

TERAPIA DE CÉLULAS TRONCO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Ana Lina Scholz¹ ; Sayonara Rangel Oliveira²

RESUMO

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, desmielinizante que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada pela produção de autoanticorpos dirigidos contra os componentes da mielina. Estima-se que a EM afete 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo sua incidência 2 vezes mais elevada em mulheres, na faixa etária dos 20 aos 30 anos. O tratamento estabelecido para EM é realizado com uso de agentes imunossupressores (corticoterapia) e imunomoduladores (uso dos interferons β) que atuam diminuindo as citocinas pró-inflamatórias e aumentando as anti-inflamatórias. Desta forma, o uso adequado da terapia medicamentosa é essencial para o controle dos surtos e progressão da doença. Entretanto, há pacientes que não respondem bem à terapia disponível atualmente, por isso, há diversas pesquisas avaliando o uso de células tronco como uma possível alternativa terapêutica na EM. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a terapia utilizada na EM e o uso de células tronco como possível alternativa no tratamento para a doença. Estudos relataram o potencial terapêutico de células tronco, retiradas da medula óssea, com grande capacidade de diferenciação em células do SNC, capazes de amenizar o processo de desmielinização. Há estudos focando na aplicabilidade clínica de células tronco mesenquimais, que possuem a habilidade de modular o processo inflamatório e imunológico envolvido na EM. Nos modelos experimentais, estas células mostraram ser capazes de secretar substâncias com propriedades antioxidantes, diminuindo o dano oxidativo e as lesões no SNC. Em conclusão, terapia com células tronco pode ser considerada uma estratégia terapêutica em potencial para pacientes que não respondem de maneira satisfatória à terapia convencional.

Palavras chave: Esclerose Múltipla, células tronco, imunomoduladores e corticoterapia

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS), characterized pathologically by destruction of the myelin sheath. MS affects around 2.5 million people worldwide, women to man ratio of approximately 2:1 and aged 20 to 30 years. The established treatment to MS is performed with use of immunosuppressive agents (corticosteroids) and immunomodulators medications such as Interferon beta, that act decreased inflammatory cytokine and increased anti-inflammatory cytokine. So, the correct use of drug therapy is essential for the control of outbreaks and disease progression. However, there are patients who don't have a good respond to therapy currently available, so there are several studies evaluating the use of stem cells as a possible alternative therapy in MS. The aim of this study was a literature review on the therapy used in MS and use of stem cells in this disease. Several studies have reported the therapeutic potential of stem cells taken from bone marrow, with great capacity to differentiate into cells of the CNS, can ease the process of demyelination. There are

studies focusing on clinical applications of mesenchymal stem cells, which have the ability to modulate immune and inflammatory process involved in MS. In experimental models, these cells were shown to be capable of secreting substances with antioxidant properties, reducing oxidative damage and lesions in the CNS. In conclusion, stem cell therapy can be considered a potential therapeutic strategy for patients who do not respond satisfactorily to conventional therapy.

Key words: Multiple sclerosis, stem cell therapy, immunomodulating and corticosteroid

¹Especialização em farmacologia e farmacoterapia, Instituto de Ensino Superior de Londrina (INESUL), Londrina.

²Programa de Pós Graduação, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina.

INTRODUÇÃO

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, desmielizante e autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos contra os componentes da mielina. EM diferencia-se das outras doenças neurodegenerativas, pois o aparecimento geralmente acomete indivíduos adultos jovens (20 a 30 anos), sendo 2 vezes mais frequentes em mulheres. Estima-se que aproximadamente 300 a 350 mil pessoas são portadoras de EM nos Estados Unidos e 2,5 milhões de pessoas são afetadas em todo o mundo (FOX et al., 2006).

EM caracteriza-se pelo aparecimento de lesões dispersas na substância branca do SNC, visualizadas no exame de imagem de ressonância magnética. Além da destruição da mielina, ocorrem também danos ao axônio e presença de cicatrizes gliais, juntamente com presença de um infiltrado inflamatório composto principalmente de linfócitos e macrófagos (PEDROSA et al., 2010).

As manifestações clínicas da doença são atribuídas ao aparecimento dessas lesões durante os períodos de surto, principalmente na fase inicial da doença. Os sintomas mais comuns são: comprometimento da visão devido à inflamação do nervo óptico (neurite óptica), incapacidades relacionadas ao movimento, prejuízos cognitivos e de memória, déficit sensitivos, enfim uma série de manifestações heterogêneas, fato que dificultava o estabelecimento rápido de um diagnóstico definitivo (PEDROSA et al., 2010).

