

Esclerose múltipla em doentes mais idosos: Uma população de doentes com necessidades únicas



Prof. Gavin Giovannoni

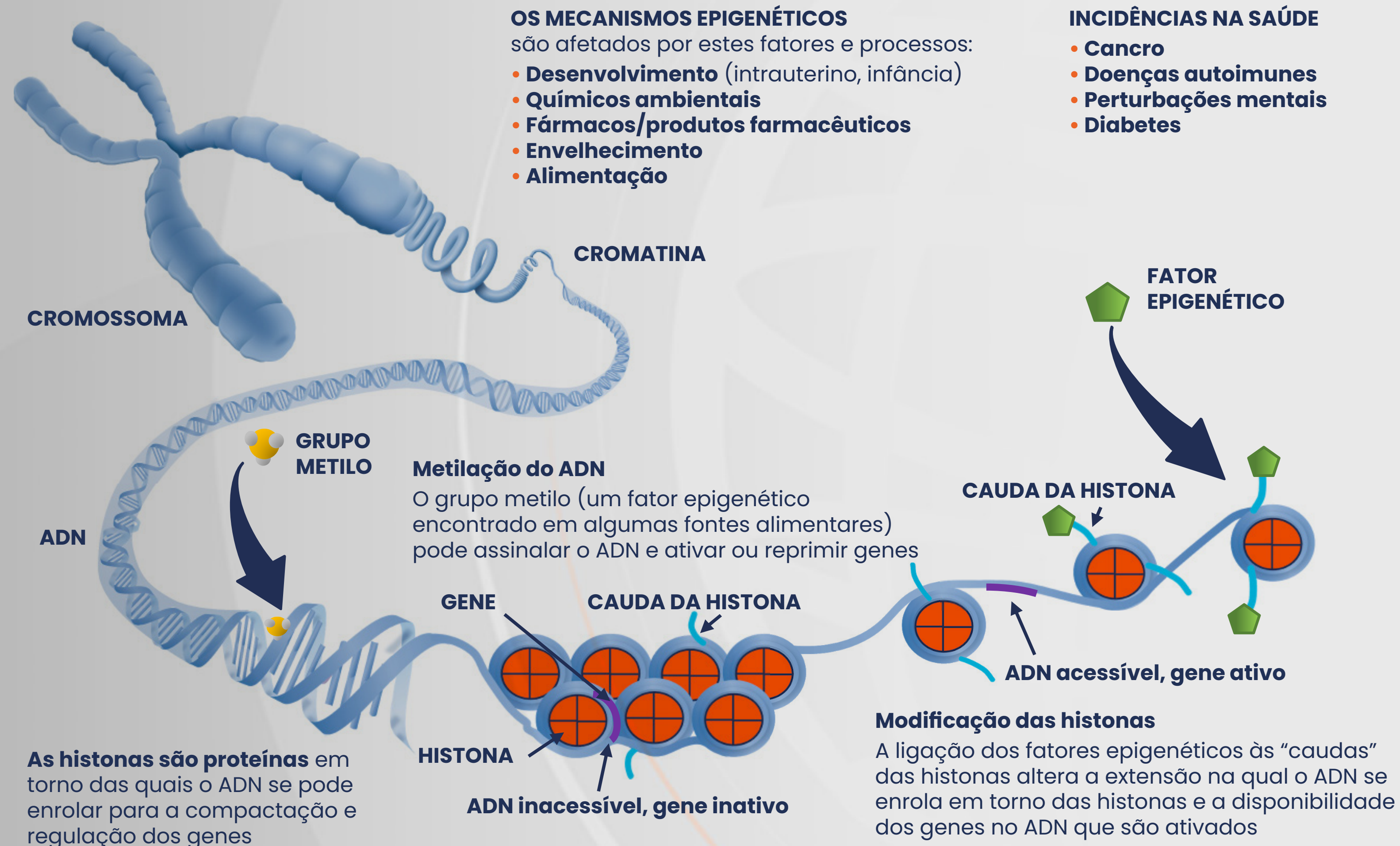
Professor de Neurologia, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela touchIME® a garantir que revelam tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A touchIME® não endossa nem sugere implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A touchIME® não aceita qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

