerosis, primary progressive multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, disease-modifying drugs, clinical trials.

### 3. LISTA DE ABREVIATURAS

|           |  |
|-----------|--|
| ARR       | Taxa anual de recidivas                                    |
| ASIC I    | Canal catiónico sensível a ácidos I                        |
| BHE       | Barreira hematoencefálica                                  |
| CFNR      | Camada de fibras nervosas de retina                        |
| EDSS      | Escala expandida do estado de incapacidade de Kurtze       |
| EM        | Esclerose múltipla   |
| EMPP      | Esclerose múltipla primária progressiva                    |
| EMSP      | Esclerose múltipla secundária progressiva                  |
| EMRR      | Esclerose múltipla recidivante-remitente                   |
| FMD       | Fumarato de dimetilo                                       |
| HDIT/ASCT | Terapia imunossupressora com transplante de células tronco |
| ITT       | Princípio da intenção de tratar                            |
| LCR       | Líquido cefalorraquidiano                                  |
| LMP       | Leucoencefalopatia progressiva                             |
| LRGd      | Lesões realçadas por gadolínio                             |
| NOA       | Neurite ótica aguda  |
| RM        | Ressonância magnética                                      |
| SCI       | Síndrome clinicamente isolado                              |
| SIP       | Esfingosina-1-fosfato                                      |
| SNC       | Sistema nervoso central                                    |
| T25FW     | Tempo de caminhada cronometrada de 25 pés                  |
| TMD       | Terapia modificadora da doença                             |



## 4. ÍNDICE

|         |  |      |
|---------|--|------|
| 1.      | RESUMO   | V    |
| 2.      | ABSTRACT   | VII  |
| 3.      | LISTA DE ABREVIATURAS                                      | VII  |
| 4.      | ÍNDICE   | VIII |
| 5.      | INTRODUÇÃO   | I    |
| 6.      | ESCLEROSE MÚLTIPLA   | 2    |
| 6.1     | <u>Epidemiologia e etiologia</u>                           | 2    |
| 6.2     | <u>Fisiopatologia</u>                                      | 2    |
| 6.3     | <u>Tipologia</u>   | 3    |
| 6.4     | <u>Diagnóstico</u>   | 4    |
| 6.5     | <u>Tratamento</u>  | 4    |
| 7.      | TERAPIAS DE MODIFICAÇÃO DA DOENÇA                          | 5    |
| 7.1     | <u>Terapias tradicionais</u>                               | 6    |
| 7.1.1   | Natalizumab  | 6    |
| 7.1.2   | Alemtuzumab  | 7    |
| 7.1.3   | Fumarato de dimetilo                                       | 8    |
| 7.2     | <u>Terapias emergentes</u>                                 | 9    |
| 7.2.1   | Moduladores do recetor de esfingosina-1-fosfatase          | 9    |
| 7.2.2   | Ocrelizumab  | 10   |
| 7.2.3   | Daclizumab   | 11   |
| 7.2.4   | Firategrast  | 12   |
| 7.2.5   | Laquinimod   | 13   |
| 7.2.6   | Terapia imunossupressora com transplante de células tronco | 14   |
| 7.2.7   | Tratamento das formas progressivas                         | 15   |
| 7.2.7.1 | Ocrelizumab  | 16   |
| 7.2.7.2 | Biotina  | 17   |
| 7.2.7.3 | Amilorida  | 18   |
| 7.2.8   | Estratégias de remielinização                              | 19   |
| 7.2.8.1 | Anti-LINGO-1   | 19   |
| 7.2.8.2 | Fenitoína  | 20   |
| 8.      | CONCLUSÃO  | 21   |
| 9.      | BIBLIOGRAFIA   | 22   |

## 5. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica, muitas vezes incapacitante, que afeta o sistema nervoso central (SNC). Os sintomas da EM podem ser leves, tal como uma dormência nos membros, ou graves, tais como a paralisia ou perda de visão. O progresso, a gravidade e os sintomas específicos da EM numa pessoa ainda não podem ser previstos. No entanto, avanços na investigação, diagnóstico e tratamento da EM têm dado esperança às pessoas afetadas por esta patologia. Embora a primeira descrição registada da EM remonte ao século XIV, foi apenas nos últimos anos do século XX que surgiram os primeiros tratamentos para esta doença debilitante. Nas últimas duas décadas assistiu-se a uma notória evolução do conhecimento sobre a EM e um aumento exponencial das opções terapêuticas. (1)

Todos os tratamentos modificadores da doença atuais modulam ou suprimem a função imune, particularmente os linfócitos. O sucesso destas abordagens, combinado com numerosos estudos sobre imunologia, patogénese e genética, confirmaram que a EM é uma doença imuno-medida do SNC. Devido à incidência relativamente elevada de EM em algumas populações e a capacidade de monitorizar a atividade da doença clínica e radiologicamente, o desenvolvimento de terapêuticas para EM tem estado na vanguarda da investigação em doenças auto-imunes e neurológicas.

No presente, existem várias terapêuticas para as formas recidivantes da EM, contudo não existe nenhuma terapia com eficácia comprovada no tratamento das formas progressivas da doença. As terapias existentes centram-se na prevenção de exacerbações pelo controlo da inflamação e reversibilidade das lesões características da doença. Assim, com a ambição de definir um tratamento mais eficiente, vários imunomoduladores têm vindo a ser desenvolvidos, com diferentes formas farmacêuticas, com novos alvos e efeitos farmacológicos, com perfis de segurança melhorados. (2)

Neste trabalho serão apresentados novos dados sobre terapias modificadoras da doença aprovadas, provenientes de estudos de extensão ou pós-comercialização, incidindo principalmente sobre questões de eficácia a longo prazo e de segurança. Relatos de terapias em investigação e resultados de estudos de fase II e III constituem a base de informação sobre terapias emergentes para tratar as formas recidivante e progressivas da doença que aqui serão abordadas.

## 6. ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa progressiva e imuno-mediada, em que a bainha de mielina do sistema nervoso central é danificada devido à inflamação. A mielina danificada forma um tecido cicatricial - esclerose-, que dá o nome à patologia.

### 6.1 Epidemiologia e etiologia

A EM atinge cerca de 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a prevalência nas mulheres duas a três vezes superior do que nos homens. Geralmente afeta pessoas com idades compreendidas entre os 20 e os 50 anos.

Existem várias hipóteses sobre o que contribui para o desenvolvimento da EM, mas a causa exata da doença ainda não foi decifrada. Dados sugerem que fatores genéticos, ambientais e até doenças infecciosas podem desempenhar um papel no desenvolvimento da doença, e que estes fatores estão todos interligados e são interdependentes. A etiologia da EM têm sido o foco de muitos estudos, pois a sua compreensão permitirá acelerar a pesquisa de formas mais eficazes para tratá-la e, em última análise, curá-la ou até mesmo preveni-la.

### 6.2 Fisiopatologia

O sistema imunológico ataca a mielina quando as células T atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) para atacar os epítomos apresentados pelas células da bainha de mielina. (3) O processo inicial, esquematicamente representado na figura 1, compreende a ativação na periferia de células T que, ao induzirem a expressão de moléculas de adesão, interagem com as células endoteliais e migram através da barreira hematoencefálica. Esta adquire a capacidade de expressar antígenos da classe II do MHC, permitindo a migração de células T  $CD4^+$  e  $CD8^+$  para o espaço perivascular. As células T perivasculars secretam citocinas pró-inflamatórias, incluindo o interferon- $\gamma$  e o fator de necrose tumoral  $\alpha$ . Sofrem uma reativação com uma expansão clonal local e atacam o alvo, a mielina, diretamente ou por mediação de outras células, induzindo o processo de desmielinização e dano axonal. (1)

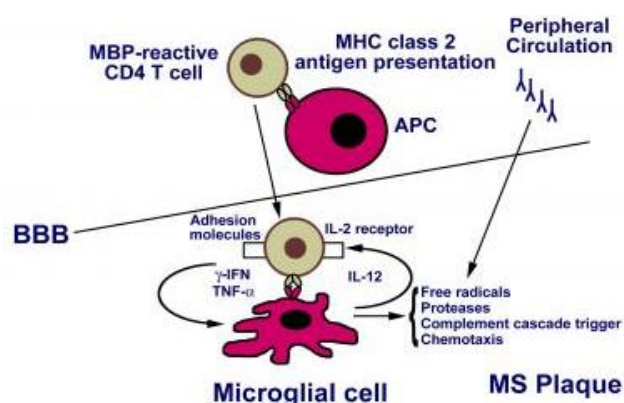


Figura 1 Mecanismo de desmielinização.

