

## Paolo Ruggero Errante

Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo, Brasil.

## Renato Ribeiro Nogueira Ferraz

Programa de Mestrado Profissional em Administração-Gestão em Sistemas de Saúde (PMPA-GSS)-UNINOVE-São Paulo-SP, Brasil.

## Francisco Sandro Menezes Rodrigues

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Departamento de Farmacologia

*Artigo recebido em janeiro de 2016 e  
aprovado em abril de 2016.*

## ESCLEROSE MÚLTIPLA: TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

**Introdução:** A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune desmielinizante caracterizada por défices neurológicos disseminados no tempo e no espaço com repercussões graves sobre as atividades diárias de vida. As terapêuticas de primeira linha para o tratamento de EM incluem apresentações farmacológicas do interferon beta-1b, interferon beta-1a e acetato de glatirâmero. O tratamento de segunda utiliza o Natalizumab e Fingolimod, e o tratamento de terceira linha utiliza a Mitoxantrona. **Método:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa direta, LILACS, MEDLINE e capítulos de livros. **Resultados:** A revisão literária demonstra a importância do diagnóstico e tratamento precoce da EM, evitando o surgimento de novos surtos ou novos padrões clínicos da doença. **Conclusão:** A EM é uma doença neurodegenerativa progressivamente incapacitante. As terapêuticas modificadoras da doença são parcialmente eficazes na prevenção da destruição axonal, mas são praticamente destituídas de eficácia, na prevenção do tratamento da degeneração, na fase progressiva.

**Palavras-Chave:** Esclerose múltipla. Enfermidade autoimune. Neurologia. Desmielinização. Terapia modificadora da doença.

### MULTIPLE SCLEROSIS: PHARMACOLOGICAL TREATMENT AND REVIEW OF LITERATURE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease characterized by disseminated neurological deficits in time and space with serious repercussions on the daily activities of life. The first line therapy for treating MS include pharmaceutical presentations of interferon beta-1b, interferon beta-1a and glatiramer acetate. The second treatment uses Natalizumab and Fingolimod, and third line treatment use the Mitoxantrone. **Method:** A review was conducted by literature database obtained through direct research, LILACS, MEDLINE and book chapters. **Results:** The literature review demonstrates the importance of early diagnosis and treatment of MS, avoiding the emergence of new outbreaks or new clinical patterns of the disease. **Conclusion:** MS is a progressively disabling neurodegenerative disease. The disease modifying therapies are partially effective in preventing axonal destruction, but are virtually devoid of efficacy in the prevention or treatment of degeneration in the progressive phase.

**Keywords:** Multiple Sclerosis. Autoimmune disease. Neurology. Demyelination. Disease modifying therapy.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150

Boqueirão, Santos - São Paulo

11050-071

<http://revista.lusiada.br/portal/index.php/ruep>

[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que atinge o sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação, desmielinização, gliose e neurodegeneração (Compston & Coles, 2008), a causa mais frequente de incapacidade neurológica em adultos jovens (Irani, 2005).

Regiões onde se verificam taxas de prevalência mais elevadas (>30/100.000) incluem o norte da Europa, EUA, sul do Canadá e Austrália, e Nova Zelândia, localizados em áreas de maiores latitudes. Regiões de média prevalência com taxas de 5 a 25/100.000, incluem o sul da Europa e dos EUA, e a maior parte da Austrália. Regiões de baixa prevalência, com taxas inferiores a 5/100.000 habitantes incluem Ásia e África (Kurtzke et al., 1968). Contudo, novos estudos realizados a partir de 1990 demonstraram que essa distribuição geográfica não é tão real.

A incidência da EM é duas vezes superior no sexo feminino e surge, habitualmente, entre os 15 e os 45 anos de idade (Alonso & Hernán, 2008). Indivíduos de raça branca apresentam maior suscetibilidade comparativamente a asiáticos e afrodescendentes (Daroff et al., 2012).

A migração durante a primeira infância, de uma área de baixo risco para uma de alto risco, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de EM (Elian et al., 1990). O risco de desenvolvimento da EM é superior em indivíduos com familiares portadores de EM cuja taxa de recorrência familiar é de 15%. As taxas de recorrência entre gêmeos homozigóticos são superiores, comparativamente, aos gêmeos dizigóticos, e o risco de recorrência diminui para 3% entre irmãos, 2% entre pais e 2% entre filhos (Compston & Coles, 2008).

A EM está associada aos haplótipos HLA-DR15 e HLA-DR2 (HLA-DRB1\*1501-DQB\*0602) (Barcellos et al., 2003; Zuvich et al., 2009), embora outros genes não associados ao HLA tenham sido descrito, como os que codificam o receptor para interleucina-1 (IL-1R), interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), fator de crescimento transformador beta-1 (TGF- $\beta$ 1), CD58, ALOX5 e DBC1 (Mirshafiey & Kianiaslani, 2013).

Outras causas descritas na literatura incluem a deficiência de vitamina D (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010), infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6), vírus da varicela zoster (VZV), clima e atividade ocupacional (Marrie 2004; Owens et al., 2011).

Do ponto de vista anatômico ocorrem lesões na substância branca periventricular, medula cervical, tronco cerebral e nervo óptico. Macroscopicamente, as placas se apresentam como focos cinzas de tamanho variável, podendo comprometer um hemisfério cerebral. Nas lesões crônicas ocorre perda de axonal e redução dos oligodendrócitos; em casos de longa duração verifica-se atrofia cerebral com alargamento dos ventrículos laterais (Comabella & Houry, 2012).

