



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Esclerose Múltipla: Fatores Nutricionais e Fisiopatologia**

**Débora Sofia Carvalho Campos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Pedro Simões Rosado

**Covilhã, junho de 2015**

## Dedicatória

Dedico este trabalho a toda a minha família, em especial aos meus pais, irmão e avó, que possibilitaram a realização desta jornada e que sempre me apoiam, auxiliam e incentivam.

## Agradecimentos

Agradecimento sincero ao meu orientador, Dr. Pedro Rosado, por ter aceitado o meu convite para orientação desta dissertação de Mestrado, pela disponibilidade, ajuda e por todo o apoio dispensado durante a sua elaboração.

Aos meus amigos e colegas pela entreaajuda e pelo incentivo prestados. A todos os tutores, professores e funcionários que, das mais diversas formas, possibilitaram o desenvolvimento de atitudes e aptidões, não só profissionais, mas também pessoais.

## Resumo

Em Portugal estima-se que mais de 5000 portugueses sejam portadores de esclerose múltipla.

Trata-se de uma doença inflamatória e desmielinizante crónica que afeta o sistema nervoso central, mais comum em adultos jovens, principalmente mulheres, comprometendo, assim, os doentes no período mais produtivo das suas vidas. As manifestações neurológicas são variadas, associadas a uma incapacidade progressiva, e a sua falta de previsibilidade tornam-na numa doença com maior impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias e nas suas carreiras profissionais. No entanto, o tratamento médico como cura é ainda uma miragem. É, ao mesmo tempo, um paradigma histórico para os problemas neurológicos ou mesmo neuropsiquiátricos.

Tem-se abordado cada vez mais este tema, visto que a esclerose múltipla é uma doença com muitas peculiaridades. Tem-se registado um aumento da prevalência em populações que se encontram em latitudes mais elevadas o que pode indicar um efeito protector da exposição à luz solar, reduzida nestas latitudes com possível contribuição para níveis insuficientes de vitamina D na população com esclerose múltipla.

Assim, a associação entre a vitamina D e a esclerose múltipla reabriu um novo interesse, podendo a vitamina D desempenhar um papel importante quer na prevenção, quer na evolução e na diminuição da severidade, quer no tratamento dessa doença neuro-inflamatória. O valor dietético de ácidos gordos, de probióticos e produtos biológicos, de proteoglicanos, de fitoestrógenos e inibidor de protease de soja, e de vitaminas lipossolúveis, incluindo A e E, têm sido discutidos.

Durante esta monografia, procedeu-se, primeiramente, à revisão da bibliografia disponível sobre a vitamina D e o seu impacto/influência na esclerose múltipla; seguidamente, fez-se uma análise descritiva dos doentes com esclerose múltipla do Centro Hospitalar Cova da Beira nos que se estudaram, entre outros parâmetros, os níveis de vitamina D.

Conclui-se que não é consensual a suplementação em Vitamina D em doentes com esclerose múltipla. Contudo, atualmente a administração de vitamina D está a aumentar e tornar-se mais aceitável o seu uso, pois para além dos aspetos nutricionais pode resultar em benefícios neste tipo de patologia. Para tal, deve ter-se em atenção os níveis de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), forma activa da Vitamina D, para que se proceda a uma correta suplementação da mesma.

## Palavras-chave

Esclerose múltipla, vitamina D, epidemiologia, exposição ambiental, diagnóstico.

## Abstract

In Portugal it is estimated that more than 5000 Portuguese are people with multiple sclerosis.

It is a demyelinating and chronic inflammatory disease that affects the central nervous system, more common in young adults, particularly young women, thus compromising the patients in the most productive period of their lives. The neurological manifestations are varied, associated with a progressive disability, and their unpredictability makes a disease with greater negative impact on patients' and their families' quality of life and on their professional careers. However, medical curative treatment is still a mirage. At the same time, it is a historical paradigm for neurological or neuropsychiatric same problems.

This subject has increasingly been addressed, as multiple sclerosis is a disease with many peculiarities. There is higher prevalence in populations who are at higher latitudes which may indicate a protective effect of sunlight exposure, which is reduced in these latitudes with possible contribution to insufficient levels of vitamin D in the multiple sclerosis population.

Thus, the relation between vitamin D and multiple sclerosis has evoked new interest, in that vitamin D could have an important role both in the prevention, evolution or reduction its severity, or in the treatment of the neuroinflammatory disease. The nutritional value of fatty acids, probiotics and organic products, proteoglycans, phytoestrogens, inhibitor of soya protease, and liposoluble vitamins, including A and E, have been discussed.

During this thesis, it proceeded, first, a review of available literature on Vitamin D and its impact / influence on multiple sclerosis; then, a descriptive analysis of multiple sclerosis patients at Centro Hospitalar Cova da Beira, where amongst other factors, vitamin D levels were studied, was written up.

It was concluded that there is no consensus regarding the supplement of vitamin D in multiple sclerosis patients. However, the vitamin D administration is currently increasing and its use is becoming more acceptable, because in addition to its nutritional aspects, it can result in benefits in this type of pathology. To this end, 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) levels, the active form of vitamin D, must be kept in mind in order ensure its appropriate supplementation.

## Keywords

Multiple sclerosis, vitamin D, epidemiology, environmental exposure, diagnosis.

# Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	lii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Gráficos	ix
Lista de Acrónimos	x
Metodologia	1
1 - Esclerose Múltipla	2
1.1 - Definição	2
1.2 - Epidemiologia	2
1.3 - Manifestações Clínicas	3
1.4 - Tipos de Esclerose Múltipla	6
1.5 - Diagnóstico	7
1.5.1 - Ressonância Magnética Nuclear	9
1.5.2 - Líquido Cefalorraquidiano	11
1.5.3 - Potenciais Evocados	11
1.6 - Prognóstico	14
1.7 - Tratamento	14
2 - Vitamina D	17
2.1 - Metabolismo da Vitamina D	17
2.2 - Definição de Hipovitaminose D	19
2.3 - Fontes de Vitamina D	19
2.4 - Funções da Vitamina D	21
3 - Esclerose Múltipla e Vitamina D	22
4 - Análise Descritiva dos Doentes com Esclerose Múltipla do Centro Hospitalar Cova da Beira	24
Conclusão	29
Bibliografia	30

## Lista de Figuras

Figura 1. Evolução Clínica da Esclerose Múltipla (EM)	7
Figura 2. Imagens ponderadas em T2 e FLAIR de um paciente com EMRR que demonstra múltiplas lesões hiperintensas com predominância periventricular	10
Figura 3. Imagem ponderada em T2 de um paciente com EMRR que demonstra duas lesões típicas na medula espinhal	10
Figura 4. <i>Multiple Sclerosis Severity Score</i>	14
Figura 5. Representação esquemática da síntese e do metabolismo da vitamina D para as funções esquelética e não esquelética	18
Figura 6. Fatores de risco para níveis baixos de vitamina D.	20

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Sintomas no início e durante a evolução da Esclerose Múltipla	4
Tabela 2. Critérios de diagnóstico para datar o início clínico de EM	4
Tabela 3. Critério de McDonald para diagnóstico de EM	8
Tabela 4. Critérios radiológicos de Barkoff (ressonância magnética) para EM	10
Tabela 5. Kurtzke Expanded Disability Status Score (EDSS)	12
Tabela 6. Síntese dos Benefícios de terapia modificadora da doença em SCI e EMRR	15
Tabela 7. Recomendações para o início precoce de terapia modificadora da doença	16
Tabela 8. Hierarquia para tratamento de EM	16

## Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição dos doentes por sexo	24
Gráfico 2. Distribuição dos doentes por faixa etária e por sexo	25
Gráfico 3. Distribuição de doentes por tipo clínico de EM	25
Gráfico 4. Distribuição dos doentes por duração da doença em anos	26
Gráfico 5. Distribuição dos doentes por EDSS	27
Gráfico 6. Padrão de distribuição dos valores de vitamina D, de acordo com o valor de referência	27
Gráfico 7. Distribuição de doentes de acordo com a realização de terapêutica imunomoduladora	28

## Lista de Acrónimos

DBP	Vitamin D Binding Protein
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EF	Estado Funcional
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Progressiva Primária
EMPR	Esclerose Múltipla Progressiva Remitente
EMPS	Esclerose Múltipla Progressiva Secundária
EMRR	Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente
IFN	Interferão
IgG	Imunoglobulina G
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MSSS	<i>Multiple Sclerosis Severity Score</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SCI	Síndrome Clínico Isolado
SNC	Sistema Nervoso Central
VDR	Recetor da vitamina D

## Metodologia

Para se proceder à revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MedLine/Pubmed e Biblioteca do Conhecimento Online (B-on), com as palavras ou expressões: “*multiple sclerosis*”, “*vitamin D*”. Nesta pesquisa, não foram utilizados quaisquer tipos de restrições.

Em relação à análise descritiva da Esclerose Múltipla do Centro Hospitalar Cova da Beira, foram consultados retrospectivamente os processos dos doentes com diagnóstico de Esclerose Múltipla, através dos dados recolhidos na plataforma SClínico®. Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, tipo de esclerose múltipla, data de diagnóstico/duração (anos da doença), níveis de vitamina D, EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e tratamento.

# 1 - Esclerose Múltipla

## 1.1 - Definição

A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória auto-imune crónica e neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso central principalmente a substância branca. É caracterizada como um distúrbio auto-imune que envolve a infiltração focal de glóbulos brancos que leva ao processo de inflamação, destruição da bainha de mielina (desmielinização), remielinização, degeneração neuronal e axonal. Estes processos conduzem ao atraso ou bloqueio completo da neurotransmissão formando-se tecido cicatricial ("esclerose") em várias áreas no sistema nervoso central ("múltipla"), com subsequente deterioração das funções neurológicas.

## 1.2 - Epidemiologia

A esclerose múltipla (EM), doença mais frequente na categoria de doenças desmielinizantes, é a segunda causa de incapacidade neurológica nos adultos jovens, a seguir ao trauma.<sup>(2)</sup>

A faixa etária típica de aparecimento da esclerose múltipla é a dos 20 aos 40 anos (um pouco mais tarde em homens do que em mulheres<sup>(2)</sup>), sendo mais frequente no género feminino do que no masculino (*ratio* 2-3 : 1)<sup>(4)</sup>. Embora a explicação para este facto não seja clara, a maior suscetibilidade da mulher para problemas imunes e inflamatórios parece ser um indício<sup>(4)</sup>.

Apenas 10% dos casos começam antes dos 18 anos de idade e uma pequena percentagem começa antes dos 10 anos.<sup>(2)</sup>

Relativamente à raça, apresenta maior incidência nos caucasianos<sup>(5)</sup>.

A prevalência da esclerose múltipla (EM) está a aumentar em muitos países em desenvolvimento e isso chamou a atenção para a pesquisa de vários fatores que podem afetar a incidência ou a gravidade da doença. A incidência desta patologia detém-se entre os 140 casos por 100.000 na América do Norte, 108/100.000 na Europa, sendo que em Portugal é de 60 /100.000.<sup>(6)</sup>

Existe uma distribuição geográfica muito específica da esclerose múltipla. De facto, uma das características epidemiológicas mais marcantes da doença é um gradiente de aumento da prevalência com a latitude geográfica<sup>(7, 8)</sup> (isto é, maior prevalência com o aumento da distância do equador: por exemplo, na Europa e Estados Unidos América, a doença é mais frequente do que nos trópicos)<sup>(8)</sup>. Este gradiente persiste em algumas regiões, mesmo após o ajuste para padrões de migração, e estudos migratórios mostram que, se a

exposição a um ambiente de alto risco ocorrer até à adolescência, o indivíduo assume esse mesmo risco<sup>(9)</sup>.

Várias exposições ambientais têm sido associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de EM. Fatores de risco bem conhecidos incluem a deficiência de vitamina D, a exposição ao vírus Epstein-Barr (EBV), após a primeira infância, e tabagismo.<sup>(2, 4)</sup> Além disso, o alto padrão de higiene e elevado número de infecções parasitárias têm sido propostos para influenciar o risco de EM.<sup>(4)</sup>

EBV é um vírus herpes que afeta mais do que 90% de seres humanos<sup>(4)</sup> e persiste nos linfócitos B após a infecção. Uma história de mononucleose infecciosa aumenta o risco de EM duas a três vezes, ao passo que os indivíduos EBV soronegativos têm um risco muito baixo de EM.