Os ataques perturbam e destroem progressivamente a condução dos impulsos nervosos, formando cicatrizes e danos permanentes na bainha de mielina e nas fibras nervosas, resultando em complicações neurodegenerativas graves, tais como problemas de visão, perda de sentidos, perda de equilíbrio, perda de controle sobre os músculos voluntários, e todas as outras funções corporais ligadas ao SNC. A localização das lesões normalmente dita o tipo de deficit clínica que resulta. Embora um número de sintomas seja comum aos doentes com EM, a sua gravidade e a natureza podem variar amplamente.

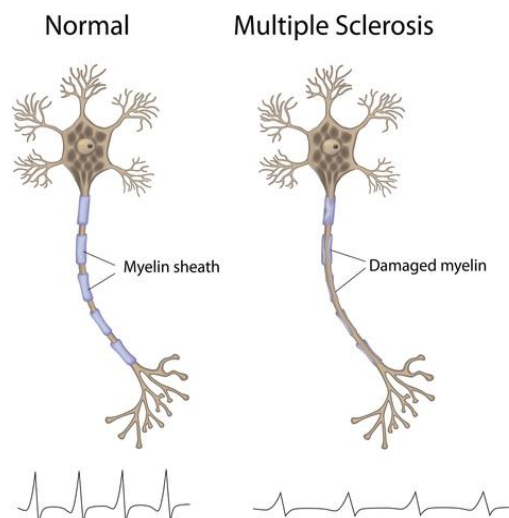


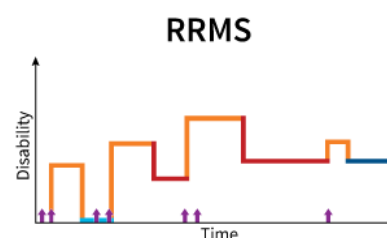
Figura 2 Danos na bainha de mielina e alteração do impulso nervoso.

### 6.3 Tipologia

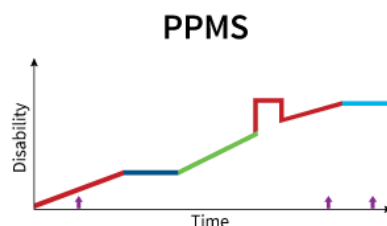
De acordo com a progressão da doença no tempo, a EM é classificada em quatro tipos. Na figura 3 é apresentada a progressão da doença ao longo do tempo nos tipos de doença.

- **Síndrome clinicamente isolado (SCI):** Com sintomas neurológicos causados pela inflamação e desmielinização no sistema nervoso central, este primeiro episódio, é típico da EM, mas não satisfaz ainda os critérios para o diagnóstico da doença. Por vezes, pessoas que tiveram um episódio SCI não desenvolvem EM.

- **Esclerose múltipla recidivante-remitente (EMRR):** Esta é a forma mais comum, com fases claras de recidivas, com agravamento progressivo das funções nervosas a cada surto, seguido de fases de remissão, onde as condições normais são restauradas parcialmente ou completamente.



- **Esclerose múltipla primária progressiva (EMPP):** Representa uma condição com progressão constante, sem recidivas ou remissões inicialmente, e períodos temporários de estabilidade. Também pode haver períodos de progresso das incapacidades, com ou sem recidivas ou lesões RM.



▪ **Esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP):** Segue a EMRR, com contínuas recidivas e dano neurológico progressivo. Há perda gradual das funções, não sendo restauradas por completo. Pode ser caracterizado como ativo ou inativo, com ou sem progressão.



Figura 3 Progressão da doença ao longo do tempo nos vários tipos de EM: a) EMRR, b) EMPP e c) EMSP.

#### 6.4 Diagnóstico

Não existe um teste único capaz de fazer o diagnóstico da EM. Um exame físico e neurológico completo incluindo imagens e outros testes, combinados com um estudo cuidadoso da história clínica do doente, são os primeiros passos no diagnóstico da doença e permitem descartar outras possíveis causas dos sintomas relatados. Os testes mais importantes para confirmar a EM são a ressonância magnética (RM), a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), os potenciais evocados, exames neurológicos e hemoculturas.

A EM tem o potencial de causar danos graves nos primeiros surtos, pelo que quanto mais precoce for o diagnóstico, mais cedo o tratamento será iniciado e mais eficaz será.

#### 6.5 Tratamento

Não existem terapias específicas que possam efetivamente curar a EM, no entanto há uma série de opções de tratamento, em particular para as formas recidivantes da doença. As duas abordagens básicas, úteis e necessárias no tratamento da EM são as:

▪ **Terapias modificadoras do curso da doença (TMDs)** que controlam a inflamação da bainha de mielina e ajudam a restaurar o SNC. Nenhuma medicação foi ainda aprovada no tratamento da EMPP.

▪ **Terapias de suporte** para tratar os sintomas e exacerbações, e aumentar a qualidade de vida dos doentes.

A EM é também uma condição emocionalmente desgastante, pelo que uma pessoa com EM necessita de apoio emocional. Manter uma boa condição física, optar por uma dieta saudável, ter cuidados de higiene, ir a consultas de rotina, são cuidados importantes que ajudam os doentes a ter uma vida normal. (3)

## 7. TERAPIAS DE MODIFICAÇÃO DA DOENÇA

Existe uma escassez de dados a respeito da evolução da EM após a interrupção da TMD. *Kaiser et al.* recorreram ao MSBase<sup>1</sup> para a realização de um estudo para elucidar os efeitos da suspensão da TMD em doentes com EM estável.

Foram incluídos doentes que no momento da suspensão da TMD tinham mais de 40 anos de idade, não haviam tido recidiva nem alteração da pontuação EDSS<sup>2</sup> por no mínimo 5 anos, estavam em uso contínuo de TMD há no mínimo 3 anos, e haviam sido acompanhados por no mínimo 3 anos após a suspensão da TMD. Os desfechos primários para prever o reinício da TMD da doença foram a primeira recidiva e progressão confirmada da incapacidade em 3 meses. Para este estudo, 42 centros em 15 países identificaram 182 doentes. A TMD foi interrompida pelos seguintes motivos: ausência de melhora (9%), percepção de progressão da doença (10%), intolerância (8%), eventos adversos (6%) e motivos desconhecidos (66%).

Durante o período pós-interrupção do tratamento, 4,2 anos em média, 24,2% dos doentes tiveram recidiva, 32% apresentaram progressão confirmada da incapacidade em 3 meses e 10,6% sofreram ambos. Em 42% dos doentes a TMD foi reiniciada mais de 3 meses após a suspensão da TMD original. O tempo mediano decorrido até o reinício da TMD foi de 22 meses.

Observou-se um índice de reinício de tais terapias alto. Os preditores de índice elevado de reinício da terapia foram idade mais jovem e pontuação EDSS mais baixa. O reinício da terapia modificadora do curso da doença foi associado a menores índices de progressão da incapacidade. (4)

As limitações deste estudo incluem o fato de em 66% não ter sido identificado o motivo da interrupção da TMD. Não obstante, a questão levantada por este estudo é extremamente importante e também complexa, e muitas pesquisas precisam ser realizadas até que haja evidências disponíveis para orientar a decisão do médico em interromper uma TMD.

---

<sup>1</sup> Multiple Sclerosis dataBase é uma base de dados global observacional de EM com mais de 30000 doentes.

<sup>2</sup> A escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais.