A histopatologia revela processo inflamatório com áreas confluentes de desmielinização, destruição axonal e astrocitose causadas pela infiltração do SNC por linfócitos T e B, síntese de autoanticorpos e ativação da microglia. Esta desmielinização leva a diminuição da velocidade de transmissão do impulso nervoso e desenvolvimento das manifestações clínicas características da EM (Irani, 2005).

## FISIOPATOGENIA

A EM causa lesões desmielinizantes no SNC, na substância branca periventricular, tronco encefálico e medula espinhal, que podem confluir e formar placas de grandes dimensões (Vollmer, 2007). Os principais autoantígenos descritos pela literatura relacionados com a EM são a alfa-enolase, alfa B-cristalina, beta-arrestina, proteína proteolipídica de proteassomo, S100-beta, aquaporina-4, mielina de oligodendrócito e proteína básica de mielina (Mirshafiey & Kianiaslani, 2013).

Foram descritos 4 padrões de desmielinização na EM; o primeiro é mediado por linfócitos Th1 e macrófagos; o segundo mediado por macrófagos, linfócitos Th2 e auto anticorpos que ativam o Sistema Complemento. No terceiro padrão as alterações degenerativas estão associadas a apoptose de oligodendrócitos; e no quarto padrão, ocorre oligodendrociatopatia primária e desmielinização secundária. Este último padrão foi observado apenas em um pequeno grupo de pacientes com EMPP (Compston & Coles, 2008).

Linfócitos Th17 também foram descritos como participantes da doença, além da diminuição do número de células T regulatórias. Um papel para os astrócitos na regulação das respostas imune no SNC tem sido proposto com base na produção do fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e a sua capacidade de induzir apoptose de linfócitos T (Comabella & Houry, 2012).

Na EM, ocorre migração de leucócitos autorreativos através da barreira hemato-encefálica (BHE), levando a formação de placas ativas constituídas por infiltrado perivascular e parenquimatoso de macrófagos, linfócitos T, e linfócitos B produtores de anticorpos oligoclonais que danificam a bainha de mielina. Durante a fase inflamatória aguda, os oligodendrócitos localizados predominantemente na periferia da placa, são responsáveis pela remielinização parcial dos axônios afetados, o que explica a lenta recuperação de um ataque agudo (Comabella & Houry, 2012).

Na fase progressiva ocorre infiltração do SNC por linfócitos T, destruição de oligodendrócitos e lesão axonal. Após um evento desmielinizante, os axônios passam a transmitir o impulso de forma mais lenta (5 a 10% do normal). As descargas elétricas espontâneas, observadas nos axônios desmielinizados, são responsáveis pelos sintomas induzidos pelo movimento, como a sensação de choque elétrico ao longo do dorso e dos membros inferiores, provocada pela flexão cervical (sinal de Lhermitte) (Nylander & Hafler, 2012).

O aumento da temperatura corporal pode bloquear ou diminuir a condução do impulso e agravar sintomas preexistentes (fenômeno de Uhthoff). A reversibilidade dos sintomas é variável e depende da redistribuição dos canais de sódio ao longo do segmento desmielinizado e da capacidade de remielinização dos oligodendrócitos (Coles & Compston, 2004).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico de EM depende da região do SNC afetado, influenciando como a doença se manifesta inicialmente, sua frequência, gravidade, sequelas dos surtos e progressão da incapacidade. As manifestações clínicas mais comuns incluem fadiga (40%); neurite ótica (22%); parestesia (21%); diplopia (12%); disfunção vesical (5%) e vertigem (5%) (Coles & Compston, 2004). Outras manifestações incluem déficit cognitivo, marcha atáxica, oftalmoplegia internuclear, espasticidade e depressão. O sinal de Lhermitte e o fenômeno de Uhthoff são manifestações frequentes (Vollmer, 2007).

O primeiro episódio de disfunção neurológica é denominado de síndrome clínica isolada (SCI) e surge em 80% dos casos (Compston & Coles, 2008).

A ocorrência de surtos corresponde ao padrão clínico mais característico da EM, sobretudo nos primeiros anos de doença. Um surto é definido como o aparecimento agudo ou subagudo de sinais e sintomas neurológicos, não associados à febre ou infecção, com duração mínima de 24 horas. Estas manifestações clínicas estão presentes ao longo de dias a semanas, seguidas por um período de remissão, na qual os doentes se recuperam parcialmente ou totalmente. A frequência dos surtos é irregular, mas raramente ultrapassa a taxa de 1,5 por ano (Compston, 2004).

Aproximadamente 80% dos doentes desenvolvem primeiro episódio de disfunção neurológica sugestivo de doença inflamatória desmielinizante que envolve o nervo ótico, tronco encefálico/cerebelo, medula espinhal ou hemisférios cerebrais. Cinquenta por cento destes doentes apresentam um segundo episódio dentro de dois anos (Irani, 2005).

Atualmente, são descritos quatro padrões clínicos distintos de EM: surto-remissão, progressiva primária, progressiva secundária e surto-progressiva.

O primeiro padrão é denominado EM forma surto-remissão (EMSR), e corresponde ao padrão mais frequente da EM (85%), com ocorrência de surtos ou exacerbações, que evoluem durante dias a semanas, seguidos por períodos de remissão com recuperação parcial ou completa (Lublin & Reingold, 1996). O segundo padrão é denominado EM progressiva primária (EMPP) (20%), caracterizado pela progressão gradual da doença sem ocorrência de surtos (Compston & Coles, 2008).

A EMPP surge aproximadamente aos 40 anos de idade e a distribuição entre sexos é semelhante. Aproximadamente 83% dos doentes desenvolvem um quadro inicial de paraparesia espástica lenta, embora síndromes cerebelares, hemiplégicos, visuais, cognitivos e do tronco cerebral também possam ocorrer (Thompson et al., 2000).