A exposição ao fumo do tabaco também tem sido relacionada com a EM em vários estudos tendo-se associado o aumento do risco de EM no fumador ativo ou passivo.<sup>(4)</sup>

A base genética da EM é complexa e os genes de HLA e não-HLA são conhecidos por influenciar a suscetibilidade à doença. HLA-DRB1 \* 15: 01 é o alelo principal de risco para a EM com um *odds ratio* de 3,1, ao passo que a HLA-A \* 02: 01 mostrou ter um efeito protetor independente, com um *odds ratio* de 0,73.<sup>(4)</sup> Recentemente, 110 alelos não-HLA de suscetibilidade à EM foram identificados, mas todos com relativamente baixas *odds ratio*. A maioria dos *loci* não-HLA está associada a genes imunologicamente relevantes, confirmando que a EM é principalmente uma doença imune mediada.<sup>(10)</sup>

Gêmeos monozigóticos têm um risco estimado de 17%, em comparação com 4% em gêmeos heterozigóticos. No entanto, os gêmeos heterozigóticos têm em maior risco do que os irmãos (2%), uma inconsistência que pode ser explicada pela ação de fatores ambientais ou mesmo intrauterinos<sup>(4, 11, 12)</sup>.

Assim, a EM pode ser considerada uma doença multifatorial em que os fatores ambientais podem ser responsáveis pelo desencadeamento da resposta auto-imune em indivíduos geneticamente suscetíveis.

## 1.3 - Manifestações clínicas

Clinicamente, a complexidade da doença depende da localização, do tamanho e da duração das lesões no SNC, que são variáveis e imprevisíveis. Esta falta de previsibilidade pode levar a uma vasta gama de sintomas, e pode apresentar-se de forma abrupta ou insidiosa.

Raramente a doença ocorre de forma assintomática com as lesões encontradas casualmente numa RMN<sup>(3)</sup>.

O primeiro episódio surge sem aviso e pode ser mono ou polissintomático. Em cerca de um quinto dos casos é de início agudo, isto é, o déficit atinge a sua intensidade máxima em minutos ou horas.<sup>(5)</sup>

Os sintomas e sinais clínicos mais comuns envolvem (tabela 1):

- Distúrbios da visão;
- Alterações sensitivas;
- Alterações motoras e espasticidade;
- Alterações da coordenação e equilíbrio;
- Alterações a nível intestinal, vesical e sexual;
- Fadiga;
- Alterações psicológicas e cognitivas.

**Tabela 1. Sintomas no início e durante a evolução da Esclerose Múltipla [Adaptado e traduzido de (13)]**

Déficite relatado	Início	Durante a evolução da doença
Visual/Oculomotor	49%	100%
Paralisia	43%	88%
Parestesias	41%	87%
Coordenação	23%	82%
Trato génito-urinário /gastrointestinal	10%	63%
Cerebral	4%	39%

**Tabela 2. Critérios de diagnóstico para datar o início clínico de EM [Adaptado e traduzido de (14)]**

<b>(A) Definitivo</b>	
<b>Todos os sintomas devem durar pelo menos 24h</b>	
Neurite ótica / retrobulbar	Mielite transversa
Síndrome da mão inútil	Monoparesia
Parestesias de um membro	Neuralgia do trigémeo (idade <40)
Marcha atáxica	Diplopia binocular
Espasmo hemifacial	Tremor intencional unilateral
Dismetria unilateral	Retenção urinária aguda, dolorosa
Oscilopsia	Urgência / incontinência urinária (homens)
Incontinência fecal	Vertigem não-posicional
Redução da perceção das cores monocular	
<b>(B) Possibilidade</b>	
<b>Um sintoma definitivo ou sinal anormal deve aparecer dentro de 2 anos</b>	
Fadiga extrema	Visão turva
Vertigem posicional	Disartria
Sintoma de Lhermitte	Frequência urinária indolor (homens)
Paralisia facial	Impotência sexual orgânica (homens)

Fraqueza ou paralisia de um membro, parestesias, perda visual monocular, diplopia, vertigem, ataxia e nistagmo são os sintomas de apresentação mais comuns (tabela 2) e ocorrem em várias combinações.

Durante um período mais ou menos variável, normalmente anos, o paciente torna-se incapacitado, com paraparésia assimétrica e sinais óbvios de lesão do sistema corticoespinal, ataxia sensorial e cerebelar, incontinência urinária, atrofia óptica e disartria. A ocorrência de convulsões dá-se em 3-4% dos casos.<sup>(5)</sup> O comprometimento cognitivo, muitas vezes, relatadas pelos pacientes e cuidadores, tem uma prevalência geral de 30% -50% em pacientes com EM.<sup>(15)</sup> Mais comumente, a velocidade de processamento, a memória, a atenção complexa e função executiva são afetados.

Em relação às alterações psicológicas a depressão é a mais habitual nos doentes com EM, que poderá ser uma reação ao diagnóstico, um sinal da imprevisibilidade da doença, ou um efeito colateral do tratamento.<sup>(15)</sup>

A neurite ótica é um outro sintoma de apresentação de EM, que ocorre em cerca de 14-23% dos indivíduos.<sup>(16, 17)</sup> Muitas vezes, os doentes evidenciam diminuição da acuidade visual com diminuição da visão central (escotoma), redução da percepção das cores, dor acentuada pelos movimentos oculares, e, ocasionalmente, fotofobia<sup>(5)</sup>. De referir que a fundoscopia em fase inicial pode ser normal, visto ser uma lesão de predomínio retrobulbar. Mesmo quando a neurite ótica ocorre de forma isolada (síndrome clínica isolada)<sup>(17)</sup>, tem implicações importantes sobre a probabilidade de se tornar futuramente EM.

Síndromes de tronco cerebral podem ocorrer inicialmente na apresentação da doença, como o caso de oftalmoplegia internuclear secundária a lesões do fascículo longitudinal medial, que pode manifestar-se clinicamente através do comprometimento da motilidade ocular e diplopia.<sup>(2, 17)</sup> O exame objetivo demonstra nistagmo proeminente no olho em abdução, comumente horizontal e paresia do músculo reto medial ipsilateral.

Fraqueza motora secundária a lesões do trato corticoespinal é a característica de apresentação de EM em 32-41% dos casos.<sup>(17)</sup>

As alterações intestinais e génito-urinárias incluem urgência, incontinência, retenção e disfunção sexual. A disfunção vesical pode ocorrer em doentes com EM, quer devido a uma disfunção espástica (armazenamento) ou hipotónica (esvaziamento). A diferenciação entre os tipos de disfunção é crucial para orientar o tratamento. Os doentes com bexiga espástica queixam-se geralmente de frequência urinária e incontinência de urgência, e respondem ao tratamento com fármacos, tais como a oxibutinina.<sup>(15)</sup> No entanto, os doentes com bexiga hipotónica queixam-se, normalmente, de hesitação urinária e são tratados com antagonistas alfa adrenérgicos ou algaliação intermitente. A avaliação inicial dos distúrbios da bexiga deve incluir triagem para infeção do trato urinário e de resíduo pós-miccional.

Os sintomas paroxísticos também ocorrem na EM, sendo estes de breve duração (10 segundos a 10 minutos) e com alta frequência, sem alteração da consciência ou do ritmo de base no eletroencefalograma.<sup>(2)</sup> São exemplos os seguintes: dor, espasmo tónico causando

disartria intermitente, fenómenos sensoriais (por exemplo, neuralgia do trigêmeo, fenómeno de Lhermitte), ou fenómeno de Uhthoff.

## 1.4 - Tipos de Esclerose Múltipla

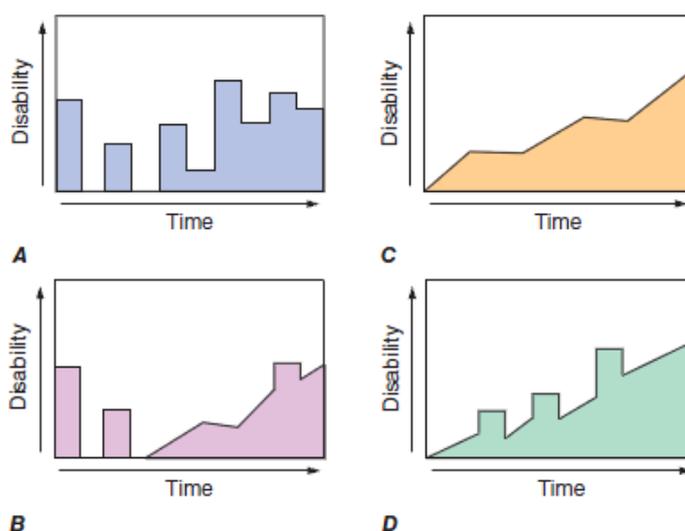
As lesões de EM geralmente desenvolvem-se em diferentes momentos e locais do SNC, pelo que podem ser descritas várias formas da doença. Os vários sintomas podem aparecer em cada um dos quatro tipos clinicamente definidos de EM.

O tipo mais comum é EM Remitente-Recorrente (EMRR), que ocorre em aproximadamente 55% dos casos. Clinicamente, caracteriza-se por surtos ou ataques seguidos por recuperação parcial ou total dos sintomas. Biologicamente, caracteriza-se por áreas focais de inflamação e desmielinização, que se resolvem ao longo do tempo e conduzem à recuperação, pelo que os doentes, até nova recorrência, se encontram estáveis a nível neurológico.<sup>(10, 18)</sup> Deste modo, o dano causado pela inflamação é pelo menos parcialmente reversível (figura 1A).

A EM Progressiva Secundária (EMPS) é o segundo tipo mais comum de EM, representando cerca de 30% dos casos. EMPS é caracterizada por recaídas iniciais de EMRR, que, ao longo do curso da doença, são substituídas por declínio funcional progressivo.<sup>(18)</sup> Indivíduos com EMPS começam com disfunção neurológica reversível, mas, por razões desconhecidas, ocorre degeneração axonal levando a danos irreversíveis, que se apresenta clinicamente como EM progressiva (figura 1B).

A EM Progressiva Primária (EMPP) ocorre em aproximadamente 10% dos casos. EMPP é caracterizada pela incapacidade progressiva sem fases remitentes. Assim, os indivíduos com este subtipo clínico sofrem danos irreversíveis que provocam uma progressão lenta, ou passo-a-passo para o aumento da deficiência com pouco ou nenhum alívio sintomático (figura 1C).<sup>(18)</sup>

A EM Progressiva Recorrente (EMPR), a menos frequente, ocorre em cerca de 5% dos casos.<sup>(2)</sup> Este subtipo clínico é caracterizado pela deterioração progressiva desde o início dos sintomas, semelhante à EMPP, mas também envolve ataques agudos ou recaídas (figura 1D). As razões para esta variabilidade neurológica permanecem desconhecidas. Grande parte do processo biológico é clinicamente silencioso e a carga da lesão não se correlaciona necessariamente com a quantidade ou intensidade da incapacidade.<sup>(10, 18)</sup>



**Figura 1.** Evolução Clínica da Esclerose Múltipla (EM). A. EM recidivante/remittente. B. EM progressiva secundária. C. EM progressiva primária. D. EM progressiva recidivante.

Adaptado e traduzido de (2).

## 1.5 - Diagnóstico

A recente introdução de agentes terapêuticos modificadores da evolução da doença torna a precisão do diagnóstico mais imperativa do que nunca.

Não há nenhum teste diagnóstico definitivo para EM.<sup>(3)</sup> Um diagnóstico definitivo de EM requer a documentação de duas ou mais áreas diferentes do sistema nervoso central afetadas (sob a forma de lesão ou a formação de placa) e duas ou mais ocorrências separadas de um "ataque", geralmente descrito como uma disfunção neurológica.<sup>(14)</sup>

Além desta definição ampla, existem seis critérios exigidos para dar um diagnóstico positivo:

- 1) Anormalidades objetivas devem estar presentes, causando disfunção no sistema nervoso central;
- 2) Estas anomalias devem envolver a substância branca;
- 3) Duas ou mais áreas do SNC devem ser afetadas;
- 4) O padrão clínico deve envolver dois ou mais episódios separados, cada um com duração > 24 horas e pelo menos com 1 mês de intervalo, ou uma progressão lenta de disfunção neurológica ao longo de seis meses, e bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano e aumento da produção de imunoglobulina G (IgG);
- 5) A idade de início deve estar entre os 10 e os 60 anos;
- 6) Os sintomas não podem ser atribuídos a uma outra doença neurológica.