## 7.1 Terapias tradicionais

Atualmente existem muitas opções para tratar as formas recidivantes de EM. Estas incluem terapias injetáveis, terapias orais mais recentes, e anticorpos monoclonais direcionados para aqueles que necessitam de uma terapia mais agressiva. Todas estas abordagens têm demonstrado eficácia na redução do número de recidivas clínicas e aparecimento de novas lesões na imagiologia. (2) Contudo os efeitos sobre resultados a longo prazo são menos claros e questões de segurança foram colocadas. Nesta seção serão apresentados destaques de novos dados de pesquisa sobre TMDs aprovadas na EM.

### 7.1.1 Natalizumab

O natalizumab é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga à integrina- $\alpha_4$  inibindo a adesão aos seus recetores. (5) O risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes fazendo terapia com natalizumab é considerável. Diversas tentativas foram feitas para identificar os fatores que poderiam prever melhor quem está em risco de desenvolver LMP.

Até à data, o número de infusões com natalizumab, independentemente de o doente ter recebido tratamentos imunossuppressores anteriores, e a presença de anticorpos contra o vírus John Cunningham (JC) que causa a LMP têm sido identificados como fatores de previsão do risco de apresentar PML. Estudos recentes indicam que um índice de anticorpos contra o vírus JC refina ainda mais o risco. (6)

Um relatório por *Schwab et al.* propôs a L-selectina, uma molécula de adesão molecular dos linfócitos, como outro possível fator de previsão do risco de apresentar LMP. Num estudo com mais de 2000 doentes, aqueles com um número mais baixo de linfócitos CD4 com L-selectina tiveram um aumento de 55 vezes no risco relativo de apresentar LMP. Os valores da L-selectina eram inversamente correlacionados com o estado do vírus JC, de modo que 26 dos 27 doentes com baixa concentração de L-selectina tinham resultados positivos para o anticorpo contra o vírus JC. A utilização conjunta de ambos os valores de L-selectina e de anticorpo contra o vírus JC reduziu o número de doentes com risco de apresentar LMP de mais da metade da população para apenas 2%, e possivelmente ampliou o número de doentes que podiam ser identificados como tendo baixo risco de apresentar LMP, e com isso tratados com natalizumab. (7) Estes achados positivos foram atenuados por um resumo apresentado na assembleia da Academia Americana de Neurologia de 2015 que

sugere que a L-selectina não prevê adequadamente quem esta sob risco de apresentar LMP. (8)

Outra questão é a sobreposição com outra TMD, se esta pode vir a aumentar o risco de apresentar LMP. Contrariamente, há relatos que prorrogar a troca para outra TMD pode aumentar o risco de apresentar surtos de EM, devido ao efeito *rebound* depois do natalizumab ser descontinuado. O estudo TOFINGO avaliou a ocupação do recetor de integrina- $\alpha_4$  e a presença de novas lesões realçadas por gadolínio (LRGd) em doentes que haviam descontinuado o natalizumab e cujo tratamento estava sendo trocado para o fingolimod<sup>3</sup>. Doentes que descontinuaram o natalizumab foram avaliados nas semanas 8, 12 e 16 antes de iniciarem o fingolimod. Houve uma relação inversa entre a queda percentual mediana da ocupação do recetor da integrina- $\alpha_4$  e a percentagem de doentes com novas LRGd. (9) Estes achados sugerem que as trocas de TMD devem ser feitas antes da semana 12, ou até mesmo imediatamente após o natalizumab ser descontinuado.

Dois estudos fizeram uma comparação entre doentes tratados com fingolimod versus natalizumab. Um estudo multicêntrico francês acompanhou 326 doentes tratados com natalizumab e 303 com fingolimod. A proporção de doentes que apresentaram no mínimo 1 recidiva foi 21,1% para o natalizumab e 30,4% para o fingolimod. LRGd foram encontradas em 9,3% dos doentes recebendo natalizumab e em 29,8% no grupo recebendo fingolimod. (10) Resultados do registro nacional dinamarquês compararam 531 doentes recebendo natalizumab e 670 recebendo fingolimod. Este estudo não encontrou uma diferença estatística na taxa de recidiva ou na pontuação na escala EDSS entre as duas TMDs. (11) Os resultados discrepantes enfatizam a natureza exploratória de estudos de controle de caso e a necessidade de realizar estudos de ocultação aleatorizados para determinar definitivamente as diferenças entre tratamentos.

### 7.1.2 Alemtuzumab

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga ao CD52, conduzindo à lise celular. O alemtuzumab foi avaliado em dois estudos de extensão CARE-MS I e II, com a duração de 5 anos. O ensaio I comparou o alemtuzumab com o IFN  $\beta$ -1a em 581 doentes com RREM que não tinham recebido tratamento prévio, enquanto no ensaio II comparou 657 doentes que tinham registado uma recidiva durante um tratamento anterior.

---

<sup>3</sup> O fingolimod é um modulador dos recetores da esfingosina-1-fosfato que bloqueia o efluxo de linfócitos a partir dos gânglios linfáticos.



Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:2) para receber 12 mg por dia de alemtuzumab por 5 dias e 3 dias após 12 meses ou 44 µg de IFN β-1a 3 vezes por semana.

68% dos doentes tratados com alemtuzumab no estudo CARE-MS I e 60% no CARE-MS II não necessitaram de tratamento adicional até o fim do estudo. As taxas de recidiva permaneceram baixas (0,15) durante os 5 anos de acompanhamento e a ocorrência de eventos adversos foi similar ou menor quando comparada com os que haviam sido anteriormente relatados. As medidas da RM também permaneceram favoráveis durante o acompanhamento, com perda do volume cerebral de aproximadamente 0,2% por ano a partir do segundo ano. Estes achados sugerem que a maioria dos doentes tratados com alemtuzumab apresenta efeitos benéficos duradouros do tratamento, apesar da ausência de terapias adicionais.

No CARE-MS I, o alemtuzumab foi significativamente mais eficaz que o IFN β-1a na redução da taxa anual de surtos, a diferença observada na redução da progressão da incapacidade, contudo, não atingiu significância estatística. No CARE-MS II, o alemtuzumab foi significativamente mais eficaz na redução da taxa anual de surtos e na redução da progressão da incapacidade em doentes que o receberam ante o IFN β-1a. (12, 13)

### 7.1.3 Fumarato de dimetilo

Um estudo foi realizado para avaliar a eficácia do fumarato de dimetilo (FDM) ao longo de 2 anos em doentes com EMRR considerados não respondedores ao tratamento prévio com IFN β, usando uma análise post hoc de dados integrados dos estudos de fase III DEFINE e CONFIRM.

No total 475 doentes atendiam aos critérios para serem considerados não respondedores ao IFN β, inclusive 162 no grupo placebo e 156 no grupo de FDM duas vezes ao dia. Em 2 anos o número médio de lesões em T2 novas ou em expansão e o número médio de LRGd nestes doentes foram reduzidos significativamente pelo uso de FDM, e a taxa anual de recidivas (ARR) foi reduzida significativamente pelo uso de FDM relativamente ao placebo. A magnitude do efeito foi semelhante à observada nas populações gerais dos estudos DEFINE e CONFIRM. (14)

Embora estes dados não evidenciem a superioridade do FDM em relação ao IFN, sugere que o FDM pode ser uma opção de tratamento eficaz para doentes que tiveram um evento tipo *breakthrough* apesar da terapia com IFN.

## 7.2 Terapias emergentes

Recentemente ocorreram grandes avanços no desenvolvimento de TMDs para a EM e novas terapias estão no horizonte. Nesta seção serão apresentados dados de eficácia e segurança de algumas dessas moléculas promissoras.