O terceiro padrão é denominado EM progressiva secundária (EMSP), uma evolução da forma surto-remissão, com deterioração neurológica progressiva com ou sem ocorrência de surtos. Após 15 anos, 66% dos doentes com EMSR evoluem para este padrão e, passados 25 anos, este valor ultrapassa 80% (Scalfari et al., 2010).

O quarto padrão, EM surto-progressiva (EMPS) está presente em menos de 5% dos doentes com EM, com padrão de doença progressiva desde o início, e sobreposição de surtos. Ocorre progressão contínua da doença, resultando em incapacidade na marcha em 7 anos (Menge et al., 2008).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM é estabelecido com base na história clínica e no exame físico do paciente. Vários exames complementares podem ser utilizados, como exames de potenciais evocados, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e neurorradiológicos (Fuhr & Kappos, 2001; Link & Huang, 2006).

Atualmente, o diagnóstico é realizado com base na revisão de 2010 dos critérios de McDonald, que utiliza exames clínicos, testes laboratoriais e demonstração de disseminação espacial e temporal das lesões, visualizados através da ressonância nuclear magnética (RNM) (Polman et al., 2011).

Mais de 95% dos doentes com EM apresentam anormalidades na substância branca, embora 5 a 10% das lesões possam envolver a substância cinzenta, notadamente córtex cerebral e núcleos da base. As lesões típicas de EM são pequenas, com formato circular ou ovalada, frequentemente nas regiões periventricular, justacortical e infratentorial (Sahraian & Eshaghi, 2010).

As lesões periventriculares têm uma orientação perpendicular aos ventrículos, traduzindo desmielinização perivenosa (Dawson fingers). As placas surgem como lesões hiperintensas, nas imagens em ponderação T2 e em densidade protônica e hipointensas, nas imagens em ponderação T1. As lesões hipointensas observadas nas imagens em T1, que permanecem por um período superior a seis meses são denominadas de buracos negros (black holes) e indicam desmielinização e destruição axonal intensa (Fisniku et al., 2008). O contraste com gadolínio aumenta o sinal das imagens em T1, ressaltando inflamação e lesão aguda da barreira hemato-encefálica (BHE).

O diagnóstico diferencial da EM inclui doenças desmielinizantes inflamatórias como neuromielite ótica, encefalomielite disseminada aguda, neoplasias e lesões estruturais (Nylander & Hafler, 2012).

## BIOMARCADORES CLÍNICOS

O início evolutivo da EM está intimamente relacionado com o prognóstico incapacitante da doença. Pacientes com EMPP evoluem mais rapidamente para incapacidade funcional que aqueles com EMRR. A EMPP se comporta de modo mais homogêneo que a EMRR. A idade média do início da EMPP é mais tardia que a EMRR, e as diferenças diminuem quando ambos grupos atingem importante incapacidade.

Pacientes que iniciam neurite ótica tem melhor prognóstico que aqueles que manifestam comprometimento cerebelar, esfinteriana ou motora (Coles & Compston, 2004).

## BIOMARCADORES NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Os biomarcadores presentes no LCR são as bandas oligoclonais de imunoglobulinas (Ig), e neurofilamentos. Bandas oligoclonais de IgM no LCR são descritas em 40% dos pacientes com EM, sendo um marcador de prognóstico desfavorável para a enfermidade, descrito na conversão antecipada para EMCD, em especial naqueles não tratados com imunomoduladores. Estas IgM reconhecem em 80% dos casos o antígeno fosfatidilcolina, e 20% dos pacientes com bandas IgM- não lipídico específica apresentaram evolução semelhante aqueles IgM-. Anticorpos IgG no LCR estão presentes em 95% dos casos, e sua presença auxilia no diagnóstico das lesões do SNC (Link & Huang, 2006).

Os neurofilamentos (NF) fazem parte do citoesqueleto dos neurônios e axônios, além de apresentar função de apoio ao processo de condução axonal. Conforme o tipo de cadeia, existem 3 tipos de neurofilamentos; cadeia pesada (NFH), cadeia intermediária (NFI), e cadeia leve (NFL). Pacientes com níveis elevados de NFL no início da doença evoluem para EMSP. Níveis elevados de NFL estão associados com aumento do número de surtos, sugerindo dano axonal e atividade da doença (Fernandez et al., 2013).

## BIOMARCADORES DE IMAGEM

Os biomarcadores de imagem incluem a tomografia de coerência óptica e a ressonância nuclear magnética (RNM). A tomografia de coerência óptica é uma técnica não invasiva com princípios semelhantes ao ultrassom, e permite a obtenção de imagens qualitativas e quantitativas da retina, com demonstração da redução da camada de fibras do nervo retiniano (Pulicken et al., 2007) e volume macular (Trip et al., 2005).

A RNM é utilizada rotineiramente, especialmente no início da doença para demonstrar disseminação das lesões no espaço e no tempo. No caso de pacientes com lesões observadas com gadolínio aumentando, uma RNM isolada tem pouco valor prognóstico. Para se ter informações válidas, são necessárias RNM em série por pelo menos seis meses. Individualmente, a RNM pode ser utilizada para monitorizar a resposta ao tratamento (Fisniku et al., 2008).

## TRATAMENTO

Apesar do objetivo principal do tratamento ser a diminuição do risco de ocorrência de novos surtos e da progressão de incapacidade neurológica, o tratamento sintomático é igualmente importante, uma vez que permite melhora da função e a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento sintomático deve ser individualizado e inclui medidas não farmacológicas, como reabilitação, modificações no estilo de vida, suporte psicossocial, farmacológicas ou procedimentos cirúrgicos (Ben-Zacharia, 2011).

