



#### FICHA TÉCNICA

#### Coordenadora do Projeto

Sónia Coutinho oniacoutinho@newsengage.p

#### Coordenadora Editorial

Sandra Silva sandrasilva@newsengage.pt

#### Produção & Design

Bárbara Mourinha barbaramourinha@lpmcom.pt

Conceição Matos saomatos@newsengage.pt

#### Pré-press e impressão

A reprodução total ou parcial de textos ou fotografias é possível, desde que indicada a sua origem (News Engage) e com autorização da Direção. Os artigos de opinião são da inteira responsabilidade dos seus autores.

Publicação isenta de registo na ERC, ao abrigo do Decreto Regulamentar 8/99, de 9/06, artigo 12°, número 1A.

#### Edição

Guia Esclerose Múltipla, a doença das 1000 caras é uma edição especial da News Engage, dirigida ao público aeral.

#### COM O APOIO DE:











# Nota de abertura

"Esclerose Múltipla – a doença das 1000 caras" é um projeto desenvolvido pela Sanofi Genzyme que tem como objetivo promover o acesso a informação fidedigna e de qualidade relativamente às várias vertentes da Esclerose Múltipla. Cada guia é dedicado a um aspeto específico da doença, sob o olhar de reconhecidos especialistas da área. O Prof. Doutor João Cerqueira — Neurologista do Hospital de Braga, Professor da Escola de Medicina da Universidade do Minho e Presidente do GEEM — assina o editorial. Este número, dedicado à Vitamina D, contou com a participação do Prof. Doutor Armando Sena, Neurologista no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central.



Ligada à saúde óssea e à regulação do sistema imunitário, a vitamina D, nomeadamente o seu papel na suscetibilidade e prognóstico da Esclerose Múltipla, tem sido alvo de interesse por parte da comunidade científica. Embora os benefícios da suplementação com vitamina D ainda necessitem de maior suporte científico – revelando-se um processo mais complexo do que se

esperava inicialmente –, o reforço tem mostrado ser uma mais valia na redução dos surtos e lesões em indivíduos com Esclerose Múltipla. Para além disso, esta suplementação tem mostrado um bom perfil de segurança nos estudos realizados. Desse modo, a prática da suplementação com vitamina D tem sido considerada uma boa terapia complementar pela maioria dos neurologistas.

# Informação é essencial

## Qual a importância deste tipo de iniciativas para os doentes com Esclerose Múltipla?

A Esclerose Múltipla é uma doença crónica que, uma vez diagnosticada, acompanha os doentes ao longo da vida. Como tal, a participação ativa do doente na gestão da sua doença é essencial, desde a adoção de hábitos de vida saudável até à adesão aos planos de tratamento e vigilância. Só com a participação ativa dos doentes e o seu envolvimento informado na gestão da sua doença é possível obter os melhores resultados e uma boa qualidade de vida. E para isso, manter os doentes bem informados e motivados, incluindo com guias como estes, é essencial.

#### Qual o papel do GEEM nestas iniciativas?

O GEEM é uma sociedade científica que reúne profissionais de saúde e investigadores interessados em melhorar os cuidados aos doentes com esclerose múltipla, através da formação, da investigação e da ação social e política. Dar o apoio científico e ajudar na disseminação de iniciativas como esta fazem parte da missão fundamental do GEEM e têm sido um marco da nossa ação desde a nossa criação.

#### De acordo com a sua prática clínica, acha que cada vez mais os doentes estão mais informados sobre a sua doença e tratamento disponíveis?

Sim, existem hoje em dia inúmeras fontes de informação a que os doentes podem recorrer para se manterem informados, inclusivamente várias em português. Já há muitos doentes bem informados e conscientes sobre o seu papel ativo na doença, mas ainda há muitos que não querem saber.