### 7.2.1 Moduladores do recetor de esfingosina-1-fosfatase

O fingolimod é um modulador dos recetores de esfingosina-1-fosfato (SIP) de primeira geração. Devido aos seus potenciais efeitos cardiovasculares adversos é considerado um tratamento de segunda linha. É um antagonista dos subtipos S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>, S<sub>1</sub>P<sub>4</sub> e S<sub>1</sub>P<sub>5</sub>. O S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> desempenha um papel chave no sistema imunitário ao controlar a passagem dos linfócitos dos tecidos linfáticos para a circulação sanguínea, enquanto que o S<sub>1</sub>P<sub>3</sub> parece ser o responsável pelos efeitos cardiovasculares adversos. O fingolimod desfosforilado, FTY720-P, induz uma *downregulation* irreversível do S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, diminuindo a infiltração de linfócitos no SNC. Uma segunda geração de moduladores de SIP foi desenvolvida com maior seletividade para o S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, com pouca ou nenhuma influência no S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>, e com diferentes perfis farmacocinéticos. Espera-se que estes apresentem menos efeitos secundários e maior eficácia clínica.

O siponimod é um antagonista seletivo do S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> e S<sub>1</sub>P<sub>5</sub>. Não necessita de uma desfosforilação *in vivo* para ativação e apresenta um tempo de semi-vida inferior ao do fingolimod. Um estudo de fase II, BOLD, foi realizado para determinar a relação dose-resposta do siponimod em termos dos seus efeitos nas lesões cerebrais na RM e caracterizar a sua segurança em doentes com EMRR. Num primeiro grupo, 188 doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1:1) para receber siponimod (10 mg, 2 mg e 5,5 mg) ou placebo. Depois de uma análise no terceiro mês, outros 199 doentes foram aleatoriamente distribuídos (4:4:1) para receber siponimod (1,25 mg e 0,25 mg) ou placebo. Embora o estudo tenha sido condicionado pelo seu tamanho e curta duração, o siponimod mostrou uma redução das lesões dose dependente e ARR com um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável, em particular nas doses mais baixas. Os efeitos máximos foram observados com uma dose de 2 mg. Durante a fase de extensão foram confirmados os efeitos sobre atividade na RM e ARR, particularmente nos grupos que receberam 1,25 mg, mg e 10 mg, sem preocupações de segurança relevantes. Não foi detetada bradicardia nas doses iniciais na fase de extensão do estudo.

O MT-1303, ou amiselimod, é um modelador seletivo do recetor  $S_1P_1$ . É rapidamente convertido no metabolito ativo, MT-1303-fosfato, in vivo e atua como um antagonista funcional do  $S_1P_1$ . O MT-1303-fosfato tem pouca afinidade para o  $S_1P_3$ , sendo previsto um potencial reduzido para induzir bradicardia. (15) Foi testado num estudo de fase II, MOMENTUM, onde 415 doentes com EMRR foram distribuídos para receber placebo ou 0,1 mg/d, 0,2 mg/d ou 0,4 mg/d de MT-1303. A ARR demonstrou uma resposta dependente da dose no grupo recebendo 0,4 mg/d, mostrando uma redução de 77% em relação ao placebo. Houve uma redução na razão da taxa de incidentes de 47%, 61% e 77% nos 3 grupos de tratamento. Houve uma redução dependente da dose no número total de LRGd observadas nas RMs mensais, caindo de 8,3 no grupo recebendo placebo para 1,7 no grupo recebendo 0,4 mg/d. As taxas de bradicardia foram similares às do grupo recebendo placebo. (16)

Estes estudos sugerem que os moduladores de SIP de segunda geração podem ser eficazes e apresentarem um número menor de efeitos adversos. Serão necessários estudos de fase III para avaliar com maior profundidade a eficácia e a segurança destes novos imunomoduladores.

### 7.2.2 Ocrelizumab

Os linfócitos B tem recebido cada vez mais atenção como contribuintes da patologia imuno-mediada na EM. O ocrelizumab é um anticorpo monoclonal que reage com a CD20, uma glicoproteína de superfície dos linfócitos B. Dois estudos de fase III, OPERA I e II, foram realizados para avaliar o ocrelizumab na EM recidivante. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos na proporção de 1:1 para receber 600 mg de ocrelizumab nas semanas 0 e 2 e a cada 24 semanas, ou 44  $\mu$ g interferon  $\beta$ -1a 3 vezes por semana durante 96 semanas.

A AAR era o objetivo primário e os doentes nos grupos recebendo ocrelizumab demonstraram uma redução de 46% e 47% em comparação aos doentes recebendo interferon  $\beta$ -1a nos estudos OPERA I e II, respetivamente. Tanto na semana 12 como na semana 24, houve uma redução de 43% e 37% na progressão confirmada da incapacidade nos estudos OPERA I e OPERA II, respetivamente. Os resultados nos exames de RM também foram favoráveis tanto no estudo OPERA I como no II. Em comparação à administração de interferon  $\beta$ -1a, houve uma redução de 94% e 95%, respetivamente, nas LRGd e uma redução de 77% e 83% nas lesões novas e/ou expansivas em T2.

Reações à infusão foram observadas em aproximadamente um terço dos doentes, especialmente durante a primeira infusão. O grupo recebendo interferon registou mais

efeitos adversos com sintomas semelhantes à gripe, caso contrário, os eventos adversos foram similares entre os dois grupos. (17)

Em conclusão, ambos os estudos comprovaram a eficácia do ocrelizumab no tratamento da EM. Estes estudos são também um exemplo de como os ensaios clínicos de terapias com cujo alvo são os linfócitos B podem conduzir a novas oportunidades de investigação acerca do papel destas células na patologia da EM.

### 7.2.3 Daclizumab

O daclizumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia a CD25, produzindo redução da sinalização de IL-2, redução da produção de leucócitos e aumento das células reguladoras *natural killer*. O ensaio de fase III DECIDE foi um estudo aleatório, em dupla ocultação e controlado que comparou o daclizumab com o interferon IFN  $\beta$ -1a. Neste estudo 1841 doentes com EMRR foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber 150 mg de daclizumab a cada 4 semanas ou 30  $\mu$ g de IFN  $\beta$ -1a uma vez por semana por 96 a 144 semanas. O desfecho primário foi a ARR.

Comparado ao IFN  $\beta$ -1a, o tratamento com daclizumab resultou numa redução de 45% na ARR e de 41% na percentagem de doentes com recidivas. Houve uma redução de 54% no número de lesões novas ou em expansão em T2 na semana 96, e redução de 16% no risco de progressão confirmada da incapacidade em 3 meses. O risco de piora clinicamente significativa do impacto físico da EM (aumento de 7,5 pontos no domínio físico da Multiple Sclerosis Impact Scale-29) foi reduzido em 24% nos doentes tratados com daclizumab em comparação aos tratados com IFN  $\beta$ -1a. Infecções, eventos cutâneos e eventos hepáticos foram mais comuns no grupo daclizumab do que no grupo IFN  $\beta$ -1a. (18)

Dado o crescente número de terapias aprovadas, os estudos comparativos são de grande utilidade na avaliação de novos tratamentos na EM. Os benefícios do novo tratamento sobre o comparativo foram comprovados e vão de encontro com os resultados do estudo SELECT controlado por placebo. Nesse estudo o daclizumab registou, após 12 semanas, uma diminuição de 54% na taxa de recidiva e de 57% no risco de progressão das incapacidades, comparativamente ao placebo. Estes estudos demonstraram que o modelador da sinalização pela IL-2 pode ser um tratamento eficaz e relativamente seguro para a EMRR. O daclizumab foi aprovado pela FDA no passado mês de maio.