**O que são a imunossenescência e a neurossenescência,
e de que forma afetam os doentes mais idosos com EM?**

Biologia da senescência¹⁻⁴



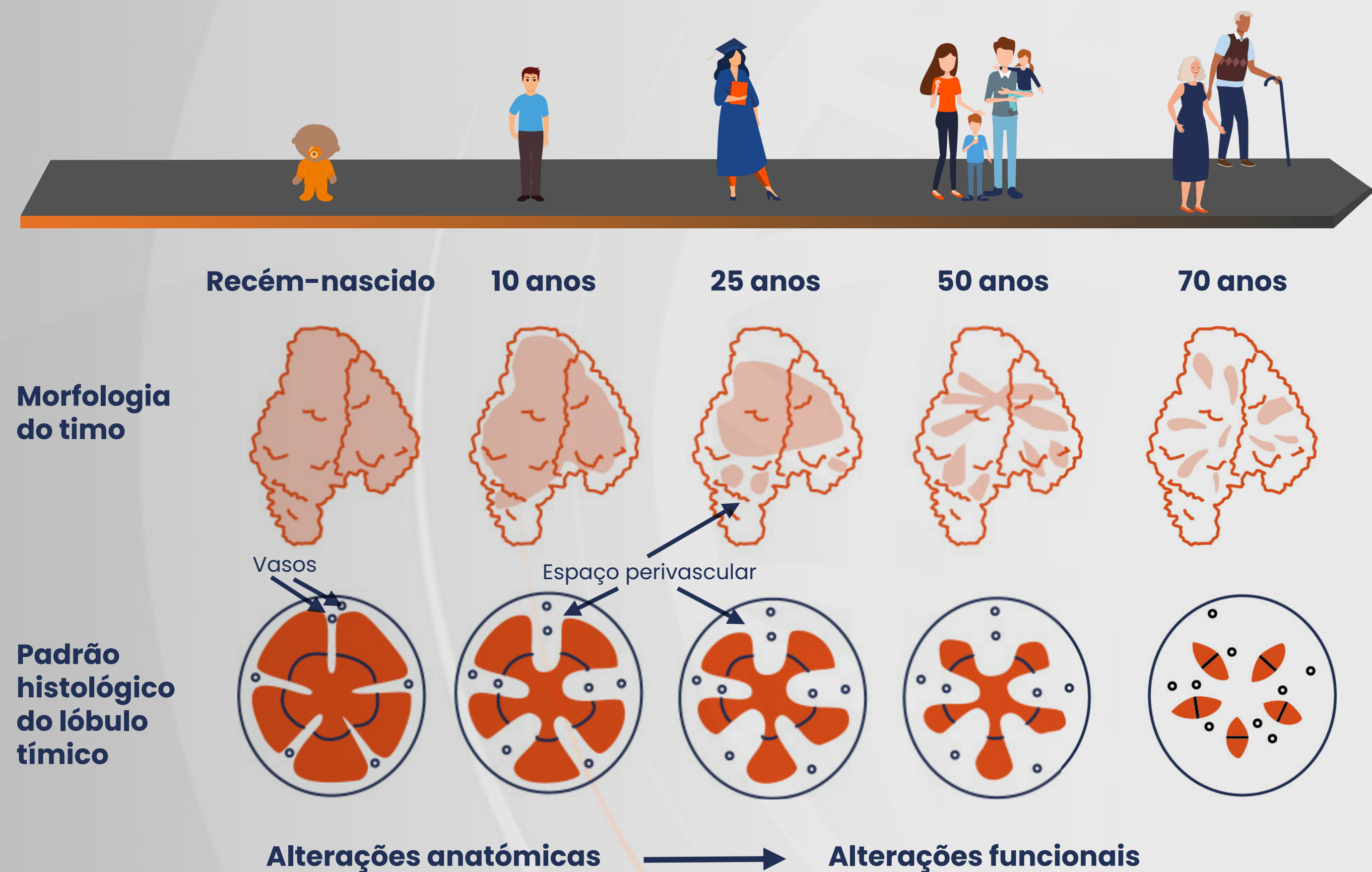
As alterações associadas à idade afetam vários sistemas¹⁻¹⁰



Sistemas	Eventuais alterações
Nervoso	Atrofia cerebral
Linfático/imunitário	Imunossenescência
Cardiovascular	<u>Aterosclerose</u>
Endócrino	Aumento da <u>adiposidade</u>
Muscular	Perda de massa; fraqueza
Digestivo	Maior sensibilidade, trânsito mais lento
Reprodutor	<u>Menopausa/andropausa</u>
Dermatológico	Elastose
Esquelético	<u>Osteoporose</u>

1. NIH, National Institute on Aging. Disponível em: <https://permanent.fdlp.gov/gpo46777/biology-of-aging.pdf>; 2. Goronzy JJ, Weyand CM. *Nat Immunol*. 2013;14:428–36; 3. Wannamethee SG, et al. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1339–46; 4. Mayo Clinic. Disponível em: www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/womens-health/in-depth/belly-fat/art-20045809; 5. Goldspink G. *J Aging Res*. 2012;2012:158279; 6. Bitar K, et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:490–501; 7. Mayo Clinic. Disponível em: www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/mens-health/in-depth/male-menopause/art-20048056; 8. NIH, National Institute on Aging. Disponível em: <https://order.nia.nih.gov/sites/default/files/2018-09/menopause.pdf>; 9. Lifshitz OH, Tomecki KJ. Disponível em: <https://teachmemedicine.org/cleveland-clinic-the-aging-skin/>; 10. NIH News in Health. Disponível em: <https://newsinhealth.nih.gov/2015/01/osteoporosis-aging> (todas as ligações na Internet acedidas em março de 2021).