#### Sendo a Esclerose Múltipla uma doença complexa, qual a sua opinião sobre a evolução do panorama terapêutico?

Os tratamentos têm evoluído muito na última década. Atualmente dispomos de soluções muito eficazes para tratar a doença, adaptadas a diferentes níveis de atividade e mesmo diferentes preferências do doente. Infelizmente, ainda estamos longe da situação ideal já que há ainda alguns doentes, com formas mais agressivas



ou progressivas, que não têm medicação adequada, e há também alguns riscos e efeitos adversos importantes com a maioria dos fármacos eficazes.

#### Considera que os tratamentos atuais proporcionam uma boa qualidade de vida aos doentes?

Como referi, já há fármacos bastante eficazes e a sua diversidade permite alguma adaptação às preferências do doente, pelo que hoje em dia muitos doentes conseguem já ter uma boa qualidade de vida. Contudo, para um grupo ainda significativo de doentes, temos de continuar a procurar melhores soluções de tratamento.

#### Como vê a investigação nesta área?

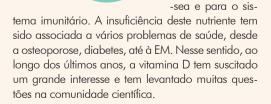
É uma área em que há muita investigação, não só no âmbito das causas e mecanismos da doença, mas também na prevenção e tratamento das suas consequências, como a disfunção cognitiva, a fadiga ou as alterações urinárias. Contudo, continuamos a necessitar de inovação em novos tratamentos e sobretudo tratamentos eficazes para as formas progressivas, e aqui os progressos têm sido lentos e difíceis.



As causas da Esclerose Múltipla (EM) não são bem conhecidas, mas a evidência científica parece apontar para uma combinação de fatores — ambientais e genéticos — que provocam alterações no sistema imunitário, causando lesões no sistema nervoso central (SNC). A nível de genética molecular, já se identificaram mais de 100 variantes associadas ao risco acrescido de desenvolvimento de EM, sendo que

as potencialmente mais relevantes parecem ter a ver com os genes envolvidos na resposta imunitária e no metabolismo da vitamina D. Essencial ao bom funcionamento do organismo, a vitamina D, obtida em grande parte através da exposição solar, é particularmente importante

para a saúde ós-



Poderá a vitamina D ter um papel modificador da EM?

Atualmente, observa-se que, em comparação com os indivíduos saudáveis, quem sofre de EM possui níveis mais baixos de vitamina D e que, embora possam haver outras razões, a incidência da patologia é maior em países mais afastados da linha do equador, cujo número diário de horas de sol é menor. Posto isto, para se perceber como os níveis de vitamina D podem influenciar o desenvolvimento de EM, alguns estudos incidiram em grupos de doentes mais específicos: nas grávidas e nos portadores em idade pediátrica.

Quanto à gravidez, verificou-se que os bebés que nascem com níveis muito baixos de vitamina D têm maior probabilidade de desenvolver EM. Apesar dos dados sugerirem que poderão haver fatores de risco ambientais antes do parto, após este momento também há aspetos interessantes a salientar: menores valores de vitamina D nos primeiros anos de vida estão relacionadas com maior risco de EM; em adolescentes, também há uma ligação entre fases iniciais de EM e baixa exposição solar.

Perante estas informações, alguns investigadores têm colocado a hipótese de a vitamina D, equacionando fatores como dose e segurança, ter algum papel modificador da EM, o que, a ser verificado, representaria uma mais valia no contexto da prevenção e tratamento desta patologia. Contudo, como os estudos realizados neste âmbito têm produzido resultados muito variáveis, e como a sua elaboração tem algumas limitações, o debate sobre a suplementação está longe de ser livre de controvérsias.

## Prós e contras da suplementação com vitamina D

A favor do papel protetor da vitamina D na EM, destacam-se os resultados de alguns estudos em países nórdicos, onde a suplementação com vitamina D se relaciona com uma menor incidência da doenca. Todavia, em determinadas estudos, o benefício também parece estar ligado à progressão da doença. As mais-valias registadas, nem sempre simultâneas e com grande variabilidade entre estudos, prendem--se sobretudo com a redução da taxa anualizada de surtos, com a redução e novas lesões ativas ou eventos inflamatórios e com o protelar da progressão de incapacidade e da perda de volume cerebral e consequente função cognitiva. Os mecanismos por detrás destes efeitos não são bem explícitos, apesar de alguns estudos associarem a adição de vitamina D a uma diminuição de número de células imunes causadoras de dano na EM e à remielinização.