#### 7.2.4 Finategrast

O natalizumab demonstrou que o bloqueio da migração dos linfócitos através da BHE pela inibição do recetor da integrina  $\alpha 4\beta$  constitui uma terapia efetiva em doentes com EMRR ativa. Como referido anteriormente, o natalizumab está associado com o desenvolvimento leucoencefalopatia multifocal progressiva. O finategrast é uma pequena molécula antagonista da integrina  $\alpha 4\beta$ . Com um tempo de semi-vida mais curto que o do natalizumab, aproximadamente 2,5 a 4,5 horas, a reversão da ação farmacodinâmica ocorre mais rapidamente, o que poderá traduzir-se num melhor perfil de segurança. (19)

A eficácia e segurança do finategrast em doentes com EMRR, que não tinham recebido anteriormente terapia imunossupressora nem imunomoduladora, foi investigada num estudo de fase II com duração de 24 semanas. 343 doentes foram distribuídos aleatoriamente (2:1:2:2) para receber placebo ou finategrast (mulheres: 150, 600 ou 900 mg, homens: 900 ou 1200 mg; duas vezes por dia). 286 doentes completaram o estudo e apenas naqueles que receberam uma dosagem mais elevada (900 ou 1200 mg) foi observada uma redução de 49% no número cumulativo de LRGd, em comparação com o placebo. Não houve um efeito benéfico significativo nos parâmetros da RM nas doses mais baixas. Os doentes que receberam 150 mg revelaram até um aumento de 79% das LRGd, achado esse que não foi confirmado em RM secundárias. (20)

Contudo, num outro estudo, que efetuou a contagem de leucócitos no LCR no seguimento de um tratamento com finategrast (900 ou 1200 mg), descobriram que um pequeno número de doentes mostrou um aumento da média de contagem de leucócitos no LCR. Assim, um efeito estimulante do finategrast sobre as células do sistema imunológico de um subgrupo de doentes não poderá ser excluído. Tal como esperado, não foi observada uma redução no número de recidivas neste curto estudo de fase II. Os efeitos adversos manifestados foram infeções urinárias (dose elevada de finategrast, 14%; placebo, 4%) e vómitos (dose elevada de finategrast, 7%; placebo, 0%). Curiosamente, a eficácia do finategrast foi apenas evidente após 6 horas nos doentes que receberam uma dose mais baixa. (21) Este quartil deveria ser selecionado para estudos futuros. Estudos de fase II também serão necessários para determinar se o finategrast terá um perfil de segurança mais favorável com menor incidência de LMP do que o natalizumab, e terão de investigar os potenciais efeitos estimulantes do finategrast sobre o sistema imune.

### 7.2.5 Laquinimod

O laquinimod é uma pequena molécula derivada da quinolina-3-carboxamida do imunomodelador linomide. O linomide demonstrou ser eficaz na EM, mas mostrou ter efeitos adversos graves em estudos de fase III, pelo que o seu desenvolvimento foi interrompido. O laquinimod tem uma eficácia superior à do linomide em modelos animais e acredita-se que não possui as preocupações de segurança do composto de origem. O laquinimod tem uma elevada biodisponibilidade oral e difunde-se através da BHE sem necessitar de um mecanismo de transporte ativo. Aproximadamente 8% da exposição na circulação sanguínea atinge o SNC, o que constitui um pré-requisito para potenciais efeitos diretos neste compartimento. O mecanismo de ação não é completamente conhecido. Além de diversos efeitos moduladores no sistema imune periférico (ex.: supressão de vias inflamatórias mediadas pelo NFkB), poderá exercer um efeito neuroprotetor direto e/ou indireto (ex.: redução da ativação da microglia e aumento da expressão de neurotropinas).

O laquinimod, na dose de 0,6 mg por dia, encontra-se na fase final de desenvolvimento e progrediu através de uma fase II, uma fase II e duas fases III de estudos na EMRR sem evidência de imunossupressão e toxicidades relevantes. O efeito sobre a ARR nos estudos de fase III foi modesto: redução de 23% comparada com placebo no ensaio ALLEGRO (Avaliação do laquinimod na prevenção da progressão da EM), 18% (não significativo comparado ao placebo) no ensaio BRAVO (Avaliação do risco-benefício do avonex e laquinimod). Uma avaliação post hoc, realizada para corrigir um desequilíbrio entre os grupos no volume de lesões T2 e o número de LRGd, mostrou uma redução significativa da ARR comparada com os doentes que receberam placebo. No entanto, os efeitos sobre a progressão da doença e parâmetros da RM foram mais promissores. O laquinimod abrandou a progressão das incapacidades e atrofia do cérebro e reduziu significativamente o desenvolvimento de buracos negros em lesões ativas. Estes dados sugerem que o laquinimod pode ter um efeito nos processos neurodegenerativos da EM que estão mais relacionados com a progressão das incapacidades a longo prazo.

Em ambos os estudos de fase III, o laquinimod apresentou um perfil de segurança favorável e foi geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns no grupo que recebeu o laquinimod foram dor (5,8% vs. 2,9% no grupo placebo), dor de costas (16,4% vs. 9,0%) e tosse (7,5% vs. 4,5%). Além disso, aproximadamente 30% dos doentes que receberam laquinimod apresentaram uma elevação no nível de enzimas hepáticas, que não foi associada a insuficiência hepática e foi reversível após a descontinuação do laquinimod. No entanto, as

autoridades reguladoras exibiram preocupação face aos dados de experiências em animais, que indicaram um aumento do risco de cancro após exposição a longo prazo e teratogenicidade. Devido à relação risco-benefício, o laquinimod não foi aprovado para uso clínico. A extensão dos ensaios ALLEGRO e BRAVO irá facultar mais informação acerca da segurança do laquinimod a longo prazo.

O ensaio de fase III CONCERTO (Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade do laquinimod em indivíduos com EMRR), em decurso, irá analisar os efeitos de uma dose diária mais elevada de laquinimod em doentes com EMRR (0,6 e 1,2 mg vs, placebo), durante 24 meses. Neste estudo a progressão da doença será avaliada como um ponto final primário. O estudo de fase II ARPEGGIO, irá avaliar os efeitos de 0,6 e 1,5 mg de laquinimod em doentes com EMPP em comparação com placebo. O objetivo primário deste estudo é a percentagem de alteração no volume cerebral na RM, do início à 48ª semana. Outros estudos serão também necessários para investigar a opção do laquinimod em associação com outras TMDs. (15)

#### 7.2.6 Terapia imunossupressora com transplante de células tronco

A terapia imunossupressora com transplante de células tronco (High-dose immunosuppressive therapy followed by autologous stem cell transplant, HDIT/ASCT), tem sido usada em doentes com EM agressiva. Esta técnica baseia-se na destruição completa e transitória do sistema imune pela ação de um imunossupressor associado à radioterapia, seguida pelo implante de células tronco do mesmo indivíduo, previamente retiradas. (22)

Uma análise de 281 casos sendo tratados com HDIT/ASCT em 25 centros demonstrou que as probabilidades da sobrevida livre de progressão e global eram 49% e 93%, respetivamente, após 5 anos. Os fatores basais associados com a progressão da EM pós-transplante foram a idade superior a 37 anos (taxa de risco de 1,40), EM progressiva versus recidivante (taxa de risco de 1,68) e mais de 2 TMDs anteriores (taxa de risco de 1,61). As melhoras a nível neurológico foram avaliadas durante os 12 meses depois do transplante e foram observadas em 52% dos doentes com a forma recidivante e em 31% dos doentes com a forma progressiva. Este estudo sugere que a HDIT/ASCT pode ser adequada para doentes com EM agressiva, particularmente doentes jovens com doença recidivante. (23)

Um estudo avaliou se a destruição completa do sistema imunitário seguida de ASCT reduziria a taxa de recidivas a longo prazo. Selecionaram 24 doentes com idades compreendidas entre os 18 e 50 anos, que haviam recebido anteriormente uma terapia imunossupressora que não tinha sido eficaz no controlo da EM. Todos os doentes tinham um mau prognóstico e um nível de incapacidade entre 3 a 6 na EDSS. Os doentes foram seguidos a cada 3 meses durante 3 anos e depois a cada 6 meses, até 10 anos após a ASCT. Dos 24 doentes um morreu devido a necrose hepática e sépsis. Após o tratamento nenhuma recidiva foi registada nos 23 sobreviventes. Não foi detetada atividade da doença na RM, apenas num exame foi detetada uma nova lesão. Além disso, a deterioração progressiva do cérebro típica na EM diminuiu até um valor de taxa associada ao envelhecimento normal em 9 dos doentes e 8 dos doentes registaram uma melhoria na EDSS ao fim de 7 anos. Embora alguns doentes tenham continuado a mostrar progressão na ausência de atividade inflamatória, as incapacidades na maioria dos doentes estabilizaram ou melhoraram. Este é o primeiro tratamento a demonstrar uma inversão na atrofia do cérebro na EM. Efeitos tóxicos moderados foram registados em 8 doentes e 14 deles apenas manifestaram um ligeiro efeito tóxico devido ao transplante. (24)

O transplante de células tronco demonstrou ser uma opção promissora no tratamento da EM. Contudo é importante ressaltar que esta terapia possui riscos porque inibe o sistema imunológico na tentativa de reeducá-lo. Portanto, esta nova terapia, ainda na fase de pesquisa, seria indicada apenas para os casos mais graves da EM que não respondem às terapias disponíveis.