O tratamento farmacológico de novos surtos é realizado com 1000 mg de metilprednisolona, administrado por via i.v. diariamente ou dividido em doses, durante 3 a 5 dias, dependendo da gravidade. Nos surtos mais graves e com recuperação mínima, o tratamento com corticóides e a plasmaferese podem ser considerados (Hartung et al., 2011).

Para maximizar o eventual efeito neuroprotetor das terapêuticas modificadoras da doença, é aconselhável iniciar o tratamento o mais precocemente possível, em doentes que apresentam lesões típicas de EM nas imagens de RNM e presença de bandas oligoclonais no LCR (Kuhlmann et al., 2002).

O tratamento modificador da doença surgiu na década de 90 com o uso do interferon beta (IFN- $\beta$ ) (Hartung et al., 2011), e atualmente, as terapêuticas de primeira linha para o tratamento de EMSR incluem apresentações farmacológicas do interferon beta-1b (IFN- $\beta$ -1b) (Betaferon®/Extavia®), interferon beta-1a (IFN- $\beta$ -1a) (Avonex® e Rebif®) e acetato de glatirâmero (AG) (Copaxone®) (Comi et al., 2001; Kappos et al., 2006; Río et al., 2011). O tratamento de segunda utiliza o Natalizumab (Tysabri®) e Fingolimod (Gilenya®) (Mehling et al., 2011), e o tratamento de terceira linha utiliza a Mitoxantrona (Novantrone®) em pacientes com EMSR (Tabela 1) (Hartung et al., 2002; Neuhaus et al., 2006; Ramos-Cejudo et al., 2011).

**Tabela 1. Principais fármacos de primeira, segunda e terceira linha para o tratamento da EM.**

Tratamento farmacológico de primeira linha					
Medicamento	Origem	Mecanismo	Via de administração	Principais reações adversas	Observação
Betaferon (INF- $\beta$ 1b)	Produzido em <i>E. Coli</i> .	Imunomoduladora e antiviral.	Diariamente por via sc.	Sintomas gripais, depressão.	
Avonex (INF- $\beta$ 1a)	Recombinante glicosilado.	Imunomoduladora e antiviral.	Intramuscular 1x por semana.	Sintomas gripais, fraqueza.	
Rebif (INF- $\beta$ 1a)	Recombinante glicosilado.	Imunomoduladora e antiviral.	3x na semana por via sc.	Sintomas gripais, fraqueza.	
Acetato de glatiramer (CONPAXONE)	Tetrapeptídeo sintético.	Estímulo das células T supressoras.	Diariamente por via sc.	Sintomas gripais, fraqueza.	
Tratamento farmacológico de segunda linha					
Natalizumab (Tysabri)	Anticorpo monoclonal recombinante.	Evitam a entrada de linfócitos no SNC.	Infusão iv de 4 em 4 semanas.	Tonturas, náuseas, urticária.	Verificar a presença de anticorpos anti-JCV.
Fingolimod (Gilenia)	Derivado da miriocina um metabólito do fungo <i>Isaria sinclairii</i> .	Bloqueia a saída dos linfócitos do seu local de origem.	Primeira terapêutica oral para o Tratamento de EM.	Bradycardia e aumento da pressão arterial.	Realizar eletrocardiograma.
Tratamento farmacológico de terceira linha					
Mitoxantrona (Novantrone)	Antineoplásico para tratamento de leucemia.	Inibe a proliferação de linfócitos T e B.	Infusão iv a cada 21 dias, mas varia de caso a caso.	Distúrbios oculares, convulsões, cefaleia, queda de cabelos.	Acompanhamento através de hemograma, função cardíaca.
Terapias em desenvolvimento e recentemente liberados					
Teriflunomida	Usada no tratamento de artrite reumatóide.	Reduz a inflamação atuando sobre as células do sistema imune.	Oral uma vez ao dia.	Infecção das vias respiratórias superiores.	
Alemtuzumab	Anticorpo monoclonal.	Anti CD52.			Em estudo, fase III.

Fumarato de dimetilo	Tratamento de psoríase.	Atua no stress oxidativo.	Via oral duas vezes por dia.	Rubor e distúrbios gastrointestinais.	
Laquinimod	Anticorpo monoclonal.	Reduz a proliferação de linfócitos T e B.	Via oral uma vez ao dia.	Cefaleia, dor nas costas e calafrios.	Aumento das enzimas hepáticas.
Daclizumab	Anticorpo monoclonal.	Inibição das células T.	Infusão iv 2 vezes mensais.	Dor no peito, náusea, cefaleia, febre, vômitos.	Em estudo, fase III.
Ocrelizumab	Anticorpo monoclonal.	Anti CD20.	Infusão iv a cada 6 semanas.	Infecções graves e até fatais.	Em estudo, fase III.
Ofatumumab	Anticorpo monoclonal.	Anti CD20.	Infusão iv a cada 6 semanas.		Em estudo, fase II.
Rituximab	Anticorpo monoclonal.	Anti CD20.	Infusão iv a cada 6 semanas.	Náusea, dor de cabeça, febre.	Em estudo, fase II/III.

Legenda: sc=subcutâneo; iv=intravenoso

## FÁRMACOS MODIFICADORES DE PRIMEIRA LINHA

O IFN- $\beta$ -1b (Betaferon®) foi o primeiro fármaco modificador da doença (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Logo após, dois outros fármacos foram comercializados: IFN- $\beta$ -1a (Avonex®), e IFN- $\beta$ -1a (Rebif®) (Comi et al., 2001), com eficácia superior ao IFN- $\beta$ -1b (Betaferon®) (Patti et al., 2006).