Para exemplificar, é possível referir dois ensaios clínicos randomizados recentes sobre a suplementação com elevadas doses de vitamina D – SOLAR, com 14 mil UI diárias, e CHOLINE, com 100 mil UI a cada duas semanas. Embora tenham mostrado alguns destes benefícios secundários, em comparação com o placebo, nenhum atingiu os endpoints primários de "diferença entre número de doentes sem atividade da doença ou surtos" na semana 48 e 96, respetivamente.

Como tal, do lado oposto da discussão, os argumentos utilizados são relativos ao facto de os resultados não serem consistentes ou suficientemente robustos. Para além disso, quando em excesso, a vitamina D comporta o risco de toxicidade e de aumento de cálcio e fósforo e de calcificação de vários tecidos corporais.

Por não haver conclusões claras sobre o papel da vitamina D na prevenção e no tratamento da EM, há algum receio na prática clínica de recomendar a suplementação de vitamina D em doses elevadas. A nível europeu, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos sugere que não se deve ultrapassar o consumo de 100 microgramas de vitamina D em adultos.

### Denominador comum entre especialistas

Ainda que as opiniões divirjam quanto ao papel da vitamina D na EM, no 35.º Congresso do European Comittee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2019) houve um consenso geral



a favor da suplementação diária, mas em pequenas doses diárias.

Face aos argumentos de associação entre deficiência de vitamina D e aumento de risco de desenvolvimento de EM e de o risco ser menorizado nos indivíduos com níveis sanguíneos normais e/ou relativamente elevados, a Direção-Geral da Saúde (DGS), na norma 004/2019, de 14 de agosto deste ano, explana que "tem sido considerada boa prática fazer terapêutica de suplementação, nomeadamente em doentes com EM ou em risco de EM, por exemplo com síndrome clínico isolado ou síndrome radiológico isolado". Todavia, a entidade portuguesa acautela que "não existem estudos de revisão sistemática ou de meta-análise que suportem com robustez uma tal atitude".

Acima de tudo, é importante, como para qualquer indivíduo, manter os níveis de vitamina D normalizados. Para isso, é necessário haver uma adequada exposição solar e uma correta dieta. Esta última poderá ser feita por via do consumo de certos alimentos – óleo de peixe, ovos, fígado, leite, margarina e cereais ou iogurtes enriquecidos – e/ou por via da suplementação, sabendo que o seu intuito não é, porém, curativo. Antes de qualquer mudança na alimentação, o indivíduo com EM deverá sempre obter aconselhamento do profissional de saúde que o acompanha.



# O especialista responde...



A utilização de suplementos de vitamina D em doentes com esclerose múltipla (EM) não é consensual entre a classe médica. Qual a sua opinião?

Não é bem assim. Penso que, entre os neurologistas especialistas em EM, é hoje consensual que os doentes com insuficientes níveis de 25 (OH) D no soro, entre 40-60 ng/ml (100-150 nmM/L), devem fazer suplemento. Como isso é muito frequente, os centros de EM devem ter pelo menos a grande maioria de seus doentes a fazer suplementação.

Quando falamos do uso de suplementos de vitamina D em doentes com EM, falamos em termos preventivos ou terapêuticos?

Falamos em termos preventivos e terapêuticos. A generalidade dos estudos sugere que a existência de baixos níveis da vitamina logo à nascença poderão constituir um risco para o desenvolvimento da EM. No caso de o indivíduo ser já portador da doença, esse suplemento poderá ser benéfico para a sua evolução e assim constituir um complemento terapêutico ao fármaco imunomodulador/imunossupressor que esteja a utilizar.

Que benefícios se podem esperar com a suplementação em vitamina D neste contexto?