Com o avanço tecnológico, os critérios de diagnóstico para EM foram atualizados para integrar a ressonância magnética nos critérios dos mesmo (Critérios de McDonald- tabela 3).<sup>(16)</sup>

Tabela 3. Critério de McDonald para diagnóstico de EM [Adaptado e traduzido de (19)]	
Apresentação Clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de uma lesão com evidência histórica razoável de ataque prévio.	Nenhum
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de uma lesão	<p><b>Disseminação no espaço, demonstrada por:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uma ou mais lesões T2 na RM em pelo menos duas de quatro regiões típicas de EM do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal)</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aguardar um ataque clínico adicional, implicando um local diferente no SNC.</li> </ul>
Um surto; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	<p><b>Disseminação no tempo demonstrada por:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas em qualquer momento</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nova(s) lesão(ões) T2 e/ou contrastada(s) com gadolínio na RM de acompanhamento, independentemente do momento da sua execução em relação a uma ressonância basal</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aguardar um segundo ataque clínico</li> </ul>
Um surto; evidência clínica objetiva de uma lesão (síndrome clinicamente isolado)	<p><b>Disseminação no espaço e no tempo, demonstrada por:</b></p> <p><b>Para disseminação no espaço:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uma ou mais lesões T2 em pelo menos duas de quatro regiões típicas de EM do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal)</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aguardar um segundo ataque clínico implicando um local diferente do SNC</li> </ul> <p>E</p> <p><b>Para disseminação no tempo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas em qualquer momento</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nova(s) Lesão(ões) T2 e/ou contrastada(s) com gadolínio na RM de acompanhamento, independentemente do momento de sua execução em relação a uma ressonância basal</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aguardar um segundo ataque clínico</li> </ul>
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	<p>Um ano de progressão da doença (determinada de modo retrospectivo ou prospetivo)</p> <p><b>Mais</b></p> <p><b>Dois dos três critérios seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidência de disseminação no espaço no cérebro, com base em um ou mais lesões T2+ nas regiões periventricular, justa cortical ou infratentorial características da EM</li> <li>- Evidência de disseminação no espaço na medula espinal com base em duas ou mais lesões T2+ na medula espinal</li> <li>- LCR positivo (evidência de bandas oligoclonais na focalização isoeétrica e/ou índice elevado de IgG)</li> </ul>

### 1.5.1 - Ressonância Nuclear Magnética

Na prática neurológica, a RMN é uma ferramenta útil não só para diagnóstico da EM, mas também para monitorizar a resposta ao tratamento, e avaliar possíveis efeitos colaterais e perda de tecido.

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de EM começa com a realização de RMN devido à sua sensibilidade para descrever anormalidades na substância branca focais e lesões clinicamente silenciosas.<sup>(3)</sup>

RMN convencional com imagens ponderadas em T2 e em T1 com contraste (figuras 3 e 4) é, actualmente, o método de avaliação padrão para confirmar o diagnóstico EM.

A RMN permite fazer a diferenciação entre lesões ativas e inativas. Devido à rotura da barreira hematoencefálica e consequente aumento da permeabilidade vascular, é utilizado contraste intravenoso (gadolínio) que extravasa para dentro do parênquima permitindo assim evidenciar a atividade das placas. Portanto, as placas desmielinizantes que apresentam realce pelo gadolínio são placas agudas ou em reagudização e, tipicamente, persistem cerca de um mês; as placas residuais de EM permanecem visíveis indefinidamente, como uma área focal de hiperintensidade (uma lesão) em imagens ponderadas em T2, as quais não apresentam realce após a administração de contraste, consequência da proliferação de astrócitos e consequente cicatrização.

Uma distribuição de lesões periventriculares com focos orientados radialmente é uma descoberta típica da EM, correspondendo ao padrão de desmielinização patológica perivenosa (“dedos de Dawson”). As lesões são multifocais no cérebro, no tronco cerebral e na medula espinal. Lesões maiores do que 6 milímetros localizadas no corpo caloso, substância branca periventricular, tronco cerebral, cerebelo, ou medula espinhal são particularmente úteis para o diagnóstico.

A tabela 4 apresenta os critérios radiológicos Barkoff para o diagnóstico de EM.

O volume total de anormalidade de sinal em T2 (a “carga da doença”) mostra uma correlação significativa (embora fraca) com a incapacidade clínica, bem como as medidas de atrofia cerebral. As lesões RMN são raramente usadas para prever o prognóstico e desfecho clínico da EM.

Métodos de ressonância magnética mais recentes, tais como a taxa de transferência de magnetização e espectroscopia por RMN, podem ser importantes para a definição e avaliação indireta da doença. Foram observadas alterações metabólicas na espectroscopia RMN, antes do aparecimento de lesões na RMN convencional por alterações regionais nos níveis de metabolito, por exemplo, o N-acetilaspártato.

Tabela 4. Critérios radiológicos de Barkoff (ressonância magnética) para EM (Adaptado de

Nove lesões hiperintensas em T2 ou 1 lesão com realce com gadolínio em T1;

Pelo menos uma lesão justacortical

Pelo menos uma lesão infratentorial

Pelo menos três lesões periventriculares

Devem ser preenchidos pelo menos 3 dos 4 critérios

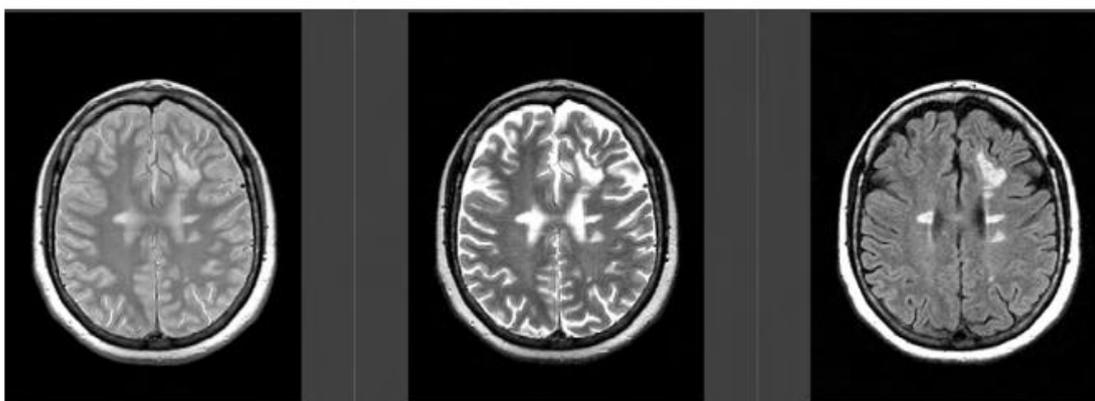


Figura 2. Imagens ponderadas em T2 e FLAIR de um paciente com EMRR que demonstra múltiplas lesões hiperintensas com predominância periventricular. As lesões são geralmente ovóides ou redondas e seus grandes eixos são perpendiculares à superfície do ventrículo. (Adaptado e traduzido de (3))



Figura 3. Imagem ponderada em T2 de um paciente com EMRR que demonstra duas lesões típicas na medula espinhal. A primeira está localizada na parte dorsal da medula espinhal cervical e a segunda está localizada na parte superior da medula espinhal torácica. Nota: As lesões típicas de EM têm menos de dois segmentos do corpo vertebral de comprimento. [Adaptado e traduzido de (3)]

### 1.5.2 - Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

Em 80% dos casos o LCR é anormal e é frequentemente encontrada pleocitose de células mononucleares e hiperproteínorráquia discreta. Outra anormalidade útil no diagnóstico é a presença de bandas oligoclonais para além do aumento da produção intra-tecal de IgG.<sup>(2, 5)</sup>

### 1.5.3 - Potenciais Evocados

Anormalidades numa ou mais modalidades de potenciais evocados ocorrem em 80-90% dos pacientes com EM.<sup>(2)</sup> Anomalias dos potenciais evocados não são específicas da EM, embora um atraso acentuado na latência de uma componente específica do potencial evocado seja sugestivo de desmielinização.

Uma vez diagnosticada a esclerose múltipla, a gravidade da incapacidade deve ser quantificada. Uma medida amplamente utilizada de comprometimento neurológico na EM é a escala de *Kurtzke Expanded Disability Status Score* (EDSS), tabela 5, que permite medir a disfunção neurológica em sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestinal e vesical, visual, cerebral. A escala varia de 0,0 (exame neurológico normal) para 10,0 (morte devido à EM). EDSS de 1,0 a 4,5, os doentes são capazes de deambular, enquanto no intervalo de 6,0-9,5 indica uma disfunção significativa. Alguns marcos importantes da escala EDSS incluem: 6,0, requer assistência unilateral; 6,5, requer assistência bilateral; e 7,0, restrito a uma cadeira de rodas.<sup>(12)</sup> O EDSS tem algumas desvantagens por ser uma medida subjetiva que pode mudar com frequência. As medições de EDSS não avaliam a duração da doença ou a diferença nas taxas de progressão da doença. Por exemplo, uma pessoa que tem uma pontuação de 6,0 após cinco anos tem um padrão muito diferente de progressão do de uma pessoa com uma pontuação de 5,0 após 10 anos. Foi desenvolvido um novo *score* de gravidade, *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS), figura 4, e este método compara a distribuição de incapacidade em indivíduos com durações comparáveis. O modelo foi testado quanto à sua estabilidade ao longo do tempo e a sua capacidade para prever a deterioração neurológica futura com uma única medição na EDSS. Este novo método usa a duração da doença com medidas EDSS para calcular o decil de uma pessoa no espectro de gravidade da EM. Cada decil corresponde a um padrão de deficiência ou progressão da doença. Assim, um doente com um MSSS de  $x$  progride mais rapidamente do que 10x% da população e mais lentamente do que  $(100-10x)\%$ .<sup>(12, 20)</sup> Por exemplo, um doente com MSSS de 6,0 progride mais rapidamente que 60% da população de doentes e mais lentamente que 40% da população de doentes. Desta forma, conhecendo o EDSS e a duração da doença, é possível prever aproximadamente o nível do estado funcional depois de 30 anos com EM.

**Tabela 5. Kurtzke Expanded Disability Status Score (EDSS) [Adaptado e traduzido de (2)]**

0,0 = Exame neurológico normal (todos os estados funcionais (EF) grau 0)	5,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 100 m.
1,0 = Sem incapacidade (sinais mínimos em um EF grau 1)	6,0 = Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100m com ou sem repouso
1,5 = Sem incapacidade (sinais mínimos em mais de um EF (mais de um grau 1)	6,5 = Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20m sem repouso
2,0 = Incapacidade mínima em um EF (um EF grau 2, outros grau 0 ou 1)	7,0 = Incapaz de deambular além de cerca de 5m mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira-de-rodas; capaz de andar de cadeira-de-rodas e transferir-se
2,5 = Incapacidade mínima em dois EF (dois EF grau 2, outros grau 0 ou 1)	7,5 = Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira-de-rodas; pode necessitar de ajuda para transferir-se
3,0 = Incapacidade moderada em um EF (um EF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade leve em três ou quatro EF (três/quatro EF grau 2, outros grau 0 ou 1) embora com deambulação plena.	8,0 = Essencialmente restrito ao leito ou cadeira, ou transportado em cadeira-de-rodas, mas fora do leito na maior parte do dia; mantém funções de autocuidados; uso geralmente eficaz dos braços
3,5 = Deambulação plena com incapacidade moderada em um EF (um EF grau 3) e um ou dois EF grau 2; ou dois EF grau 3; ou cinco EF grau 2 (outros 0 ou 1)	8,5 = Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso eficaz dos braços; mantém algumas funções de autocuidados
4,0 = Deambulação, sem ajuda ou descanso por $\geq$ 500 m	9 = Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar e alimentar
4,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 300 m.	9,5 = Paciente totalmente incapacitado no leito. Incapaz de comunicar ou alimentar
5,0 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 200 m.	10 = Morte por EM

Score do Estado Funcional (Continuação Tabela 5.)