O IFN- $\beta$  tem capacidade de inibir a proliferação de linfócitos T e de reduzir a produção de IFN- $\gamma$ , expressão de moléculas de adesão e a produção de metaloproteinases (MMP-9), reduzindo a entrada de linfócitos T no SNC (Gobbi et al., 2013). O IFN- $\beta$  também diminui a síntese de citocinas Th1 e Th17, e aumenta a síntese de citocinas Th2 (Zhang & Markovic-Plese, 2010).

Como o IFN- $\beta$  é administrado diariamente por via subcutânea (s.c.), ocorrem efeitos adversos locais, como inflamação, dor e eritema, sobretudo durante o primeiro mês de tratamento. Em 5% dos doentes tratados com IFN- $\beta$  administrado por via s.c., verifica-se necrose subcutânea. Outro efeito frequentemente associado ao IFN- $\beta$ , é a depressão, caracterizada por passividade, perda de interesse, alterações do sono e pessimismo. Alguns pacientes com EM tratados com IFN- $\beta$  desenvolvem ou apresentam agravamento de doenças autoimunes, como miastenia grave, hiper ou hipotireoidismo, fenômeno de Raynaud, hepatite autoimune, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (Walther & Hohfeld, 1999).

O IFN- $\beta$ -1a inibe a multiplicação dos linfócitos T e a síntese de IFN- $\gamma$ . O Avonex® é aplicado semanalmente por via intramuscular, ao passo que o Rebif® é aplicado três vezes por semana por via s.c. Os efeitos adversos associados ao IFN- $\beta$ -1a são o surgimento de necrose no local da injeção, que diminuem com a continuidade do tratamento. Os pacientes podem apresentar sinais de depressão, sintomas gripais, febre, mialgia, cefaléia e fadiga. As alterações laboratoriais incluem linfopenia, neutropenia, e aumento das aminotransferases hepáticas. Eventualmente pode ocorrer exacerbação de distúrbios autoimunes como miastenia grave, artrite reumatóide, fenômeno de Raynaud, lúpus eritematoso sistêmico e hepatite autoimune (PRISMS, 1993; PRISMS, 2001).

O Acetato de Glatirâmero (Copaxone®) é formado por um conjunto de polipeptídeos sintéticos (alanina, ácido glutâmico, lisina e tirosina) e tem a capacidade de induzir uma resposta Th2 e secreção de neurotrofinas, que exercem efeito neuroprotetor. É administrado diariamente por via s.c. (Johnson, 2010).

Os efeitos adversos incluem reações no local de injeção como eritema, rubor, dor e endurecimento local. As reações sistêmicas incluem rubor facial, desconforto torácico, dispnéia, palpitações, taquicardia e ansiedade, que ocorrem frequentemente, alguns minutos após a administração, duram entre 30 segundos a 30 minutos e atenuam espontaneamente, sem deixar sequelas (Comi et al., 2001b).

## FÁRMACOS MODIFICADORES DE SEGUNDA LINHA

O Natalizumab (Tysabri®) é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4), que pertence à classe dos inibidores seletivos de adesão molecular. Estes anticorpos ligam-se à subunidade  $\alpha 4$  dos receptores  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 4\beta 7$ , presentes na superfície dos linfócitos, inibindo a adesão dos leucócitos aos receptores endoteliais VCAM, prevenindo a sua entrada no SNC (Polman et al., 2006).

A meia-vida do Natalizumab é de 6 a 9 dias, mas os receptores integrina- $\alpha 4$  permanecem saturados durante aproximadamente um mês, o que possibilita sua administração intravenosa a cada 4 semanas. O Natalizumab

é recomendado como tratamento de segunda linha de pacientes que não toleram ou que não apresentam bons resultados com o IFN- $\beta$  ou o Acetato de Glatirâmico e em pacientes com padrão agressivo da doença (Derfuss et al., 2013).

Em fevereiro de 2005, a distribuição de Natalizumab foi suspensa, após o aparecimento de três casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). A LMP é uma infecção viral oportunista e desmielinizante do SNC, causada pelo poliomavírus humano John Cunningham (JCV), que afeta doentes imunodeprimidos. A infecção primária pelo vírus ocorre na infância e é assintomática. Dois casos de LMP ocorreram durante o estudo SENTINEL e o terceiro caso, durante a utilização de Natalizumab para tratamento da doença de Crohn (Gorelik et al., 2010; Bozic et al., 2011; Bloomgren et al., 2012; Trampe et al., 2012).

O Natalizumab foi reintroduzido em junho de 2006, para o tratamento de EMSR, com alerta de risco de LMP (Kappos et al., 2011). Em fevereiro de 2012, foram confirmados 212 casos de LMP em doentes tratados com Natalizumab (Bloomgren et al., 2012). O aparecimento ou agravamento de qualquer sintoma neurológico, alterações comportamentais e neuropsicológicas, cegueira cortical, hemiparesia, disfunção cognitiva aguda ou subaguda, afasia e convulsões podem traduzir manifestação clínica de LMP (Rudick & Panzarra, 2008).

Em caso de suspeita de LMP, o tratamento com Natalizumab deve ser interrompido, até se excluir o diagnóstico. A interrupção do tratamento com Natalizumab está associada ao reaparecimento de doença ativa, com aumento da taxa anual de surtos e número de lesões captantes de gadolínio na RNM (Connor, 2011).