EM pode estar presente em diferentes formas clínicas como a recorrente remitente, primária progressiva, secundária progressiva, e a forma benigna. EM recorrente remitente (EM-RR) caracteriza-se pela ocorrência de surtos com recuperação total ou parcial dos sintomas. Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam a forma EM-RR (PEDROSA et al., 2010; FOX et al., 2006).

Na forma primária progressiva (EM-PP), observa-se uma progressão desde o início da doença. A maioria dos pacientes com esta forma clínica são refratários ao tratamento convencional e por isso são mais limitados em relação à qualidade de vida. A EMPP é a forma que mais se distingue das outras formas, sendo responsável por 10 a 15% dos casos de EM. Seu diagnóstico é mais difícil já que não apresenta os critérios clássicos de disseminação de lesões (PEDROSA et al., 2010).

A forma secundária progressiva (EM-SP) caracteriza-se pela progressão após um período de surtos. Esta forma é considerada mais grave por que se constata uma deterioração contínua das funções neurológicas, independentes dos surtos. Esta forma constitui cerca de 15 a 20% de todas as formas de EM num dado momento (PEDROSA et al., 2010).

A forma benigna não apresenta surtos, sendo lentamente progressiva e menos frequente entre os pacientes. Na forma benigna, o indivíduo pode viver até 15 anos sem manifestar sintomas, mesmo após diagnóstico da doença. A abordagem do doente com este diagnóstico deve ser cautelosa já que existem casos documentados de recidivas graves após 25 anos de doença “benigna”. (PEDROSA, 2010).

O tratamento estabelecido para EM é realizado com uso de agentes imunossupressores e imunomoduladores. Entretanto, há pacientes que não respondem bem à terapia disponível, por isso, há diversas pesquisas avaliando o uso de células tronco como uma possível alternativa terapêutica na EM. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a terapia utilizada na EM e o uso de células tronco como possível alternativa no tratamento para a doença.

Medicamentos Utilizados na EM

O tratamento da EM inclui o uso de imunomoduladores (interferons- β) e imunossupressores. O tratamento com os imunossupressores começou na década de 60, baseado nos conhecimentos sobre a encefalomielite alérgica experimental (EAE), o modelo animal da EM. O estudo do líquido cefalorraquidiano demonstrou um processo

inflamatório crônico envolvendo o sistema imunológico. Estudos experimentais forneceram dados para a identificação de um processo autoimune contra os antígenos da bainha de mielina, direcionando o tratamento da EM ao uso de drogas que modificassem esse processo inflamatório (CALLEGARO, 2002).

O tratamento da primeira manifestação da doença ou de um novo surto é realizado com o uso de corticóides, em altas doses, via endovenosa. O objetivo da pulsoterapia é reduzir a gravidade e a duração dos sintomas (PEDROSA et al., 2010). O protocolo terapêutico atual recomenda o uso de metilprednisolona endovenosa na dose de 500 a 1000 mg/dia durante 3 a 5 dias, seguida pelo uso oral do corticoide em doses decrescentes por 2 semanas (PEDROSA et al., 2010).

A descoberta dos imunomoduladores foi um marco para controlar de maneira mais efetiva a evolução da doença. No ano de 1993, foi aprovado nos EUA o primeiro medicamento para o tratamento da EM, o Interferon β -1b, conhecido comercialmente como Betaferon®. Este medicamento demonstrou superioridade na redução dos surtos e no surgimento das lesões visualizadas nos exames de ressonância magnética (PEDROSA et al., 2010).

Um estudo realizado em 2002 sobre o interferon β -1b (BETA FERON®) incluiu 372 pacientes com EMRR que tinham apresentado pelo menos dois surtos nos últimos dois anos. Após dois anos de seguimento, o tratamento com altas doses de IFN- β 1b reduziu a taxa anual de surtos e a severidade dos sintomas quando comparados com o placebo (MOREIRA, 2002).

Nos anos seguintes, foi aprovado pelo FDA uma formulação intramuscular denominada Interferon β -1^a, com o nome comercial de Avonex®. Esta proteína possui a cadeia de aminoácidos idêntica ao interferon beta natural humano. Este medicamento é administrado intramuscular na dose de 30 μ g, uma vez por semana (PEDROSA et al., 2010).

Nos estudos realizados com Interferon β -1a (AVONEX®), os resultados foram satisfatórios, pois além de diminuir a taxa anual de surtos, o medicamento atuou diminuindo a progressão da doença (MOREIRA, 2002).