### 7.2.7 Tratamento das formas progressivas

Com diversas terapias bem-sucedidas para a EM remitente, houve um redirecionamento do foco para as formas progressivas da doença, para as quais ainda não existem medicamentos para modificar o curso da doença.

Tem sido algo desafiador investigar terapias para as formas progressivas da EM. Há uma quantidade menor de doentes com EM progressiva. A causa das formas progressivas da EM não é bem compreendida. Não há modelos animais adequados para a EM progressiva. Não é possível usar medidas de exacerbações ou de nova atividade na RM como objetivo primário nos estudos, uma vez que estes eventos ocorrem raramente na doença progressiva. A incapacidade deve ser usada como o objetivo primário. (25)



Apesar destes desafios, diversos estudos da EM progressiva foram realizados. Infelizmente, a maioria deles não demonstrou benefícios. O estudo PROMiSe com acetato de glatiramer não conseguiu alcançar seu objetivo primário, embora uma análise posterior de subgrupo sugeriu que os homens tinham um risco 30% menor de apresentar progressão. O estudo OLYMPUS com rituximab também não conseguiu alcançar o seu desfecho primário de progressão da incapacidade. Recentemente, o estudo clínico INFORMS usando fingolimod não conseguiu demonstrar benefícios. O estudo ASCEND em EM progressiva secundária com natalizumab também não conseguiu alcançar o seu desfecho primário. Apesar de estes estudos terem sido malsucedidos, houve alguns êxitos.

#### 7.2.7.1 Ocrelizumab

O estudo ORATORIO atribuiu aleatoriamente 484 doentes para receber ocrelizumab e 239 para receber placebo. Os critérios de elegibilidade incluíam uma idade compreendida entre os 18 e 55 anos, EMPP diagnosticada há mais de 10 anos, pontuação na EDSS entre 3 e 6,5, evidencia de imunoglobulinas elevadas e/ou presença de bandas oligoclonais no LCR. O desenho do estudo exigia que este se prolongasse até que todos os doentes tivessem sido acompanhados por 120 semanas e que um número pré-definido de progressões clinicamente definitivas tivesse ocorrido.

O ocrelizumab foi capaz de reduzir a progressão da incapacidade nas semanas 12 e 24, em 24% e 25%, respetivamente. Ocorreu redução no volume das lesões em T2 (3,4% em 120 semanas), assim como a taxa de perda de volume cerebral total (17,5% em 120 semanas). O ocrelizumab reduziu a progressão da incapacidade quando medida pela escala EDSS na semana 12 e 24, e reduziu o tempo de caminhada cronometrada de 25 pés (Timed 25-foot Walk, T25FW) (29% em 120 semanas). Uma análise de subgrupo mostrou que o ocrelizumab foi eficaz em doentes que no início do estudo apresentavam ou não lesões T1. A proporção de doentes com efeitos secundários foi similar entre o grupo ocrelizumab e placebo (95,1% vs. 90,0%, respetivamente). Os eventos adversos foram idênticos àqueles nos estudos clínicos OPERA I e II. (26)

O ocrelizumab foi o primeiro tratamento em investigação a alcançar os desfechos primários e secundários num estudo de fase III em EMPP, revelando o seu potencial como terapia nesta condição.

### 7.2.7.2 Biotina

A biotina é uma vitamina envolvida em passos críticos do metabolismo energético e da síntese de ácidos gordos. Entre outras ações, a biotina ativa a acetil-CoA carboxilase, uma possível enzima limitadora da velocidade da síntese de mielina. (27) Utilizando esta hipótese e tomando como base os dados de um ensaio piloto com 23 pessoas, MDI003, uma formulação de biotina em alta dose (300 mg/dia), foi estudada num ensaio de fase III de doentes diagnosticados com EMSP. Neste ensaio em ocultação simples, 154 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber ou MDI003 ou placebo (2:1).

Houve 12 desistências do tratamento no grupo MDI003 e 8 no grupo placebo. Todas as análises foram realizadas pelo princípio da intenção de tratar (ITT), e todos os doentes foram analisados de acordo com o grupo de tratamento ao qual foram atribuídos. O desfecho primário do estudo foi definido como a percentagem de doentes que apresentaram melhoria após 9 meses, com confirmação aos 12 meses. Definiu-se a melhoria como redução na pontuação EDSS (no mínimo 1 ponto caso o EDSS basal fosse 5,5 ou inferior e no mínimo 0,5 pontos caso o EDSS basal fosse de 6 ou superior) ou melhora não inferior a 20% no T25FW.

O desfecho primário foi alcançado pela população ITT, sendo que 12,6% dos pacientes no grupo MDI003 apresentaram melhora na pontuação EDSS ou T25FW aos 9 meses com confirmação da melhora aos 12 meses, contra nenhum dos pacientes no grupo placebo. O desfecho primário foi apoiado por análises secundárias que demonstraram evidências de redução do risco de progressão da doença. A pontuação EDSS média entre os meses 0 e 12 diminuiu no grupo MDI003 e aumentou no grupo placebo. No grupo MDI003 somente 4% dos doentes apresentaram progressão da pontuação EDSS aos 9 meses e confirmada aos 12 meses, contra 13% no grupo placebo, embora este resultado não tenha atingido significância estatística.

O MDI003 foi bem tolerado. A incidência global de eventos adversos foi semelhante nos 2 grupos. Um doente no grupo de tratamento ativo cometeu suicídio; este evento foi considerado sem relação com o medicamento do estudo. (28)

Este estudo de biotina em altas doses foi o primeiro ensaio de fase III bem-sucedido na EM progressiva. Embora o desfecho primário do ensaio tenha sido alcançado, a alteração média real nos parâmetros analisados foi muito pequena. Além disso, o desfecho secundário, redução do risco de progressão da doença, não apresentou significância estatística entre os grupos, embora o estudo não tivesse o poder estatístico necessário. Embora este ensaio

proporcione evidências iniciais a favor do MDI003, é necessário realizar um estudo maior para compreendermos realmente se a biotina é um tratamento eficaz na EM progressiva.

### 7.2.7.3 Amilorida

A redução do dano axonal e subsequentemente da neurodegeneração é uma aproximação promissora no tratamento das fases progressivas de EM e em retardar a progressão das incapacidades. Foi sugerido que a degeneração axonal é causada por stress oxidativo, disfunção mitocondrial, falha energética e acumulação intracelular excessiva de iões ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ). O canal catiónico sensível a ácidos I (ASIC1) é um recetor de protões pós-sináptico responsável pelo aumento do influxo de sódio e cálcio durante a acidose tecidual. O tecido do SNC num modelo de encefalomielite autoimune experimental revelou ter pH baixo, o que resulta na abertura do ASIC1 e consequentemente no influxo de iões em lesões inflamatórias. Assim, a redução do pH em lesões inflamatórias do SNC pode constituir um gatilho para a longa duração da atividade do ASIC1, representar a via final comum da falha de energia induzida pela inflamação, e contribuir para o postulado de hipoxia nos axónios. Bloqueando o ASIC1 com o diurético poupador de potássio amilorida revelou um efeito neuroprotetor e mieloprotetor em modelos experimentais de EM.