Os efeitos adversos associados ao Natalizumab são reações pós-infusionais, alterações dos parâmetros laboratoriais e infecções. As reações pós-infusionais, tem ocorrido até duas horas após o início da infusão e incluem cefaléia, tontura, fadiga, náusea, prurido no local da infusão, infecção do canal urinário e nasofaringe, dores articulares e hiperidrose. Estes sintomas são controlados com a administração de loratidina e paracetamol e com a diminuição da velocidade de infusão (Kappos et al., 2011). Podem ocorrer reações anafiláticas, urticária e dermatite alérgica. As infecções mais comuns são da nasofaringe e do trato urinário (Rudick et al., 2006).

Anticorpos anti-Natalizumab foram encontrados em 9% da população em que o medicamento foi administrado. Em 6% destes, verificou-se persistência dos anticorpos, com consequente diminuição de eficácia e aumento da frequência de reações pós infusionais (Polman et al., 2006).

Por ser hepatotóxico, o Natalizumab está contraindicado em pacientes com hepatite viral ativa e icterícia. Pacientes com impossibilidade de realizar RNM não devem receber este tratamento e só deve ser considerado como última alternativa, uma vez que dificulta a detecção de lesões suspeitas de LMP (Lindá et al., 2009).

Antes de iniciar o tratamento com Natalizumab, uma avaliação inicial deve ser feita com base em testes clínicos, laboratoriais e de imagem por RNM. Os testes laboratoriais realizados incluem hemograma completo, contagem linfocitária e de células TCD4+ e testes de função hepática. Pacientes com contagem de células T CD4+ inferior a 500 cell/mm<sup>3</sup> sangue não podem iniciar tratamento com Natalizumab (Torkildsen et al., 2016).

O Fingolimod (Gilenya®) é a primeira terapêutica oral para o tratamento de EMSR, e em 2011, foi aprovado como tratamento de segunda linha, em doentes com padrão agressivo de EMSR (Killestein et al., 2011). O Fingolimod é um análogo da esfingosina, fosforilado em esfingosina-1 fosfato (S1P), pela esfingosinoquinase 1 e 2, que se liga aos receptores acoplados à proteína G (S1P1-5) dos linfócitos T, bloqueando sua saída dos órgãos linfoides secundários. O Fingolimod diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias, através da regulação dos recetores S1P, presentes nos astrócitos e reduz a produção de IL-17 pelas células Th17. Também promove a remielinização através da indução da diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos (Mehling et al., 2011).

Os efeitos adversos associados ao Fingolimod são bradicardia (1-3%) e bloqueio atrioventricular (<1%), relacionados com a dose. Estes efeitos resultam da alteração dos receptores esfingosina-1-fosfato tipo 1, no tecido cardíaco. Na maior parte dos casos, a bradicardia é assintomática e ocorre após a administração da primeira dose de Fingolimod e começa a atenuar ao fim de seis horas (Khatri et al., 2011).

A redistribuição dos linfócitos provocada pelo Fingolimod causa diminuição do número de linfócitos no sangue periférico e aumento do risco de infecções por herpesvírus, sendo relatadas pela literatura duas mortes; uma por infecção primária disseminada pelo vírus varicela zoster e outra por encefalite pelo vírus herpes simples (Cohen et al., 2010).

Antes de iniciar o tratamento com Fingolimod, todos os doentes devem realizar contagem linfocitária, dosagem de aminotransferases e bilirrubina, título de anticorpos varicela-zoster, eletrocardiografia e espirometria. Doentes com contagem de linfócitos inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> não devem iniciar tratamento com Fingolimod e, uma vez iniciado, deve ser interrompido (Kappos et al., 2010).

Sintomas frequentemente associados ao uso do Fingolimod incluem manifestações gripais, cefaléia, reflexo pulmonar (tosse), desconforto gástrico, lombalgia e aumento da atividade enzimática hepática (Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010).

## FÁRMACOS MODIFICADORES DE TERCEIRA LINHA

A Mitoxantrona (Novantrone®) é um antineoplásico de administração intravenosa, aprovado para o tratamento de leucemia e do câncer de próstata, utilizado para o tratamento de EMSP, EMPS e EMSR com padrão progressivo de doença. É atualmente utilizada como tratamento de terceira linha, em doentes com EMSR (Neuhaus et al., 2006).

A Mitoxantrona impede a síntese de DNA e RNA, inibe a proliferação de linfócitos T e B; produção de anticorpos pelas células B e a destruição axonal mediada pelos macrófagos. Os efeitos secundários, associados com a Mitoxantrona são infecção do trato urinário, náusea, alterações menstruais, amenorréia e alopecia. A Mitoxantrona está associada a efeitos adversos graves, como aumento do risco de infecções, diminuição da fração de ejeção do coração e leucemia. Outros efeitos incluem conjuntivite, convulsões, cefaléia, hipertermia, queda dos cabelos, desconforto gástrico, dispnéia, necrose e erupções cutâneas, insuficiência renal aguda e inflamação no local da injeção (Comi et al., 2011).

## FÁRMACOS MODIFICADORES RECENTEMENTE LIBERADOS

A Teriflunomida (Aubágio®), utilizada no tratamento de artrite reumatóide, é outra terapia oral para o tratamento de EM. A Teriflunomida reduz a taxa anualizada de surtos, o risco de progressão de incapacidade e a atividade inflamatória das lesões, que podem ser visualizadas por RNM (Comi et al., 2011).