Apesar dos avanços clínicos, os mecanismos de ação pelos quais o Interferon β exerce seu efeito terapêutico na EM, ainda não estão totalmente compreendidos. Além de possuir propriedades antivirais, este fármaco apresenta uma complexa atividade imunomoduladora, atuando diminuindo as citocinas inflamatórias como IL-12 e aumentando as citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (PEDROSA, 2010).

Outro medicamento de destaque na terapêutica da EM é o acetato de glatiramer, conhecido comercialmente como Copaxone®. Este medicamento é um polímero, composto de 4 aminoácidos: alanina, tirosina, ácido glutâmico e lisina. Este medicamento é utilizado por via subcutânea, diariamente, na dose de 20mg. Copaxone é um medicamento indicado para as formas menos graves da EM, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Neurologia (PEDROSA, 2010).

Nas formas mais agressivas da doença, como a secundária progressiva, que muitas vezes não respondem aos medicamentos considerados “tradicionais”, a tendência atual é mudar o esquema terapêutico para o novo fármaco Natalizumab. Este medicamento é um antagonista monoclonal de uma glicoproteína expressa em linfócitos e monócitos, essenciais para o processo de migração através da barreira hematoencefálica. Desta maneira, o principal mecanismo de ação do natalizumab é o bloqueio da migração de células inflamatórias, principalmente linfócitos, para dentro do SNC (PEDROSA, 2010). Estudos recentes demonstraram resultados promissores na redução do número de surtos na EM. Além do natalizumab, o uso do ritoximab e do alentuzumab também se mostraram eficazes na redução do número de lesões cerebrais na forma EM-RR (MOREIRA, 2002).

Diante das várias possibilidades de medicamentos disponíveis para o tratamento da EM, fatores como comodidade do pacientes, perfil de efeitos adversos, forma clínica e gravidade das incapacidades deverão ser consideradas pelo médico na escolha da terapia mais adequada para cada paciente (PEDROSA, 2010).

Entretanto, há diversos pacientes que não respondem bem à farmacoterapia disponível. Diversos estudos têm sido realizados empregando o uso de células tronco como uma possível alternativa terapêutica para esses pacientes que não apresentam melhora clínica com o uso dos medicamentos ou mesmo não toleram o uso das medicações injetáveis

Uso de Células tronco na EM

Pesquisas na área de transplante de células tronco hematopoiéticas para doenças autoimunes tornou-se cada vez mais frequentes no meio científico, com resultados encorajadores. Em sua grande maioria, são transplantes autólogos, para doenças neurológicas como a EM ou para doenças reumáticas como Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e artrite reumatóide (VOLTARELLI, 2004). Entre os países em

desenvolvimento, apenas o Brasil e a China possuem programas ativos de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas para doenças autoimunes (VOLTARELLI, 2004).

O transplante autólogo de células tronco em pacientes com EM, tornou-se uma alternativa terapêutica importante para as formas mais severas da doença, como a secundária progressiva. Essa técnica se baseia na destruição completa e transitória do sistema imune pela ação de um imunossupressor associado à radioterapia de corpo inteiro, seguida pelo implante das células tronco do mesmo indivíduo, previamente retiradas (CALLEGARO et al., 2002). Este tipo de imunomodulação utilizando as células tronco, apresenta de 1% a 3% de mortalidade, fato este que autoriza seu estudo como terapêutica alternativa apenas em pacientes com EM que não respondem aos tratamentos convencionais (CALLEGARO et al., 2002).

Um estudo piloto realizado por Fassas e colaboradores (1997), mostrou resultados satisfatórios e melhora clínica dos pacientes após o implante das células tronco. Células tronco do sangue periférico foram coletadas por aférese, após estímulos de mobilização celular. Em seguida, após imunossupressão, as células tronco foram reimplantadas e houve boa tolerância ao procedimento. Os pesquisadores notaram que após um período de 6 a 18 meses, os pacientes apresentaram melhora clínica. O potencial terapêutico desta técnica se baseia no conceito de “reajustar” o sistema imunológico do indivíduo (WIJMEERSCH, 2008).

Estudos experimentais têm relatado o uso de células tronco hematopoiéticas alogênicas, ou seja, provenientes de outro indivíduo. O uso desta técnica pode oferecer efeitos terapêuticos específicos como a substituição de células imunológicas autoreativas por células alogênicas saudáveis (WIJMEERSCH, 2008).