**A. Funções Piramidais**

0 = Normal

1 = Sinais anormais sem incapacidade

2 = Incapacidade mínima

3 = Paraparesia ou hemiparesia leve a moderada ou monoparesia grave

4 = Paraparesia ou hemiparesia acentuada ou tetraparesia moderada; ou monoplegia

5 = Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia acentuada

6 = Tetraplegia

**B. Funções Cerebelares**

0 = Normal

1 = Sinais anormais sem incapacidade

2 = Ataxia leve

3 = Ataxia moderada do tronco ou de membros

4. Ataxia intensa de todos os membros

5 = Incapaz de efetuar movimentos coordenados devido à ataxia

**C. Funções do Tronco Cerebral**

0 = Normal

1 = Apenas sinais

2 = Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve

3 = Nistagmo grave, fraqueza acentuada dos músculos extraocular ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos

4. Acentuada disartria ou outra incapacidade acentuada

5. Incapacidade de deglutir ou falar

**D. Funções Sensoriais**

0 = Normal

1 = Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1 ou 2 membros

2 = Leve diminuição na sensação tátil ou sensação de dor ou propriocepção e/ou diminuição moderada da vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição apenas da vibração em 3 ou 4 membros

3 = Diminuição moderada no tato ou da sensação de dor ou propriocepção, e/ou perda praticamente total de vibração em 1 ou 2 membros ou ligeira diminuição do tato ou da sensação dolorosa, e/ou diminuição moderada em todos os testes de proprioceptivos em 3 ou 4 membros

4 = Acentuada diminuição do tato ou da sensação de dor ou perda da propriocepção, isoladamente ou em combinação, em 1 ou 2 membros, ou diminuição moderada do tato ou sensação de dor e/ou diminuição acentuada em mais de 2 membros

5 = Perda (essencialmente) da sensibilidade de 1 ou 2 membros ou diminuição moderada do tato ou da sensação de dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo distal à cabeça

6 = Sensibilidade essencialmente perdida distal à cabeça

**E. Funções Intestinal e Vesical**

0 = Normal

1 = Hesitação, urgência ou retenção urinária leves

2 = Hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical moderadas ou incontinência urinária rara

3 = Incontinência urinária frequente

4 = Necessidade de cateterismo quase constante

5 = Perda da função vesical

6 = Perda das funções intestinal e vesical

**F. Funções Visuais (ou óticas)**

0 = Normal

1 = Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor do que 20/30

2 = Pior olho com escotoma, acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59

3 = Pior olho com grande escotoma ou diminuição moderada dos campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99

4 = Pior olho com diminuição acentuada dos campos e acuidade máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos

5 = Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) abaixo de 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos

6 = Grau 5 com acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menos

**G. Funções cerebrais (ou mentais)**

0 = Normal

1 = Apenas alteração do humor (não afeta o score EDSS)

2 = Diminuição leve do raciocínio

3 = Diminuição moderada do raciocínio

4 = Diminuição acentuada do raciocínio

5 = Síndrome cerebral crônico - grave ou incompetente

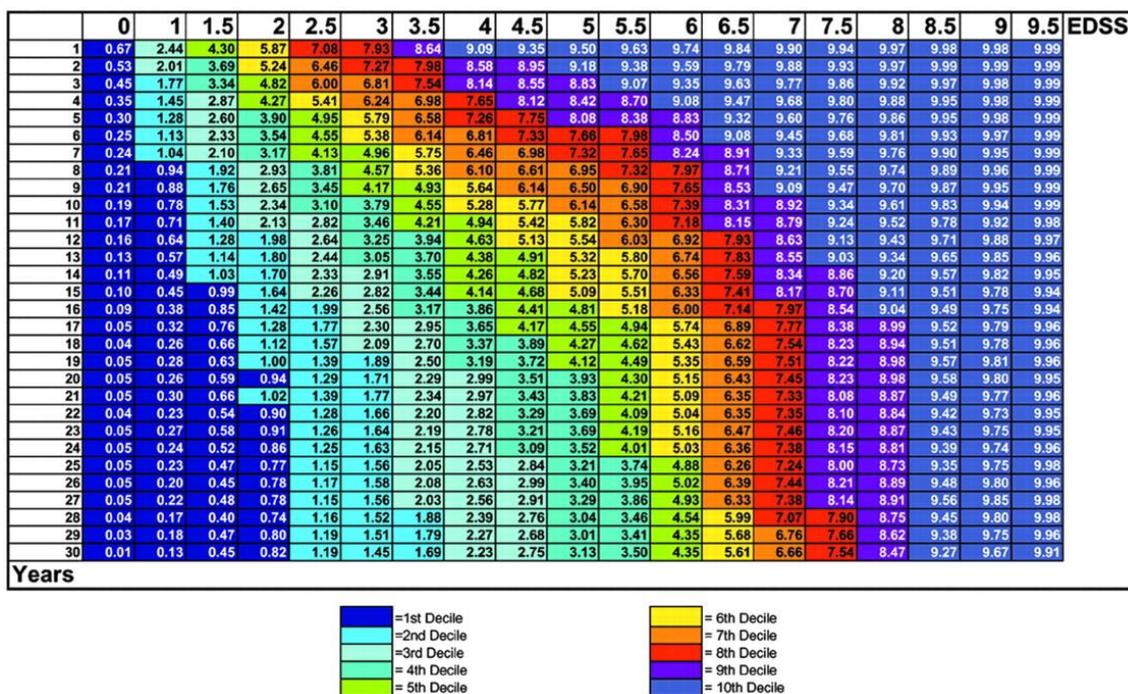


Figura 4. Multiple Sclerosis Severity Score [Adaptado de (20)]

## 1.6 - Prognóstico

Existe uma grande variabilidade individual em relação ao prognóstico da doença. De maneira geral, pode dizer-se que as mulheres apresentam um curso mais benigno que homens; que quanto maior a idade ao diagnóstico, pior o prognóstico; que a forma recorrente-remittente é de melhor prognóstico que a forma primariamente progressiva; o início da doença por neurite ótica ou alterações sensitivas é de melhor prognóstico que o início por sintomas motores ou cerebelares.<sup>(5)</sup>

## 1.7 - Tratamento

A abordagem terapêutica da EM pode ser dividida em categorias<sup>(2)</sup>:

- Tratamento de surtos agudos;
- Tratamento com agentes modificadores da doença que reduzem a actividade biológica de EM;
- Tratamento sintomático.

Os surtos de EM são tratados com pulsoterapia de corticoides. Entre os surtos, são usados agentes modificadores da doença, fármacos imunomoduladores e imunossupressores, que retardam a progressão de incapacidade neurológica relacionada com a EM<sup>(21)</sup>. A terapia

moduladora da doença precoce pode melhorar o curso de longo prazo de EM e reduzir danos neurológicos permanentes<sup>(21)</sup>. Estudos têm mostrado a eficácia destes agentes para reduzir a taxa de recidivas em pacientes com EM recorrente-remitente (EMRR) e para retardar o curso da progressão da EM, particularmente quando o tratamento é iniciado precocemente (Tabela 6).

**Tabela 6.** Síntese dos benefícios de terapia modificadora da doença em SCI e EMRR [Adaptado de (1)]

DMT	Key Outcomes
<b>CIS</b>	
SC IFN beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significantly lower risk of conversion to CDMS with IFN beta-1b vs placebo (<math>P \leq .0001</math>)<sup>13</sup></li> <li>Significant reductions in MRI markers of disease activity with IFN beta-1b vs placebo (<math>P &lt; .0001</math>)<sup>13</sup></li> <li>40% reduction in the risk of disability progression at 3 years for patients who were initially treated with IFN beta-1b vs those initially treated with placebo (late treatment group)<sup>13</sup></li> </ul>
IM IFN beta-1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significant reduction in the risk of conversion to CDMS with IM IFN beta-1a vs placebo (<math>P = .0002</math>)<sup>14</sup></li> <li>Significant improvement in MRI markers of disease activity with IM IFN beta-1a vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>14</sup></li> </ul>
SC IFN beta-1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significantly lower rate of conversion to CDMS with SC IFN beta-1a vs placebo (<math>P \leq .047</math>)<sup>15,16</sup></li> <li>Significantly smaller decrease in brain volume with SC IFN beta-1a vs placebo (<math>P = .0031</math>)<sup>16</sup> and significant improvement in MRI markers of disease activity with SC IFN beta-1a vs placebo (<math>P &lt; .0001</math>)<sup>15</sup></li> </ul>
Glatiramer acetate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Approximate 45% lower risk of conversion to CDMS and an approximate 386-day delay in the conversion to CDMS compared with placebo (<math>P \leq .0041</math>)<sup>17</sup></li> <li>Significant improvements in MRI measures of MS disease progression with glatiramer acetate vs placebo (<math>P &lt; .0001</math>)<sup>17</sup></li> <li>Significantly lower rate of second relapse with glatiramer acetate vs placebo (<math>P &lt; .0001</math>)<sup>17</sup></li> </ul>
Teriflunomide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Up to 43% reduction in the risk of conversion to CDMS for teriflunomide vs placebo (<math>P &lt; .05</math>)<sup>18</sup></li> </ul>
<b>RRMS</b>	
IFN beta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Approximate 30% reduction in the relapse rate with all formulations of IFN beta vs placebo<sup>19,21</sup></li> <li>Significant reduction in MRI markers of disease activity with all formulations of IFN beta vs placebo (<math>P &lt; .05</math>)<sup>19,21</sup></li> <li>Significant delays in the time to sustained disability progression with IFN beta-1a vs placebo (<math>P &lt; .05</math>)<sup>19,20</sup></li> </ul>
Glatiramer acetate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Approximate 29% reduction in the 2-year relapse rate with glatiramer acetate vs placebo<sup>22</sup></li> <li>Significant improvement in MRI markers of disease activity with glatiramer acetate vs placebo (<math>P \leq .003</math>)<sup>23</sup></li> </ul>
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>68% reduction in the annualized relapse rate with natalizumab vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>24</sup></li> <li>42% reduction in the risk of sustained disability with natalizumab vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>24</sup></li> <li>Significant improvements in MRI markers of disease activity with natalizumab vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>25</sup></li> </ul>
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> <li>53%-55% decrease in the annualized relapse rate with fingolimod vs placebo<sup>26</sup></li> <li>Significant reduction in MRI markers of disease progression with fingolimod vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>26</sup></li> <li>Significant reduction in the risk of disability progression over 2 years vs placebo (<math>P = .02</math>)<sup>27</sup></li> </ul>
Teriflunomide	<ul style="list-style-type: none"> <li>31% reduction in the annualized relapse rate with teriflunomide vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>28</sup></li> <li>Significant improvements in MRI markers of disease activity with teriflunomide vs placebo (<math>P \leq .05</math>)<sup>28,30</sup></li> <li>Significant reduction in the risk of disability progression with teriflunomide vs placebo (<math>P \leq .05</math>)<sup>28,29</sup></li> </ul>
Dimethyl fumarate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Up to 53% reduction in the annualized relapse rate with dimethyl fumarate vs placebo (<math>P &lt; .001</math>)<sup>31</sup></li> <li>Significant improvements in MRI markers of disease progression with dimethyl fumarate vs placebo (<math>P \leq .02</math>)<sup>32</sup></li> <li>Significant reduction in the risk of disability progression with dimethyl fumarate vs placebo (<math>P \leq .01</math>)<sup>31</sup></li> </ul>
<small>CDMS indicates clinically definite multiple sclerosis; CIS, clinically isolated syndrome; DMT, disease-modifying therapy; IFN, interferon; IM, intramuscular; MRI, magnetic resonance imaging; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis; Sc, subcutaneous.</small>	

As recomendações para o início da terapia moduladora da doença a partir de várias *guidelines* estão resumidas na tabela 7.

O uso de interferão (IFN) beta é considerado como sendo a primeira linha de agentes moduladores para a EM<sup>(21)</sup>. Em 2002 foram desenvolvidas um conjunto de orientações que recomendam o seu uso em doentes considerados de alto risco para o desenvolvimento de EM clinicamente definitiva (isto é, os doentes que apresentam síndrome clínica isolado) e também em doentes com EM remittente-recorrente e EM progressiva secundária com recaídas.<sup>(22)</sup>

Em 2008, o *National Multiple Sclerosis Society*, acrescentou que o tratamento precoce com acetato de glatirâmero ou IFN beta é recomendado para retardar o desenvolvimento de danos neurológicos permanentes.<sup>(23)</sup>

Também foram impostas limitações mais rigorosas no acesso a outros fármacos moduladores da doença (por exemplo, natalizumab e fingolimod), em grande parte devido a questões de segurança associadas com natalizumab, que pode causar a leucoencefalopatia multifocal progressiva, um efeito adverso raro, mas potencialmente fatal, e à falta de dados de eficácia e de segurança clínica a longo prazo para o fingolimod.

Os mais recentes agentes modificadores da doença aprovados na Europa para a EMSR são os orais Dimetilfumarato e Teriflunomida e Alemtuzumab endovenoso.