Essa é uma pergunta difícil de responder no estado atual das investigações. Os trabalhos publicados não são comparáveis por várias razões e não são concordantes quanto aos benefícios da suplementação. Alguns sugerem uma redução na taxa de surtos e até na progressão da incapacidade... e outros não! Contudo, mesmo na ausência de aparentes benefícios clínicos, trabalhos recentes sugerem uma proteção contra o desenvolvimento de novas lesões e promoção de remielinização (avaliado pela ressonância magnética). Na situação atual, o que não podem existir demasiadas expetativas, pelo menos a curto ou médio-prazo, sobre um generalizado e consistente benefício clínico com esta suplementação.





O que nos diz a evidência atualmente disponível a este respeito? Há ensaios clínicos a decorrer neste âmbito? O que pode o futuro próximo trazer-nos em termos de evidência científica neste campo?

Já respondi em parte a essa pergunta. Claro que é preciso aguardar mais estudos, sobretudo de longa duração e em doentes com diferentes atividades da doença e estádios ou formas de evolução. A complicar o cenário, é possível que o tipo da terapêutica imunomoduladora/imunossupressora concomitante tenha influência nos resultados com a suplementação. É ainda possível, que os benefícios desta ou as doses adequadas para os obter variem com o género, pois as ações anti-inflamatórias da vitamina

D são mais acentuadas nas mulheres, pelo menos em parte, devido a interações do seu metabolismo com os estrogénios. Estão em curso muitos estudos relacionados com esta temática de grande interesse fisiopatológico e eventualmente de impacto clínico por exemplo, sobre as ações da radiação UV (cujos benefícios não serão só mediados pela vitamina D); sobre as interações da vitamina com a microbiota intestinal e outras vias metabólicas e hormonais moduladoras dos mecanismos inflamatórios e neurodegenerativos; sobre as relações da vitamina com a infeção pelo vírus Epstein-Barr. No entanto, as investigações que me parecem poder vir a ter brevemente grande importância clínica relacionam-se com os níveis séricos dos neurofilamentos de cadeia-leve. Já existem resultados preliminares sugerindo que a suplementação de vitamina D pode reduzir os níveis séricos dos neurofilamentos. O seu doseamento poderá assim vir a constituir um meio de monitorizar a dose mais adequada num determinado doente. O caminho da Medicina personalizada.

# Na sua opinião, todos os doentes com EM são elegíveis para a uso de suplementos de vitamina D?

Todos os doentes, sejam os com síndrome clínico isolado, EM com surtos e formas progressivas, são elegíveis para utilizarem suplemento de vitamina D. As doses atualmente recomendadas estão entre 10000-14000 UI/dia. Mas existe muita incerteza quanto à dose ideal para um doente particular e é obrigatório controlar os seus níveis no soro, bem como os de cálcio e fosfato. A suplementação diária é preferível à administração de doses mais altas com intervalos de semanas ou meses, pois estas podem ser tóxicas e levam a maiores flutuações dos níveis da vitamina. Não esquecer que a hipercalcémia pode agravar a doença. Como diferentes doentes podem responder laboratorialmente (e eventualmente clinicamente) de forma diversa a determinada dose de suplemento, é indispensável uma monitorização analítica periódica. Também aqui, a abordagem deve ser personalizada.

## Consulte mais informação em:

#### www.emonetooneportugal.pt

Associação Nacional de Esclerose Múltipla (ANEM)

www.anem.org.pt Rua Júlio Dinis, 247 - 4420 – 481 Valbom, Gondomar (09h00 – 17h00) T.: 224 631985 | Tel.: 965 055 885 | anem@anem.org.,

#### Associação Todos com a Esclerose Múltipla (TEM)

www.tem.com.pt Rua André Soares, 216 - 4715-002 Braga geral@tem.com.pt

### Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM)

www.spenn.pi Rua Zófimo Pedroso, 66 - 1950-291 Lisboa (9h00– 13h00 e 14h00– 18h00) T.: 218 650 480 | Tel.: 934 386 904 | spem@spem.pt