Em 1999, um grupo europeu de transplante de medula óssea realizou um estudo com 74 pacientes submetidos a transplante autólogo para doenças autoimunes, sendo que 31 eram neurológicas. Dos 60 pacientes que puderam ser avaliados, 40 obtiveram algum tipo de melhora. Em 2002, esse número subiu atingindo um total de 251 pessoas submetidas ao transplante autólogo, sendo que desse, 91 tinham doença neurológica (BLANCO et al., 2005). Dos 89 pacientes que receberam transplante de células tronco para EM, 67% apresentaram melhora ou estabilização da doença nos 13 próximos meses. Em 2006, o número de transplantes pelo grupo europeu para EM aumentou para 178 e 68% desses transplantes apresentaram melhora no estado da doença e a taxa de mortalidade diminuiu para 5,3% (BLANCO et al., 2005).

Como a terapia com células tronco na EM ainda está na fase experimental, os pacientes selecionados para estudos iniciais foram aqueles que apresentavam EDSS maior ou igual a 8,5, ou seja, pacientes com alto grau de incapacidade, geralmente em cadeira de rodas (LOH et al., 2007). EDSS (expanded disability score scale) é uma escala que avalia o grau de comprometimento e a progressão da doença, a nota varia de 0 a 10 e quanto maior o EDSS, maior a severidade dos sintomas. De acordo com Burt et al. (2003), pacientes com a forma secundária progressiva pareciam responder melhor à terapia com transplante autólogo quando comparadas aos pacientes com a forma primária progressiva. A presença de lesões gadolínio-positivo representa um marcador de atividade da doença na EM, e estas lesões mostraram-se regredir com o uso das células tronco autólogas (LOH et al., 2007).

As opções de tratamento para a forma secundária progressiva são limitadas. O medicamento mitoxantrona é rotineiramente utilizado para estabilizar a progressão da doença, entretanto, evidências sugerem que muitos são os benefícios clínicos alcançados com o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TAPPENDEN et al., 2010).

De acordo com Voltarelli (2004), o transplante de células tronco é uma opção promissora no tratamento da EM, pois tem a capacidade de suprimir parcialmente a inflamação e inibir a progressão da doença em 60% dos pacientes com quadros mais severos da EM. Embora, os resultados de várias pesquisas utilizando células tronco tenha se mostrado benéficas para os pacientes, é importante ressaltar que esta terapia possui riscos porque inibe o sistema imunológico na tentativa de reeducá-lo. Portanto, esta nova terapia, ainda na fase de pesquisa, seria indicada apenas para os casos mais graves da EM que não respondem à medicação disponível.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O incentivo a pesquisa de novas drogas e terapias que ampliem as perspectivas dos pacientes de Esclerose Múltipla são de fundamental importância. A EM é uma doença incapacitante, sendo considerada dentro das doenças desmielinizantes, a mais frequente. O uso de células tronco e a descoberta de novas drogas para ampliar o arsenal terapêutico é considerado uma esperança futura para as formas mais graves da doença que não respondem bem a terapia convencional.

REFERÊNCIAS

BLANCO Y. et al. Autologous haematopoietic- stem cell transplation for multiple. **The Lancet Neurology**. Vol.4, p. 54-63, January, 2005.

BURT, R.K., et al. Haematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. **Blood**, Vol. 8, p. 2373-2378, 2003.

CALLEGARO, D. et al. Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da Esclerose Múltipla: As evidências para o uso de imunossupressores, plasmaférese e transplante autólogo de células tronco. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, Vol. 60, São Paulo, Setembro, 2002.

FASSA, A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of pilot study. **Bone Marrow Transplant**. Vol. 20, p. 631-638, 1997

FOX, R.J. et al. Multiple sclerosis advances in understanding diadnosing and treating the underlying disease. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. Vol. 73,N 1, january 2006.

LOH, Y. S.M.; HWANG, W. Y.K.; RATNAGOPAL, P. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis. **Ann Acad Med Singapore**. Vol. 36, p.421-426, 2007.

MOREIRA, M. A. et al. Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da Esclerose Múltipla: As evidencias para o uso de glicocorticoides e imunomoduladores. **Arquivos Neuropsiquiatria**, Vol. 60, p. 875-880, 2002.

PEDROSA, R. et al. Introdução à Esclerose Múltipla. Elaborado pelo Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Biogen Idec, 1º Edição, 2010.

TAPPENDEN, P. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analyses. **Bone Marrow Transplant**. Vol. 45, p. 1014-1021, jun, 2010.

VOLTARELLI, J.C. Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabete melito do tipo I. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Vol. 26, p. 43-45, 2004.

WIJMEERSCH, B.V. ET AL. Autologous and allogenic haematopoietic stem cell transplation for multiple sclerosis: Perspective on mechanisms of action. **Journal of Neuroimmunology**. Vol. 197, p.89-98, july, 2008.