**Tabela 7.** Recomendações para o início precoce de terapia modificadora da doença [Adaptado de(1)]

Group	Recommendations
Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and MS Council for Clinical Practice Guidelines <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN beta treatment is recommended for patients with CIS who are at high risk for the development of CDMS</li> <li>• IFN beta and GA are both recommended for the treatment of patients with RRMS</li> </ul>
National Institute for Clinical Excellence <sup>39</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN beta and GA are both recommended for the treatment of patients with RRMS</li> </ul>
National Multiple Sclerosis Society <sup>40</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Early treatment with IFN beta or GA is recommended to slow the development of permanent neurological damage</li> </ul>
Consensus statements from a panel of US managed care pharmacists and physicians <sup>41</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The majority of patients with CDMS should be started on DMT</li> <li>• The patient's healthcare provider should be permitted to make the decision of whether to initiate DMT in patients with CIS</li> <li>• Health plans should not restrict access to DMTs for patients with CIS or CDMS and should provide access to GA and at least 1 IFN beta formulation; however, more stringent limitations should be in place for access to natalizumab and fingolimod, largely due to safety issues associated with natalizumab and a lack of long-term clinical efficacy and safety data for fingolimod</li> </ul>
<small>CDMS indicates clinically definite multiple sclerosis; CIS, clinically isolated syndrome; DMT, disease-modifying therapy; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting MS.</small>	

No campo do tratamento sintomático, a aprovação do uso da Fampridina, para a melhoria da marcha em todos os tipos de EM, e o Sativex<sup>®</sup> (uma combinação de Tetra-hidrocanabinol e Canabidiol), já aprovado nalguns países europeus (RU, Itália, Alemanha e Espanha) para o tratamento da espasticidade, vieram reforçar o arsenal terapêutico disponível com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos doentes com EM.<sup>(15)</sup>

**Tabela 8.** Hierarquia para tratamento de EM [Adaptado e traduzido de(24)]

<p><b>1ª linha</b></p> <p>Injetáveis_ Interferão Beta 1a, Interferão Beta 1b, acetato de glatirâmero</p> <p>Orais: dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimod*</p>
<p><b>2ª linha</b></p> <p>Intravenoso: natalizumab, alemtuzumab</p> <p>Oral: fingolimod</p>
<p><b>3ª linha</b></p> <p>Intravenoso: mitoxantrona, cladribina, ciclofosfamida</p>

\*Apenas aprovado como primeira linha nos EUA

## 2 - Vitamina D

A vitamina D é uma hormona esteroide, lipossolúvel e existem dois precursores da mesma: o colecalciferol (vitamina D3 e principal forma) e o ergocalciferol (vitamina D2), biologicamente inativas. Posteriormente, estas são convertidas na forma activa 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol), que exerce múltiplos efeitos reguladores e funcionais no organismo.

### 2.1 - Metabolismo da Vitamina D

A forma biologicamente ativa da vitamina D é denominada calcitriol, 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH) 2D3), que é produzido em vários passos (figura 5).

Na pele humana, o colecalciferol é sintetizado a partir de 7-deidrocolesterol quando exposta ao UVB.

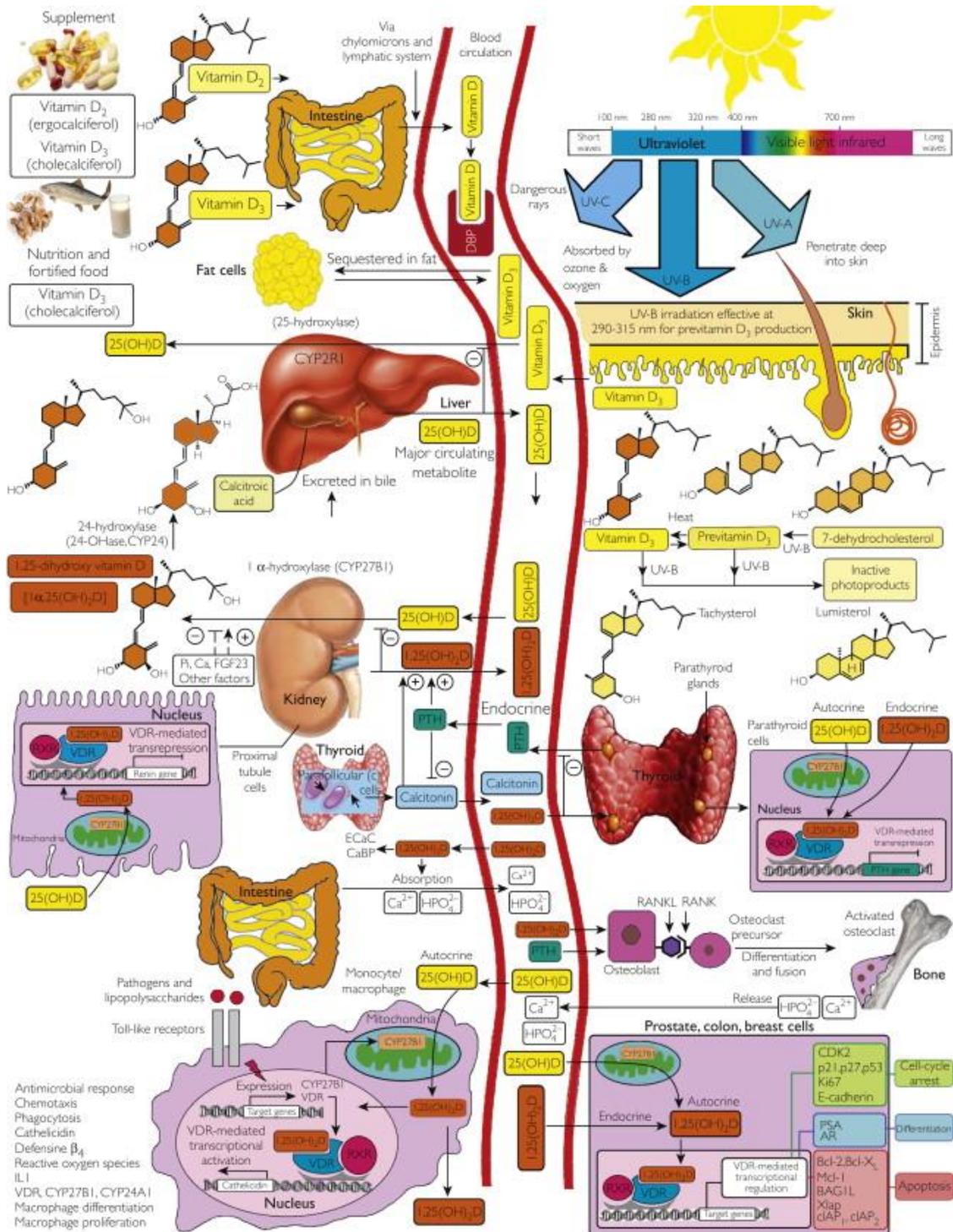
O colecalciferol, biologicamente inativo, entra na circulação, absorvido a partir do intestino ou sintetizado cutaneamente, ligado a uma proteína específica, *vitamin D binding protein (DBP)* (uma  $\alpha$ -globulina sintetizada no fígado). É transferida primariamente para o fígado, onde o primeiro passo para a ativação metabólica de vitamina D tem lugar. A primeira etapa na ativação do colecalciferol é a sua conversão em 25-hidroxicolecalciferol, que envolve reações catalisadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP2R1 e CYP27A1). Este é o principal metabolito circulante de vitamina D, com uma semi-vida típica de 2 a 3 semanas e é por isso que o nível de 25 (OH) D3 é considerado um indicador da quantidade de vitamina D no organismo.<sup>(25, 26)</sup>

No rim, 25 (OH) D3 é ainda convertida em calcitriol, (1,25 (OH) 2D), pela enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), que está sob rigoroso controlo da hormona paratiroideia.<sup>(27)</sup>

As moléculas de calcitriol são transportadas para as células de diversos órgãos, onde se ligam ao recetor da vitamina D e participa em vários processos biológicos.

Os níveis de calcitriol são rigidamente regulados por *feedback* negativo através da inibição da enzima CYP27B1 e ainda da estimulação da enzima CYP24A1 (24-hidroxilase) que metaboliza calcitriol na forma inactiva, solúvel em água, que é então excretada na biliar.<sup>(2)</sup> Portanto, esta hormona promove a sua própria inactivação.

Outros tipos de células também expressam CYP27B1 e são capazes de converter a forma circulante 25 (OH) D inativa na hormona activa, o qual gera as ações específicas de forma autócrina ou parácrina, como por exemplo, proliferação, diferenciação ou reacção imune. De referir que nas células imunes, tais como macrófagos e células dendríticas, a falta de regulação por mecanismos de feedback negativo permite a produção de elevadas concentrações locais de calcitriol necessárias para imunomodulação.<sup>(28)</sup>



**Figure 5.** Representação esquemática da síntese e o metabolismo da vitamina D para as funções esquelética e não esquelética. 1-OHase = 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase; 24-OHase = 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihydroxyvitamin D; CaBP = calcium-binding protein; CYP27B1, Cytochrome P450-27B1; DBP = vitamin D-binding protein; ECaC = epithelial calcium channel; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PTH = parathyroid hormone; RANK = receptor activator of the NF- $\kappa$ B; RANKL = receptor activator of the NF- $\kappa$ B ligand; RXR = retinoic acid receptor; TLR2/1 = Toll-like receptor 2/1; VDR = vitamin D receptor; vitamin D = vitamin D<sub>2</sub> or vitamin D<sub>3</sub>.

Adaptado de (26)

## 2.2 - Definição de Hipovitaminose D

O nível sanguíneo de 25 (OH) D é o melhor método para determinar o *status* da vitamina D no organismo.

O *Institute of Medicine* refere que as necessidades diárias de vitamina D devem ser as adequadas para atingir o nível de 20 ng/mL mas esta definição apenas incide sobre a saúde dos ossos (a absorção de cálcio, densidade mineral óssea, raquitismo e osteomalácia).<sup>(29, 30)</sup> No entanto, considerando as evidências disponíveis sobre os efeitos esqueléticos e extraesqueléticos de vitamina D, a *Endocrine Society* recomenda que o nível serológico de 25 (OH) D de 30 ng/mL deve ser alcançado para evitar outros riscos relacionados com um *status* inadequado de vitamina D. Assim sendo, a *Endocrine Society* recomenda que a deficiência de vitamina D seja definida com um valor de 25 (OH) D menor ou igual a 20 ng/mL.<sup>(30, 31)</sup> A insuficiência de vitamina D compreende valores na ordem de 21 a 29 ng/mL e níveis adequados de vitamina D iguais ou superiores a 30 ng/mL. É ainda sugerido que a manutenção de um nível de 25 (OH) D de 40 a 60 ng/mL é o ideal, e que até 100 ng/mL é seguro.

## 2.3 - Fontes de Vitamina D

A vitamina D pode ser obtida de diferentes formas, quer através de ingestão alimentar e suplementos ou produzida de forma endógena.

No que respeita à ingestão alimentar, as principais fontes alimentares de colecalciferol são os peixes gordos (salmão, cavala, sardinha, óleo de fígado de bacalhau), alguns tipos de cogumelos, gema de ovo, leite, margarinas.<sup>(26)</sup> Estes contêm quantidades relevantes de uma ou das duas formas de vitamina, colecalciferol (vitamina D3) ou ergocalciferol (vitamina D2).

Ainda assim, a ingestão dietética apenas representa cerca de 30% da vitamina D e não é biologicamente ativa, logo, a principal via para a obtenção de vitamina D é a exposição à luz solar. O nível de exposição à luz solar determina a taxa de síntese da vitamina D na pele, dependendo isto de fatores ambientais, como a latitude geográfica, a estação do ano, ou a hora do dia, e de características pessoais, como a pigmentação da pele, a idade, a roupa ou a utilização de protecção anti-UVB.