O Alemtuzumab (Lemtrada®/Campath®) é um anticorpo monoclonal (IgG1) anti-CD52, aprovado para o tratamento de leucemia linfóide crônica, provoca uma rápida diminuição de células CD52, como linfócitos T e B, células NK, monócitos, macrófagos e alguns granulócitos. Após cinco anos, o Alemtuzumab reduziu o risco de progressão de incapacidade e da taxa anual de surtos, cerca de 72% e 69%, respectivamente. Foram relatados urticária e pirexia durante o período de infusão; seus efeitos adversos incluem púrpura trombocitopênica autoimune, tireoidite e infecção por herpesvírus (Coles et al., 2012).

Em vias de liberação, estão o fumarato de dimetilo oral, Laquinimod e anticorpos monoclonais anti-CD20 e anti-CD25. O fumarato de dimetilo (BG00012/Tecfidera®) exerce efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios no SNC, através da diminuição do stress oxidativo, que exacerba a destruição dos neurônios e da mielina. É utilizado duas vezes ao dia por via oral. Seus efeitos adversos incluem rubor e distúrbios gastrintestinais (Giovannoni et al., 2015).

O Laquinimod é um imunomodulador oral derivado da linomida, com pouco efeito imunossupressor. Atua diretamente sobre as células do SNC e periférico (SNP), reduzido a desmielinização e a redução da síntese de citocinas pró-inflamatórias (Comi et al., 2012).

Os anticorpos monoclonais recombinantes, anti-CD25 (Daclizumab) e o anti-CD20 (Ocrelizumab/Ofatumumab/Rituximab) têm demonstrado resultados promissores em diferentes estudos. O Daclizumab (Zenapax®) é um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado que se liga a cadeia alfa do receptor de IL-2 (CD25), impedindo a ligação da IL-2 ao receptor. O Daclizumab é aplicado duas vezes por mês; seus efeitos adversos incluem rash, linfadenopatia e febre. Outras alterações podem ser observadas, como dor de cabeça, fadiga, constipação, depressão e aumento transitório das enzimas hepáticas no soro (Lycke, 2015).

O Ocrelizumab é um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado que se liga a CD20, sendo administrado endovenosamente a cada 6 semanas. Seus efeitos adversos ocorrem durante a infusão, como dor de cabeça e febre. Seu uso pode levar ao surgimento de infecções graves e a Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Pawate & Bagnato, 2015).

O Ofatumumab (Arzerra®) é um anticorpo monoclonal (IgG1) humano que se liga a CD20, que até o momento se mostrou eficaz em diminuir o dano cerebral em pacientes com EM (Soelberg et al., 2013).

O Rituximab é um anticorpo monoclonal (IgG1) quimérico que se liga ao CD20, que foi desenvolvido inicialmente para o tratamento de linfoma de células B. Durante os estudos em fase II, demonstrou significativo efeito sobre a resposta inflamatória no SNC de pacientes com EM. Seus efeitos adversos normalmente aparecem durante a infusão endovenosa, e incluem náuseas, dor de cabeça, febre e espasmos musculares (Romer et al., 2011).



## DISCUSSÃO

A EM é uma doença crônica incapacitante progressiva, com grande impacto nas atividades de vida diária dos pacientes. O grau de incapacidade e de progressão da doença nos pacientes com EM está particularmente relacionado com a neurodegeneração.

As terapêuticas de primeira linha atualmente disponíveis incluem as formulações de IFN- $\beta$  e o AG. Apesar da eficácia parcial, uma vez que não evitam a progressão da doença, têm a vantagem de apresentar bons perfis de segurança e de tolerabilidade. O Natalizumab e o Fingolimod estão indicados como tratamento de segunda linha em pacientes refratários ao IFN- $\beta$  e ao AG e cuja doença apresenta um padrão grave e progressão rápida.

O Natalizumab está associado ao risco de desenvolvimento de LMP, em pacientes tratados previamente com agentes imunossupressores e para doentes soropositivos para anticorpos anti-vírus JC.

O Fingolimod é um fármaco oral com capacidade modificadora da doença. As vantagens, em termos de eficácia de tratamento e de facilidade de administração, são obscurecidas pelo risco infeccioso e pelos seus efeitos sobre o aparelho cardiovascular e ocular.

Como fármacos de terceira linha, existe a Mitoxantrona, que está associada a efeitos adversos graves como infecções e distúrbios cardiovasculares, sendo reservada aos doentes que não respondem aos fármacos anteriormente mencionados.

## CONCLUSÃO

As terapêuticas modificadoras da doença, atualmente aprovadas para o seu tratamento, são parcialmente eficazes na prevenção da destruição axonal dependente do processo inflamatório autoimune, mas são destituídas de eficácia na prevenção e tratamento da degeneração na fase progressiva da EM.

## REFERÊNCIAS

- Alonso A, Hernán M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008; 71(2):129-35.
- Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, Goodin DS, Pelletier D, Lincoln RR, Bucher P, Swerdlin A, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL; Multiple Sclerosis Genetics Group. HLA-DR2 Dose Effect on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Influence on Disease Course. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(3):710-6.
- Ben-Zacharia AB. Therapeutics for Multiple Sclerosis Symptoms. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011;78:176-91.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam, Meena Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366(20):1870-80.
- Bozic C, Richman S, Plavina T, Natarajan A, Scanlon JV, Subramanyam M, Sandrock A, Bloomgren G. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol*. 2011; 70(5):742-750.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):402-15.
- Coles AJ, Compston A. Multiple sclerosis. *Medicine*. 2004; 32(11):87-92.
- Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*. 2012; 78(14):1069-78.
- Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2012; 142(1):2-8.

- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001; 357:1576-82.
- Comi G, Filippi M, Woiinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001b; 49:290-7.
- Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca M, Filippi M; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(11):1000-9.
- Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365:1293-303.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372:1502-17.
- Compston A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2004; 106(3):246-8.
- Connor PWO. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 76(22):1858-65.
- Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2012.
- Derfuss T, Kuhle J, Lindberg R, Kappos L. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013; 33(1):26-36.
- Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53:906-11.
- Fernandez O, Arroyo-Gonzalez R, Rodriguez-Antiguedad A, Garcia-Merino JA, Comabella M, Villar LM, Izquierdo G, Tintore M, Oreja-Guevara C, Alvarez-Cermeno JC, Meca-Lallana JE, Prieto JM, Ramio-Torrenta L, Martinez-Yelamos S, Montalban X. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013; 56 (7): 375-390.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131:808-17.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131:808-17.
- Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2001; 112(12):2185-9.
- Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Yang M, Sarda SP, Zhang R, Viglietta V, Havrdova E. Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and Multiple-Sclerosis-related Hospitalizations: Integrated Analysis of the Delayed-release Dimethyl Fumarate Phase III Studies. *Clin Ther*. 2015;37(11):2543-51.
- Gobbi C, Meier DS, Cotton F, Sintzel M, Leppert D, Guttmann CR, Zecca C. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol*. 2013; 13:101.
- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, Pace A, Cheung A, Chen LL, Berman M, Zein F, Wilson E, Yednock T, Sandrock A, Goelz SE, Subramanyam M. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol*. 2010; 68(3):295-303.
- Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360:2018-25.
- Hartung HP, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(3):351-62.
- Irani DN. Immunological mechanisms in multiple sclerosis. *Clinical and Applied Immunol Rev*. 2005; 5(4):257-69.
- Johnson KP. Risks vs benefits of glatiramer acetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010; 6:153-72.

- Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, Hartung HP, Havrdová E, Hillert J, Hohlfeld R, Kremenchutzky M, Lyon-Caen O, Miller A, Pozzilli C, Ravnborg M, Saida T, Sindic C, Vass K, Clifford DB, Hauser S, Major EO, O'Connor PW, Weiner HL, Clanet M, Gold R, Hirsch HH, Radü EW, Sørensen PS, King J. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8):745-58.
- Kappos L, Polman C, Freedman M, Edan G, Hartung H, Miller D, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; 67(7):1242-9.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, FREEDOMS Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(5):387-401.
- Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA, TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10(6):520-9.
- Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011; 10(11):1026-34.
- Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain.* 2002; 125:2202-12.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. Studies on natural history of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scandinav.* 1968; 44:467-494.
- Lindá H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, Martin C. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *New Engl J Med.* 2009; 361(11):1081-7.
- Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology.* 2006; 180:17-28.
- Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996; 46(4):907-11.
- Lycke J. Monoclonal antibody therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiating mechanisms and clinical outcomes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(6):274-93.
- Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Neurology.* 2004; 3:709-18.
- Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11(5):492-7.
- Menge T, Weber MS, Hemmer B, Kieseier BC, Büdingen H-C, Warnke C, Zamvil SS, Boster A, Khan O, Hartung HP, Stüve O. Disease-modifying agents for multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Drugs.* 2008; 68(17):2445-68.
- Mirshafiey A, Kianiaslani, M. Autoantigens and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12(4):292-303.
- Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics.* 2006; 109:198-209.
- Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2012; 122(4):1180-8.
- Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011; 17(6):659-76.
- Patti F, Pappalardo A, Florio C, Politi G, Fiorilla T, Reggio E, Reggio A. Effects of interferon beta-1a and beta-1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113(4):241-7.
- Pawate S, Bagnato F. Newer agents in the treatment of multiple sclerosis. *Neurologist.* 2015; 19(4):104-17.
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain.* 2010; 133:1869-88.

- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9):899-910.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW, AFFIRM Investigators. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:899-910.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69(2):292-302.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon B-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised study of interferon B-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1993; 352:1498-504.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon B-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-B-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001; 56(12):1-13.
- Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 2085-92.
- Ramos-Cejudo J, Oreja-Guevara C, Stark Aroeira L, Rodriguez de Antonio L, Chamorro B, Diez-Tejedor E. Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism. *J Clin Immunol.* 2011; 31(4):623-31.
- Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24(3):230-7.
- Rommer PS, Patejdl R, Winkelmann A, Benecke R, Zettl UK. Rituximab for secondary progressive multiple sclerosis: a case series. *CNS Drugs.* 2011 Jul; 25(7):607-13.
- Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics: Targets & Therapy.* 2008; 2(2):1-11.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9):911-23.
- Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112(7):609-15.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010; 133:1914-29.
- Soelberg SP, Drulovic J, Havrdova E, Lisby S, Graff O, Shackelford S. Magnetic resonance imaging (MRI) efficacy of ofatumumab in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS)-24-week results of a phase II study. Presented at: ECTRIMS; October 13-16, 2010; Gothenburg, Sweden. P136.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 1993; 43:655-61.
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol.* 2000; 47(6):831-5.
- Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol.* 2016; 23 Suppl 1:18-27.
- Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, Haghikia A, Hellwig K, Wiendl H, Goelz S, Ziegler A, Gold R, Chan A. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2012; 78(22):1736-1742.
- Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005; 58:383-91.
- Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurological Sciences.* 2007; 256 Suppl: S5-13.

Walther EU, Hohfeld R. Multiple sclerosis side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999; 53(8):1-10.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007; 61(1):14-24.

Zhang X, Markovic-Plese S. Interferon beta inhibits the Th17 cell-mediated autoimmune response in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010; 112(7):641-5.

Zuvich RL, Mccauley JL, Pericak-vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Seminars in Immunology*. 2009; 21:328-33.