Num estudo translacional recente, *Arun et al.* mostraram que o ASIC1 é sobre expresso nas lesões cerebrais de EM crónica num tecido após a morte de doentes com EM progressiva. Numa segunda fase, 14 doentes com EMPP receberam 10 mg de amilorida a fim de investigar o potencial efeito neuroprotetor. O estudo de 3 anos comparou o efeito do tratamento sobre as taxas individuais de atrofia cerebral e dano tecidual medidos por RM durante uma fase de pré-tratamento e a fase de tratamento com amilorida (1 ano). Durante a fase de tratamento, não só a taxa de atrofia cerebral redúzio significativamente, como também foram visualizados menos danos no tecido cerebral na RM. Assim, o diurético clinicamente seguro e autorizado forneceu evidências de efeitos neuroprotetores em modelos experimentais de EM e num estudo translacional com um pequeno grupo de doentes com EMPP. Serão necessários ensaios controlados e aleatorizados de maiores dimensões para confirmar estes resultados promissores e detetar os efeitos potenciais sobre as medidas de resultados de incapacidade clínica. Juntamente com outros potenciais compostos neuroprotetores (riluzol e fluoxetina), a amilorida está a ser testada num ensaio, MS-SMART, com 440 doentes com EMSP. A eficácia da amilorida como um fármaco neuroprotetor está a ser testada num ensaio de fase II, ACTION. (15)

## 7.2.8 Estratégias de remielinização

Muitas estratégias estão agora sendo investigadas como possíveis terapias na promoção da reparação da mielina e dos axónios. Caso sejam bem-sucedidas, elas darão início a uma nova era na terapia da EM, que inclui tanto a prevenção de novos danos como o reparo de deficits antigos.

### 7.2.8.1 Anti-LINGO-1

Foi demonstrado que o antagonismo da função da LINGO-1 (“leucine-rich repeat and immunoglobulin domain-containing neurite outgrowth inhibitor receptor-interacting protein-1”, proteína 1 de interação com o recetor do inibidor de crescimento de neuritos contendo região de repetição rica em leucinas e domínio imunoglobulina), uma glicoproteína de membrana específica do SNC, melhora a remielinização do SNC e a proteção neuroaxonal em modelos pré-clínicos de doenças desmielinizantes.

O RENEW foi um ensaio de fase II, em dupla ocultação e controlado por placebo do anti-LINGO-1, um anticorpo monoclonal humano que age como antagonista da LINGO-1, em doentes com primeiro episódio de neurite ótica aguda (NOA) unilateral. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber placebo ou 100 mg/kg de anti-LINGO-1 uma vez a cada 4 semanas, num total de 6 doses. O seguimento estendeu-se até 12 semanas após a última dose. (29)

Os resultados demonstraram melhor recuperação das latências no desfecho primário (potencial evocado visual com estimulação de campo completo) nos doentes que receberam anti-LINGO-1 em comparação ao grupo placebo. Os participantes analisados segundo o protocolo apresentaram melhora de 34% (7,55 ms) na latência de condução do nervo ótico na semana 24. Na última semana foi observada uma recuperação adicional da latência, com uma melhoria estatisticamente significativa de 41% (9,13 ms). Não houve efeito nos desfechos secundários principais (alteração da espessura das camadas da retina ou função visual). A análise da camada de células ganglionares da retina demonstrou que havia ocorrido adelgaçamento considerável antes da administração do tratamento. (30)

Os tratamentos atuais para a EM são eficazes em reduzir a nova atividade inflamatória. Porém, até o momento, não há terapias conhecidas para EM que atuem na reparação dos neurónios quando já ocorreu atividade inflamatória. O anticorpo monoclonal anti-LINGO-1 é o primeiro tratamento do tipo que promove reparação da mielina. No final do estudo, os

doentes do grupo anti-LINGO-1 apresentaram condução de potenciais evocados visuais com estimulação de campo completo mais rápida do que os pacientes no grupo placebo, embora não tenha ocorrido melhora da acuidade visual. Há duas perguntas que precisam ser respondidas em ensaios futuros a respeito deste medicamento: Este efeito é reprodutível em outras áreas do sistema nervoso?, Este efeito significa melhora funcional em doentes com EM?

#### 7.2.8.2 Fenitoína

O bloqueio parcial dos canais de sódio dependentes de voltagem pela fenitoína possui ação neuroprotetora em modelos experimentais de desmielinização inflamatória. Um ensaio clínico de fase II avaliou se o bloqueio dos canais de sódio pela fenitoína pode ser neuroprotetor na NOA. O estudo incluiu 86 doentes com NOA não mais que 2 semanas após o surgimento dos sintomas, que foram distribuídos aleatoriamente para receber 4 mg/kg/dia fenitoína ou placebo durante 3 meses. A espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e o volume macular foram medidos no início do estudo e após 6 meses. Também foram avaliadas a função visual, imagens do nervo ótico e potenciais evocados visuais. O desfecho primário foi a espessura da CFNR no olho afetado após 6 meses.

Em 81 dos 86 doentes acompanhados até o final do estudo, uma comparação por ITT demonstrou que a espessura média ajustada da CFNR no olho afetado após 6 meses foi 7,15 µm maior no grupo de tratamento ativo (n=39) do que no grupo placebo (n=42), representando um efeito protetor de 30%. O volume macular ajustado foi 0,20 mm<sup>3</sup> maior no grupo de tratamento ativo, o que representa um efeito protetor de 34%. A recuperação da visão foi boa, sem diferença significativa nos desfechos visuais entre os grupos de tratamento. (31)

Este estudo pode ter amplas repercussões, pois constatou que a administração de fenitoína, um medicamento muito conhecido e relativamente seguro, aparentemente teve um efeito neuroprotetor no período diretamente após a NOA. Embora haja boa recuperação após a maioria dos episódios de recaída, a perda permanente de axônios é uma consequência preocupante. O resultado da espessura da CFNR significativamente maior no grupo que recebeu fenitoína é intrigante e favorece a capacidade do medicamento de preservar a integridade dos axônios. Como no caso do anti-LINGO-1, são necessários estudos adicionais para esclarecer se este efeito é generalizável a outras áreas do sistema nervoso e se é capaz de levar à preservação da função neurológica.

## 8. CONCLUSÃO

A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa com grande impacto nas atividades de vida diária do doente. O grau de incapacidade e de progressão da doença está particularmente relacionado com a neurodegeneração. Os fenótipos da EM são diversos, contudo a definição acurada do estágio da doença tem especial relevância na seleção do tratamento apropriado, no design de ensaios clínicos e de regimes individualizados de terapia.

As terapias modificadoras da doença atualmente aprovadas são parcialmente eficazes na prevenção da destruição axonal, dependente de fenómenos inflamatórios autoimunes, mas são praticamente destituídas de eficácia na prevenção ao tratamento da degeneração na fase progressiva. Os avanços no conhecimento da fisiopatogénese da EM verificado nos últimos anos tem permitido às indústrias farmacêuticas estudar e formular novos medicamentos. Múltiplas aproximações têm sido propostas para prevenir ou reverter a progressão das incapacidades. Estas incluem estratégias celulares e farmacológicas imuno-mediadas, o bloqueio da inibição de fatores que limitam o crescimento das fibras nervosas, o transplante de células tronco e estratégias de remielinização.