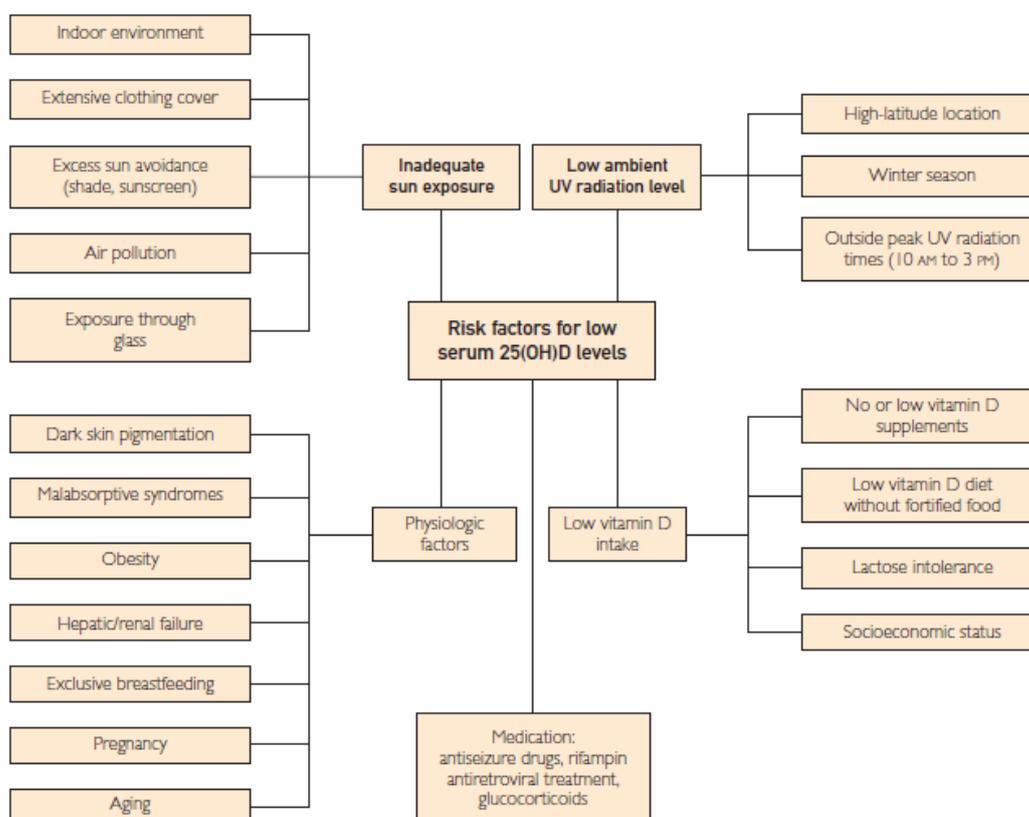
A prevalência de deficiência de vitamina D é afetada pela variação sazonal e latitude. Há um aumento da prevalência no final do inverno / primavera e uma diminuição no verão.

Um filtro solar com um fator de protecção de 30 aplicado adequadamente reduz a capacidade da pele para produzir vitamina D em 95% a 99%.<sup>(26)</sup> Os indivíduos de pele escura têm uma protecção solar natural superior, devido à maior quantidade de melanina, e, conseqüentemente, são menos eficientes em cerca de 90% na produção de vitamina D, em comparação com indivíduos de pele clara.

A produção cutânea de vitamina D após a exposição à radiação UVB solar diminui com a idade, por causa de alterações cutâneas atroficas, causando uma redução do seu precursor, 7-deidrocolesterol. Uma comparação entre a quantidade de pré-vitamina D3 produzida na pele de indivíduos de 8 a 18 anos de idade, com a quantidade produzida na pele de indivíduos de 77 a 82 anos de idade revelou que o envelhecimento pode diminuir mais de 2 vezes a capacidade da pele para produzir pré-vitamina D3.<sup>(32)</sup> Com o aumento da idade, também a exposição solar é geralmente limitada, graças a mudanças do estilo de vida, como a diminuição de atividade ao ar livre.<sup>(26, 33)</sup>

A baixa exposição à luz solar está associada a uma baixa taxa de biossíntese de vitamina D. No entanto, a exposição excessiva não resulta num aumento da síntese de vitamina D, devido à sua fotodegradação rápida numa variedade de fotoprodutos biologicamente inativos.

Existem vários fatores de risco importantes para a deficiência de vitamina D que são apresentados na Figura 6. Tradicionalmente, os grupos de risco para a deficiência de vitamina D incluem mulheres grávidas, crianças e pessoas idosas. Para além disso, um estudo sobre o efeito da educação sobre o nível da vitamina D revelou que as mulheres de baixa escolaridade apresentaram menores níveis de 25 (OH) D, em comparação com níveis altos em mulheres instruídas, e que as mulheres no menor quartil de 25 (OH) D tem um risco mais elevado de filhos pequenos para a idade gestacional.<sup>(34)</sup>



**Figura 6.** Fatores de risco para níveis baixos de vitamina D. 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D. [Adaptado de (26)]

## 2.4 - Funções da Vitamina D

A vitamina D, na sua forma ativa, exerce a sua função através de duas vias: a genómica e a não-genómica. A primeira via é ativada pelo recetor vitamina D intracelular, pertencente à família de recetores nucleares e atua como um fator de transcrição, modificando a expressão de um número de genes associados com vários percursos metabólicos. A outra via, a não-genómica, envolve a resposta rápida após a ligação aos recetores de esteroides associados à membrana plasmática, que permite a regulação do cálcio intracelular pela libertação de iões cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) de *pool* intracelular e o seu influxo através dos canais de cálcio.

O principal papel fisiológico da vitamina D é a regulação da homeostase do cálcio e fósforo, promovendo a saúde óssea. Contudo os recetores da vitamina D foram encontrados em células de vários tecidos e, não apenas naqueles diretamente responsáveis pelo metabolismo do cálcio. Estas incluem células do pâncreas, do estômago, dos ovários, dos testículos, do timo, do tecido da paratireoide e ainda em células cerebrais.<sup>(26)</sup> Estes resultados indicam um papel importante para estes recetores, e para a vitamina D em si, na regulação de vários processos metabólicos e sublinham os efeitos pleiotrópicos da vitamina.

Uma outra função de 1,25 (OH) 2D3 é a modulação da resposta imune, sugerido pelo facto de várias células do sistema imunológico, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas e as células T e B apresentarem recetores de vitamina D e possuem enzimas que catalisam a sua formação. Portanto, esta vitamina exerce um papel importante na maturação de macrófagos, na regulação da quimiotaxia e da fagocitose, e melhora o estado anti-inflamatório através da inibição de citocinas pró-inflamatórias.

Existem evidências que indicam que a vitamina D exerce um papel na regulação do desenvolvimento e da função das células nervosas, e das potenciais consequências da deficiência de vitamina D a este respeito.

O envolvimento da vitamina D na função do sistema nervoso central é suportado pela presença da enzima 25 (OH) D3-1 $\alpha$ -hidroxilase, responsável pela formação da forma ativa da vitamina D, bem como pela presença de recetores de vitamina D no cérebro, principalmente no hipotálamo e nos neurónios dopaminérgicos da substância negra. Além disso, a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase e os recetores de vitamina D nucleares estão também presentes na microglia, ou seja, nas células não-neuronais do sistema nervoso central (SNC). Isto sugere que o calcitriol exerce efeitos tanto autócrinos como parácrinos nas células nervosas.<sup>(35)</sup>

Estudos *in vivo* em animais evidenciam que, *in útero*, a hipovitaminose D prejudica o desenvolvimento do cérebro e leva a alterações persistentes no cérebro adulto.

A influência da forma ativa da vitamina D sobre o sistema nervoso está associada à modificação da produção e libertação de fatores neurotróficos, tais como o *nerve growth factor* (NGF), que é essencial para a diferenciação neuronal. Além disso, a 1,25- (OH) 2 D3 é um fator importante na síntese de neuromediadores, como é o caso da acetilcolina, pelo aumento da expressão do gene da enzima colina-acetiltransferase. A vitamina D também

interfere na expressão de genes associados à neurotransmissão GABAérgica e na expressão da tirosina-hidroxilase, responsável pela biossíntese de catecolaminas.<sup>(35)</sup>

### 3 - Esclerose Múltipla e Vitamina D

Atualmente, não há dúvida de que a vitamina D está envolvida num certo número de processos biológicos, constituindo um fator importante na manutenção da saúde, e a sua deficiência está associada ao desenvolvimento de vários processos patológicos.

O gene do recetor de vitamina D (VDR) que está localizado no braço longo do cromossoma 12 (12q13.1) tem vários polimorfismos, como FokI, BsmI, Tru9I, EcoRV, ApaI, TaqI, e Cdx2, que podem ter efeitos biológicos resultando em suscetibilidade a várias doenças nomeadamente à EM.<sup>(36)</sup>

Existem várias evidências que favorecem a relação entre a prevalência de EM e baixos níveis de vitamina D, tais como: a prevalência da EM nos países nórdicos; a redução do risco na população que migra para latitudes mais baixas, e a maior gravidade da doença, se o início da mesma ocorre no outono / inverno.<sup>(33)</sup> Além disso, um estudo de *coorte* prospetivo envolvendo mais de 187 000 mulheres, descobriu que uma maior ingestão de vitamina D foi associada a uma menor incidência de EM. As mulheres no quintil mais alto de ingestão de vitamina D tiveram uma incidência menor de EM em cerca de 33%, quando comparadas com as mulheres no quintil mais baixo.<sup>(37)</sup>

A vitamina D é uma hormona pleiotrópica que pode influenciar a expressão de mais de 200 genes através do seu recetor de vitamina D citoplasmático (VDR). A maioria dos genes regulados pela vitamina D estão envolvidos na imunidade, sendo o alelo HLA-DRB1\* 15 outro factor de risco importante para a EM.

No entanto, não é tão claro que a vitamina D desempenhe um papel na progressão da EM apesar de estudos em modelos animais fornecerem evidências de que a vitamina D pode influenciar o curso da encefalomielite auto-imune experimental (EAE).<sup>(38)</sup> Em outros estudos tem sido demonstrada a capacidade da vitamina D em influenciar a atividade da doença em doentes com EM e o risco de recaída, colocando a hipótese de um papel deletério para a deficiência de vitamina D no reparo neuronal ou sobrevivência.

Uma insuficiência de vitamina D mais pronunciada tem sido relatada em EMRR com níveis mais elevados de incapacidade avaliada pela EDSS, e em doentes com formas progressivas de EM em comparação com EMRR, fazendo com que a vitamina D seja um fator potencial de prognóstico da doença. No entanto, isto não foi confirmado noutros estudos com menos pacientes.<sup>(39)</sup>

Outro estudo revelou que os níveis de vitamina D foram significativamente maiores em EMRR do que em formas progressivas de EM, ajustados por idade, etnia, género, duração da doença e estação do ano. Contudo, os níveis de vitamina D só foram correlacionados com

scores de incapacidade para EDSS <4. Pacientes com vitamina D > 20 ng/mL tiveram 2,78 vezes mais probabilidade de ter um EDSS <4.<sup>(40)</sup>

Alguns autores sugeriram que a vitamina D está associada ao grau de incapacidade causada pela EM, e sugeriram que os níveis plasmáticos de vitamina D podem ser preditivos de um elevado grau de EDSS. No entanto, os pacientes com altas pontuações de EDSS são também mais propensos a permanecer dentro de casa (reduzindo assim a exposição à luz solar), o que sugere que a deficiência de vitamina D pode estar associada à aquisição mais rápida de deficiências neurológicas em EM.

Em contraste, a correlação entre a vitamina D e as pontuações de EDSS não ocorreu para os pacientes que tinham desenvolvido uma incapacidade baixa, sugerindo que, para além desta fase, o nível de redução da mobilidade não influencia os níveis de vitamina D. Isto é ilustrado pelo facto dos pacientes com pontuação EDSS > 6, embora sejam mais propensos a ter exposição à luz solar significativamente reduzida em comparação com pacientes com uma pontuação de EDSS entre  $\geq 4$  e  $\leq 6$ , não têm significativamente os níveis mais baixos de vitamina D.<sup>(40)</sup> Posteriormente, os dados deste mesmo estudo sugerem que níveis baixos de vitamina D estão relacionados com a incapacidade em pacientes com EM antes de uma redução da mobilidade, independentemente do tipo de doença, duração, género e idade.<sup>(40)</sup> Além disso, a pontuação MSSS, que tem em conta o tempo necessário para atingir uma determinada pontuação EDSS, também foi negativamente correlacionada com os níveis de vitamina D.

Num outro estudo não houve correlação entre esses parâmetros para os níveis de atividade EM e de vitamina D.<sup>(41)</sup> Isto pode sugerir que a influência de baixos níveis de vitamina D é parcialmente dependente do processo inflamatório.

Uma suplementação adequada de vitamina D também pode diminuir o risco de EM. Estudos em humanos e em animais mostraram que a suplementação com vitamina D reduz a incidência, a gravidade e o número de lesões cerebrais de EM. Num estudo, envolvendo 12 doentes numa fase ativa de EM, foram dadas doses progressivamente crescentes de vitamina D num determinado período de tempo ao fim do qual se verificou que, através de RMN, o número de lesões com realce de gadolínio diminuíram.<sup>(42)</sup> Postulou-se que os efeitos neuroprotectores de vitamina D e o seu impacto sobre o sistema imunológico podem inibir os processos que levam a lesões no SNC, ou indiretamente através da ativação de processos de reparação.

A deficiência sazonal de vitamina D foi observada e correlaciona-se com a exacerbação dos sintomas. Por outro lado, verificou-se que a atividade física exterior e a exposição à luz solar em pacientes com EMRR foi positivamente correlacionada com os níveis de 25 (OH) D no soro, que eram mais elevados do que nos pacientes com esclerose múltipla inativa. Além disso, os pacientes com EM estabelecida com níveis mais baixos de vitamina D estão em maior risco de recaída subsequente.<sup>(41)</sup>

## 4 - Análise Descritiva dos Doentes com Esclerose Múltipla do Centro Hospitalar Cova da Beira

Efetuiu-se um estudo retrospectivo através da consulta de processos clínicos na plataforma SClínico<sup>®</sup>, onde foram analisados parâmetros demográficos, clínicos, exames laboratoriais e terapêutica instituída, nomeadamente imunomoduladores.

De um total de 108 doentes com o diagnóstico de esclerose múltipla, verificou-se um predomínio do sexo feminino (com 75 casos) correspondendo a 69% do grupo em estudo. Os restantes 31% pertencem ao sexo masculino (33 casos) (Gráfico 1).

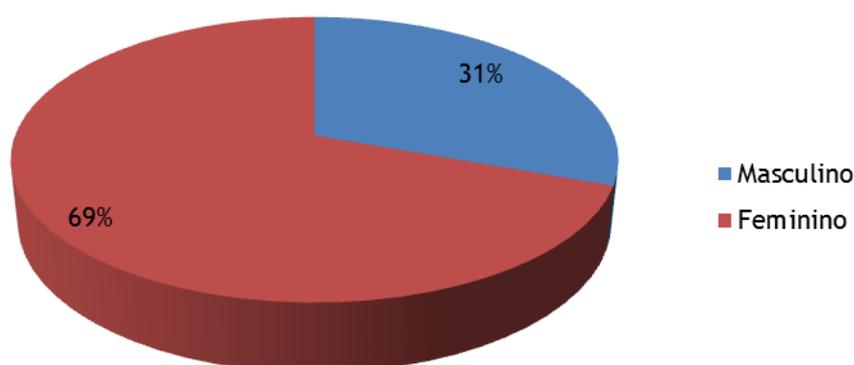


Gráfico 1. Distribuição dos doentes por sexo.

Numa análise estatística de prevalência para os vários grupos etários, encontrou-se o maior número de casos (80 doentes) nas idades compreendidas entre os 30 e 59 anos, com um pico máximo dos 40 aos 49 anos no sexo feminino, correspondendo a 36,0%, num total de 27 casos (Gráfico 2). A média das idades dos doentes em estudo era de 51 anos.

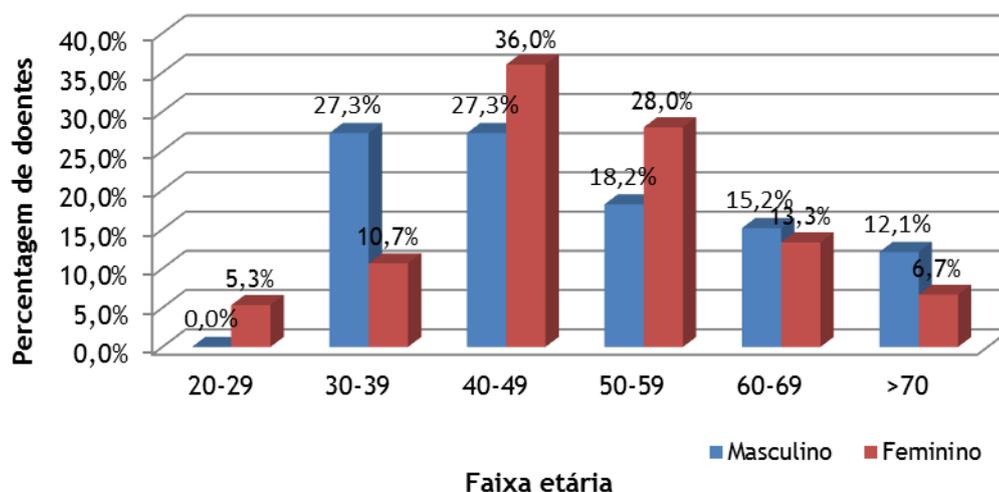


Gráfico 2. Distribuição dos doentes por faixa etária e por sexo.

Na população estudada, 54 doentes apresentavam EMRR (50,0%), sendo o tipo clínico de EM mais frequente, o que está de acordo com a bibliografia consultada. 24 doentes apresentavam EMPS (22,2%), 5 doentes EMPP (4,6%) e apenas 1 doente EMPR (0,9%), a mais incomum de todos os tipos. Verificou-se ainda a existência de 2 casos com síndrome clínica isolada (SCI) (1,9%) e 22 processos não apresentavam registo do tipo clínico de EM (20,4%) (Gráfico 3).

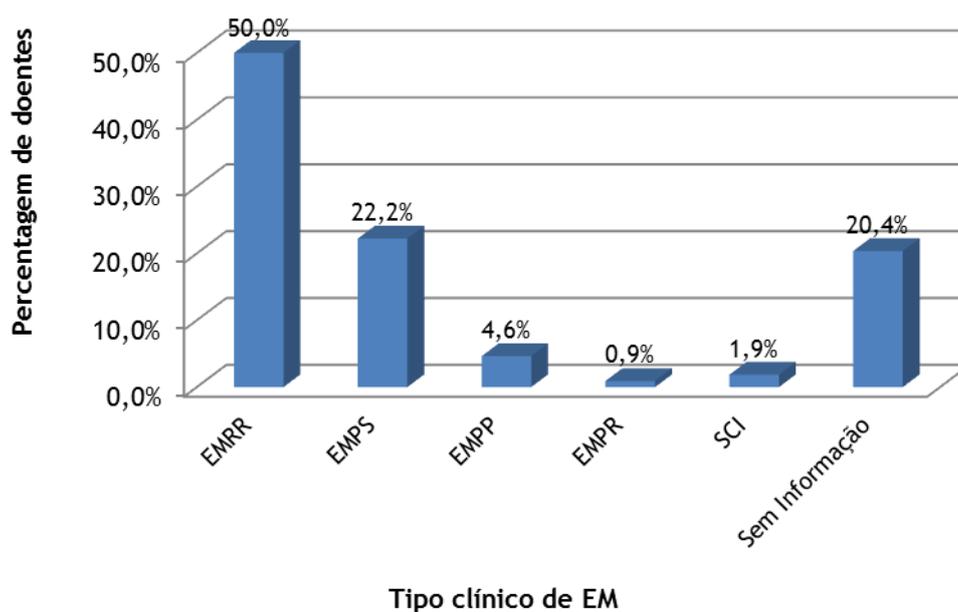


Gráfico 3. Distribuição de doentes por tipo clínico de EM.

Em relação à duração da doença, esta apresentava um tempo médio de 13,8 anos, pelo que se constatou a existência de 12 doentes com duração compreendida entre 1 a 4 anos (11,1%); 19 doentes com duração entre 5 e 9 anos e os 15 e os 19 anos (17,6%); 18 casos entre os 10 e os 14 anos (16,7%); 9 doentes entre os 20 e os 24 anos (8,3%); 5 doentes com duração entre os 25 e os 29 anos, assim como com duração de doença superior a 30 anos (4,6%). Num grupo de 19,5%, conforme se documenta no Gráfico 4, não foi possível estabelecer o tempo de duração da doença o que poderá estar relacionada com falta de registo da mesma ou a mudança no local de seguimento do doente.

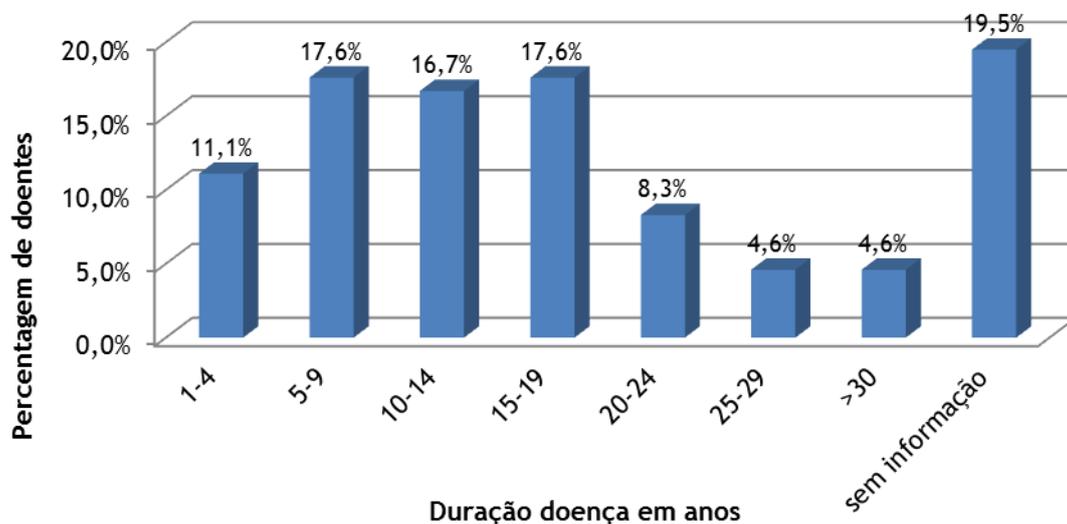


Gráfico 4. Distribuição dos doentes por duração da doença em anos.

Dos 80 doentes com registo do nível de EDSS, 26 apresentam uma pontuação de 0 a 1 (24,1%), 21 de 1,5 a 2 (19,4%), 3 de 2,5 a 3, tal como de 5,5 a 6 (ambos com 2,8%), 4 de 3,5 a 4 assim como de 4,5 a 5 (3,7%), 10 de 6,5 a 7 (9,3%), 8 de 7,5 a 8 (7,4%) e apenas 1 de 8,5 a 9 (0,9%), não existindo nenhum doente com registo de EDSS superior a 9 (Gráfico 5).

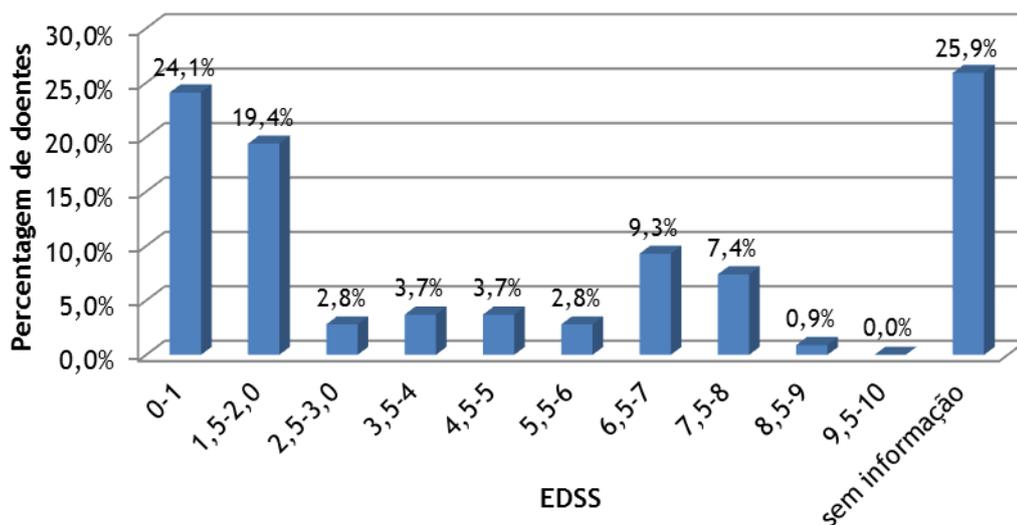


Gráfico 5. Distribuição dos doentes por EDSS

Dentro dos vários elementos complementares de diagnóstico requisitados nos processos clínicos dos doentes, e nomeadamente do ponto de vista laboratorial foi avaliado o nível de vitamina D (objetivo principal deste estudo) do qual apenas 48 doentes apresentavam registo da realização do doseamento da mesma. Apenas incluindo na análise estes doentes, obteve-se uma média no valor de 23,6ng/mL (máximo de 87,5ng/mL e mínimo de 3,0ng/mL). Atendendo ao valor de referência, observaram-se 12 doentes com valores de vitamina D iguais ou superiores a 30ng/mL correspondendo a 25% dos doentes em estudo. Como se depreende, a maioria da população em estudo apresenta valores inferiores ao valor de referência, o que equivale a um número de 36 casos, correspondendo a 75% da amostra (Gráfico 6).