No futuro, o objetivo é a melhoria das estratégias terapêuticas para a EM, podendo passar pelo estudo e futura aplicação de combinações entre agentes farmacológicos com mecanismos de ação complementares. As principais linhas de investigação no tratamento de EM estão orientadas para etiologia e fisiopatologia da EM, para a procura de tratamentos mais cómodos, eficazes e toleráveis para a EMRR, para a criação de terapias para os tipos progressivos, para estratégias de neuroprotecção, bem como para a procura de tratamentos eficazes dos sintomas.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- (1) Multiple sclerosis. [Em linha]. **Medscape**. [Consult. 23 maio 2016] Disponível em WWW:<<http://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview#showall>>.
- (2) CARRITHERS, M. - **Update on disease-modifying treatments for multiple sclerosis**. 36: 12 (2014), 1938-1943.
- (3) Multiple sclerosis. [Em linha]. **National Multiple Sclerosis Society**. [Consult. 23 maio 2016] Disponível em WWW:<URL:<http://www.nationalmssociety.org>>.
- (4) KISTER, I., SPELMAN, T., *et al.* Are stable MS patients who stop their disease-modifying therapy at increased risk for relapses and disability progression compared to patients who continue on DMTs? A propensity-score matched analysis of the MSBase registrants. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 27 Maio 2016] Disponível em WWW:<URL:<http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116635/ilya.kister.are.stable.ms.patients.who.stop.their.disease-modifying.therapy.html>>.
- (5) Multiple sclerosis medication. [Em linha]. **Medscape**. [Consult. 25 maio 2016] Disponível em WWW:<<http://emedicine.medscape.com/article/1146199-medication#2>>.
- (6) McGuigan, C., Craner, M., *et al.* - **Stratification and monitoring of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group**. JNNP. 87 (2016), 117-125.
- (7) SCHWAB, N., SCHNEIDER-HOHENDORF, T., *et al.* PML risk stratification during natalizumab therapy using anti-JCV antibody index and L-selectin. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 30 maio 2016] Disponível em WWW:<URL:<http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116631/nicholas.schwab.pml.risk.stratification.during.natalizumab.therapy.using.html?f=m3>>.
- (8) LIEBERMAN, L., ZENG, W., *et al.* - **CD62L is not a reliable biomarker for predicting risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab-treated multiple sclerosis patients**. Neurology. 86:4 (2016), 375-381.
- (9) DERFUSS, T., KOVARIK, J., *et al.* Time course of  $\alpha$ 4-integrin receptor desaturation and disease activity return after natalizumab cessation: a prospective assessment from the TOFINGO study. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 1 junho 2016] Disponível em WWW:<URL:[http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116649/\[\[\\$item.link\]\]](http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116649/[[$item.link]])>.
- (10) LAPLAUD, D., BARBIN, L., *et al.* Comparative efficacy of fingolimod versus natalizumab in multiple sclerosis: a prospective multicenter observational study. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 1 junho 2016] Disponível em WWW:<URL:<http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116649/tobias.derfuss.time.course.of.4-integrin.receptor.desaturation.and.disease.html?f=m3>>.

- (11) KOCH-HENRIKSEN, N., MAGYARI, M., SORENSEN, P. A comparison of MS disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 1 junho 2016] Disponível em WWW:<URL: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116637/n.koch-henriksen.a.comparison.of.ms.disease.activity.between.patients.treated.html?f=m3>>.
- (12) COHEN, J., COLES, A., *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. [Em linha]. **The lancet**. [Consult. 2 junho 2016] Disponível em WWW:<URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61769-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61769-3/fulltext)>.
- (13) COHEN, J., COLES, A., *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. [Em linha]. **The lancet**. [Consult. 2 junho 2016] Disponível em WWW:<URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61768-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61768-1/abstract)>.
- (14) FERNANDEZ, O., GIOVANNONI, G., *et al.* - **Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis in “non-responders” to prior treatment with interferon beta**. *Neurology*. 84:14 (2015).
- (15) DÉCARD, b., DERFUSS, T. - **Promising oral compounds for the treatment of multiple sclerosis: a glance into the future**. *Seminars in neurology*. 36:2 (2016), 128-139.
- (16) KAPPOS, L., ARNOLD, D., *et al.* Results of MOMENTUM, a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial with MT-1303, a novel selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 modulator, in relapsing-remitting MS. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 15 junho 2016] Disponível em WWW:<URL: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116696/ludwig.kappos.results.of.momentum.a.randomised.double-blind.placebo-controlled.html?f=m3>>.
- (17) Genentech’s ocrelizumab first investigational medicine to show positive pivotal study results in both relapsing and primary progressive forms of multiple sclerosis. [Em linha]. **Genentech**. [Consult. 17 junho 2016] Disponível em WWW:<URL:<http://www.gene.com/media/press-releases/14609/2015-10-08/genentechs-ocrelizumab-first-investigati>>.
- (18) KAPPOS, L., SELMAJ, K., *et al.* - **Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: primary results of the DECIDE study**. *Neurology*. 84:14 (2015).
- (19) PRATA., STÜVE, O. – **Firategrast – natalizumab in a pill?**. *The lancet*. 11 (2012), 120-121.
- (20) MILLER, D., WEBER, T., *et al.* Firategrast for relapsing remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. [Em linha]. **The lancet**. [Consult. 18 maio 2016] Disponível em WWW:<URL:[http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(11\)70299-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(11)70299-X/abstract)>.
- (21) GROVE, R., SHACKELFOR, A., *et al.* - **Leukocyte counts in cerebrospinal fluid and blood following firategrast treatment in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis**. *EAN*. 20 (2013), 1032-1042.



- (22) Autologous haematopoietic stem cell transplant for MS. [Em linha]. **MS Research Australia**. [Consult. 20 junho 2016] Disponível em WWW:<<http://www.msra.org.au/autologous-haematopoietic-stem-cell-transplant-ahsct-ms>>.
- (23) MURARO, P., MASQUINI, M., *et al.* Long term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of MS. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 20 junho 2016] Disponível em WWW:<[URL:http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116682/paolo.antonio.muraro.long.term.outcomes.after.autologous.hematopoietic.stem.html?f=m3](http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116682/paolo.antonio.muraro.long.term.outcomes.after.autologous.hematopoietic.stem.html?f=m3)>.
- (24) ATKINS, H., BOWMAN, M., *et al.* Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. [Em linha]. **The lancet**. [Consult. 20 junho 2016] Disponível em WWW:<[URL:http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30169-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30169-6/abstract)>.
- (25) Hot topic perspectives from the 2015 european multiple sclerosis meeting. [Em linha]. **Medscape**. [Consult. 21 junho 2016] Disponível em WWW:<<http://www.medscape.org/viewarticle/853672>>.
- (26) MONTALBAN, X., HEMMER, B., *et al.* Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis - results of the placebo-controlled, double-blind, phase III ORATORIO study. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 17 junho 2016] Disponível em WWW:<[URL:http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116701/xavier.montalban.efficacy.and.safety.of.ocrelizumab.in.primary.progressive.html?f=m3](http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116701/xavier.montalban.efficacy.and.safety.of.ocrelizumab.in.primary.progressive.html?f=m3)>.
- (27) MD1003, a potential MS drug. [Em linha]. **MS News Today**. [Consult. 11 maio. 2016] Disponível em WWW:<<http://multiplesclerosisnewstoday.com/md1003-for-multiple-sclerosis/>>.
- (28) TOURBAH, A., FRENAY, C., *et al.* Effect of MD1003 in progressive multiple sclerosis: results of a pivotal phase III randomized double blind placebo controlled study. [Em linha]. **Neurology**. [Consult. 11 maio 2016] Disponível em WWW:<[http://www.neurology.org/content/84/14\\_Supplement/PL2.002](http://www.neurology.org/content/84/14_Supplement/PL2.002)>.
- (29) CADAVID, D., BALCER, L., *et al.* Efficacy analysis of the anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 in acute optic neuritis: the RENEW trial. **Neurology**. [Consult. 15 jun. 2016] Disponível em WWW:<[http://www.neurology.org/content/84/14\\_Supplement/P7.202](http://www.neurology.org/content/84/14_Supplement/P7.202)>.
- (30) AKTAS, O., VANOPDENBOSH, L., *et al.* Anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 improves optic nerve latency in acute optic neuritis: primary efficacy analysis of the RENEW study. [Em linha]. **ECTRIMS online library**. [Consult. 28 junho 2016] Disponível em WWW:<[URL: http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116669/orhan.aktas.anti-lingo-1.monoclonal.antibody.biib033.improves.optic.nerve.html?f=m3](http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116669/orhan.aktas.anti-lingo-1.monoclonal.antibody.biib033.improves.optic.nerve.html?f=m3)>.
- (31) KAPOOR, R., RAFTOPOULOS, R., *et al.* Phenytoin is neuroprotective in acute optic neuritis: results of a phase 2 randomized controlled trial. [Em linha]. **American academy of neurology**. [Consult. 29 junho 2016] Disponível em WWW:<<https://www.aan.com/PressRoom/Home/GetDigitalAsset/11573>>.