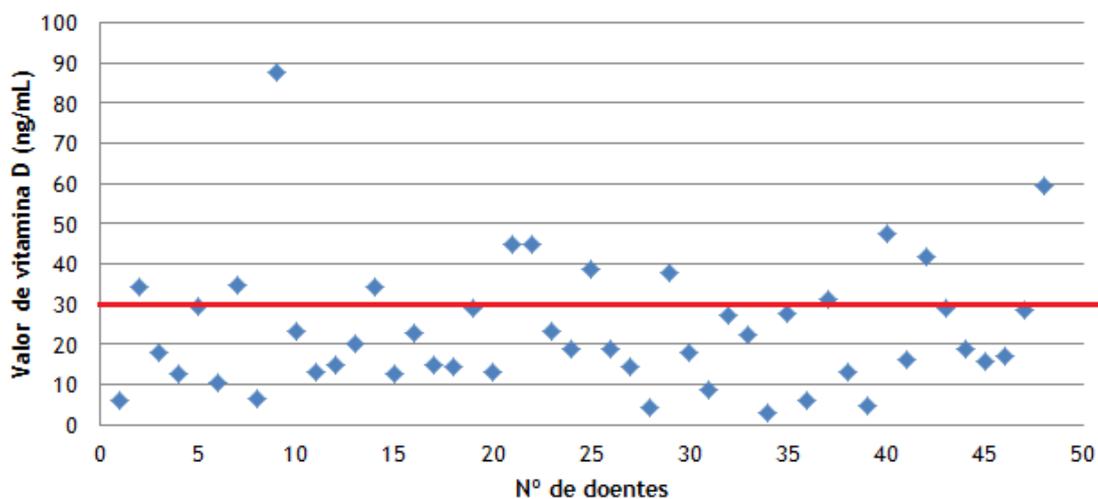


Gráfico 6. Padrão de distribuição dos valores de vitamina D, de acordo com o valor de referência (-).

A propósito da terapêutica realizada nos doentes com EM foi avaliada a ocorrência da realização ou não de terapêutica modificadora da doença. Assim, excluindo os doentes sem informação da terapêutica efectuada (22 casos), verificou-se que o Interferão Beta foi o medicamento eleito para o tratamento da maioria dos doentes: 25 a fazerem IFN Beta 1a (28,4%) e 27 doentes a fazerem Interferão Beta 1b (30,7%). Seguem-se o acetato de glatirâmero e o fingolimod ministrados a 10 doentes (11,4%). Apenas 3 doentes (3,4%) estavam sob terapêutica com natalizumab e 2 doentes (2,2%) com azatioprina. Encontram-se 11 doentes (12,5%) sem terapêutica imunomoduladora (Gráfico 7).

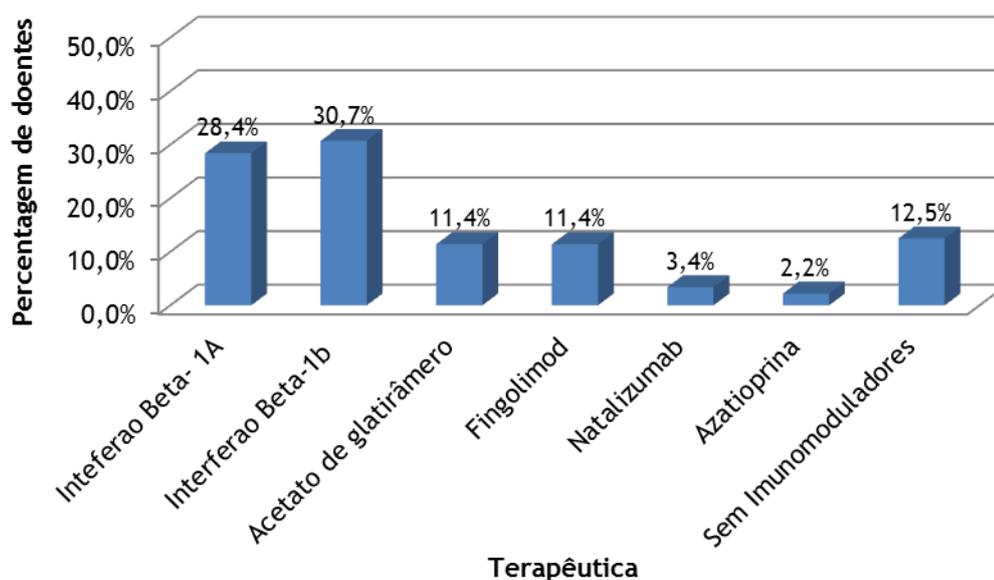


Gráfico 7. Distribuição de doentes de acordo com a realização de terapêutica imunomoduladora.

## Conclusões

A manutenção de níveis adequados de vitamina D tem uma influência importante sobre diferentes aspetos da saúde e do bem-estar. A deficiência de vitamina D é um fator de risco modificável para a EM e por causa de seu papel no controle das respostas imunes, é muito provável que tenha efeitos benéficos sobre o percurso da doença pois vários estudos revelaram o papel proeminente de vitamina D em doenças auto-imunes, como a esclerose múltipla. No entanto, o papel exato não é completamente compreendido. Além disso, ainda não há consenso se os níveis reduzidos de vitamina D predispõem à doença, ou são o resultado dela, pelo que outros estudos destinados a avaliar os possíveis mecanismos do papel modulador de vitamina D na EM são necessários.

Polimorfismos do recetor de vitamina D podem ser considerados como elo perdido que poderia ilustrar porque diferentes pacientes respondem de forma diferente à vitamina D, na prática clínica.

Existe falta de unanimidade sobre a recomendação para a ingestão alimentar/suplementação de vitamina D quer na população em geral, quer em doentes com EM, cujas necessidades de vitamina D estão aumentadas, ou na prevenção da EM. Os estudos atuais com vitamina D e doentes com EM são poucos e limitados, devido ao número reduzido das amostras e metodologia questionável, o que não permite retirar conclusões elucidativas da real influência da Vitamina D no tratamento da EM.

No entanto, a administração de vitamina D está a aumentar e atualmente torna-se mais aceitável o seu uso em pacientes com EM.

Do estudo estatístico realizado no Centro Hospitalar Cova da Beira podemos inferir que uma grande maioria dos doentes com EM (cerca de 75%, no caso da amostra) apresenta valores de vitamina D abaixo dos valores de referência. Esta conclusão leva a considerar suplementação terapêutica, o que de acordo com estudos neste âmbito, pode influenciar a evolução da doença. De facto, o estudo efetuado não permite avaliar o efeito terapêutico na melhoria da progressão da EM com a vitamina D, em virtude de não existir um *follow-up* pós-terapêutico a curto, médio ou longo prazo. Contudo, deixo o desafio para que seja feito um estudo nesse âmbito.

Em suma, várias vertentes de evidências sugerem que a vitamina D pode modificar a resposta imune na esclerose múltipla. Existe uma necessidade contínua de ensaios clínicos bem desenhados e estudos sobre os mecanismos para determinar se, e como, esta promessa emergente se traduz em benefícios clínicos concretos para as pessoas com doenças debilitantes crónicas, como é o caso da esclerose múltipla.

## Bibliografia

1. Weinstock-Guttman KNaB. Impact of Diagnosis and Early Treatment on the Course of Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19:321-31.
2. Longo DL FA, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. . *Harrison Principles of Internal Medicine*. 18a ed. ed2015.
3. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):609-15.
4. Mandia D, Ferraro OE, Nosari G, Montomoli C, Zardini E, Bergamaschi R. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a descriptive study. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(6):6417-32.
5. Adams R.D. VM, Ropper A.H., Samuels M.A. *Principles of Neurology*. ed t, editor2009.
6. Associação Nacional de Esclerose Múltipla. Available from: <http://www.anem.org.pt/>.
7. Koch-Henriksen NS, P.S. . The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520-32.
8. Kingwell EM, J.J.; Jetté, N.; Pringsheim, T.; Makhani, N.; Morrow, S.A.; Fisk, J.D.; Evans, C.; Béland, S.G.; Kulaga, S.; Dykeman, J.; Wolfson, C.; Koch, M.W.; Marrie, R.A. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. . *BMC Neurol*. 2013;13.
9. WILLIAM E. HOGANCAMP MDMR, M.D.; BRIAN G. WEINSHENKER, M.D. . The Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1997 [cited 2008 Sept 20];;72:871-8.
10. Oksenberg JR BS, Sawcer S, Hauser SL. . The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. . *Nat Rev Genet*. 2008;9(7):516-26.
11. O’Gorman CL, R.; Stankovich, J.; Broadley, S.A. . Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology* 2013;40:1-12.
12. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol*. 2009;21(6):328-33.
13. All about Multiple Sclerosis. Available from: <http://www.mult-sclerosis.org>.
14. C. P. Onset symptoms in multiple sclerosis. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:253-4.
15. Tiffani Stroup D. The Evolution in Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. *The Neurology Report* 2014;7(1):17-23.
16. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(3):147-58.
17. A. DTMaM. Diagnosis of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;122:318-42.
18. Confavreux C ea. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis;. *NEnglJMed*. 2000;343(20):1430-8.

19. Multiple Sclerosis Trust: information, education, research and support. Available from: <http://www.mstrust.org.uk>.
20. Roxburgh RH ea. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64(7):1144-51.
21. Cree BA. 2014 multiple sclerosis therapeutic update. *Neurohospitalist*. 2014;4(2):63-5.
22. Goodin DS FE, Garmany GP Jr, et al. . Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58(2):169-78.
23. National Multiple Sclerosis Society. Disease management consensus statement. Available from: [www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/treatments/index.aspx](http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/treatments/index.aspx).
24. Freedman MS SD, Arnold DL, et al. . Treatment optimization in MS: Canadian MS working group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-23.
25. Prietl B. TG, Pieber T.R. and Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*. 2013; 5:2502-21.
26. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
27. GUYTON CGaH, J.E. . *Tratado de Fisiologia Médica* ed., editor: Elsevier; 2006.
28. Hayes CE, Hubler SL, Moore JR, Barta LE, Praska CE, Nashold FE. Vitamin D Actions on CD4(+) T Cells in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2015;6:100.
29. Ross AC, Manson, J.E., Abrams, S.A. et al. . The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. . *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
30. Muscogiuri G. MJ, Mathieu C., Badenhop K.,et al. Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171:101-10.
31. Holick MF, Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A. et al. . Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
32. MacLaughlin JaH, M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76:1536-8.
33. Asghar Amini Harandi AAH, Hossein Pakdaman, Mohammad Ali Sahraian. Vitamin D and multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2014;13(1):1-6.
34. van den Berg G, van Eijdsden, M., Vrijkotte, T.G., and Gemke, R.J. . Suboptimal maternal vitamin D status and low education level as determinants of small-for-gestational-age birth weight. *Eur J Nutr*. 2013;52:273-9.
35. Malgorzata Wrzosek JL, Michal Wrzosek, Andrzej Jakubczyk, Halina Matsumoto, Pawel Piatkiewicz, Maria Radziwoń-Zaleska, Marcin Wojnar, Grazyna Nowicka. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacological Reports*. 2013; 65:271-8.

36. Cierny D, Michalik J, Kurca E, Dobrota D, Lehotsky J. Fokl vitamin D receptor gene polymorphism in association with multiple sclerosis risk and disability progression in Slovaks. *Neurol Res.* 2015;37(4):301-8.
37. Munger KL ZS, O'Reilly E, et al. . Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *. Neurology.* 2004;62:60-5.
38. Milena Z. Adzemovic MZ, Sonja Hochmeister, Sven A. Gustafsson, Maja Jagodic Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Experimental Neurology* 2013;249:39-48.
39. Masoud Nikanfar AAT-A, Maria Yazdani, Sheida Shaafi, Nooshin Masoudian,, Hossein Akbari PY, Hamzeh Abbaszadeh. Serum 25(OH) Vitamin D levels is not associated with disability in multiple sclerosis patients: A case-control study. *Iran J Neurol* 2015;14(1):17-21.
40. Thouvenot E, Orsini M, Daures JP, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22(3):564-9.
41. Saeed Shahbeigi HP, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Elham Nikraves, Nazanin Mirabi, and Ghazal Jalilzadeh. Vitamin D3 Concentration Correlates with the Severity of Multiple Sclerosis. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(5):585-91.
42. Marianna Cortese TR, Kjetil Bjørnevik, Trygve Holmøy, Margitta T Kampman,, Sandra Magalhaes MP, Christina Wolfson and Kjell-Morten Myhr. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *MSJ.* 2015:1- 9.