A imunossenescência começa relativamente cedo¹⁻³



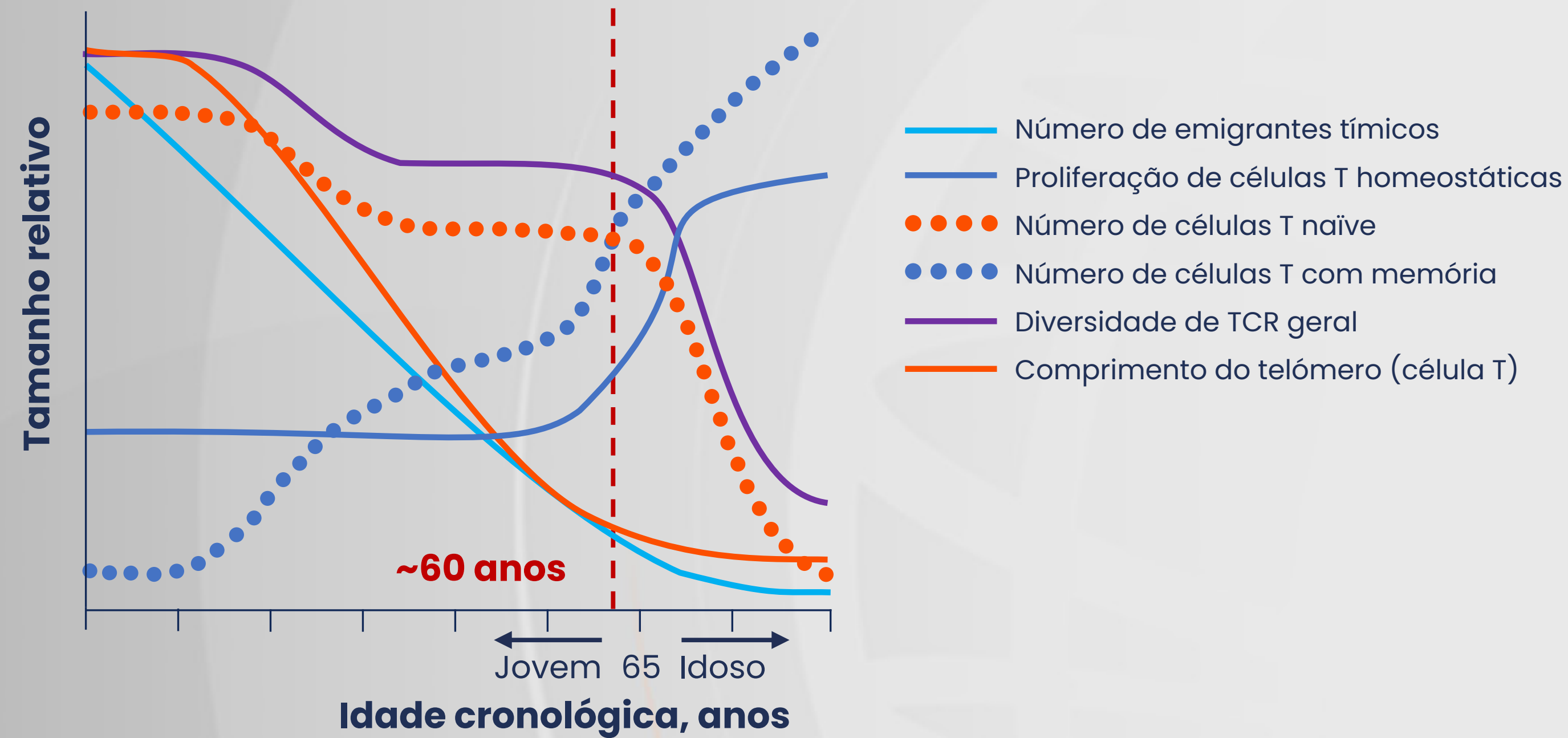
O declínio da função imunológica começa na fase inicial da vida, intensifica-se até à meia-idade e agrava-se com a idade

1. Farber DL, et al. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:24–35; 2. Goronzy JJ, Weyand CM. *Nat Immunol.* 2013;14:428–36; 3. Thomas R, et al. *Immun Ageing.* 2020;17:2.

Resumo das principais alterações no sistema imunitário devido à imunossenescência

Células afetadas	Função afetada pelo envelhecimento
Células NK	Eliminação de células infectadas/citotoxicidade Produtos das citocinas
Neutrófilos e monócitos/macrófagos	Quimiotaxia Eliminação do agente patogénico/função microbicida Fagocitose Sinalização TLR
Células dendríticas	Fagocitose Apresentação do antígeno
Células T	Redução das células T naïve (CD4 e CD8) Aumento das células T com experiência de antígeno (CD4 e CD8) Redução da diversidade de células T
Células T CD4 e células B	Respostas dos anticorpos de alta afinidade
Células B	Redução das células B naïve Recombinação de mudança de classe, hipermutação somática Redução do repertório (redução da resposta ao neoantígeno)

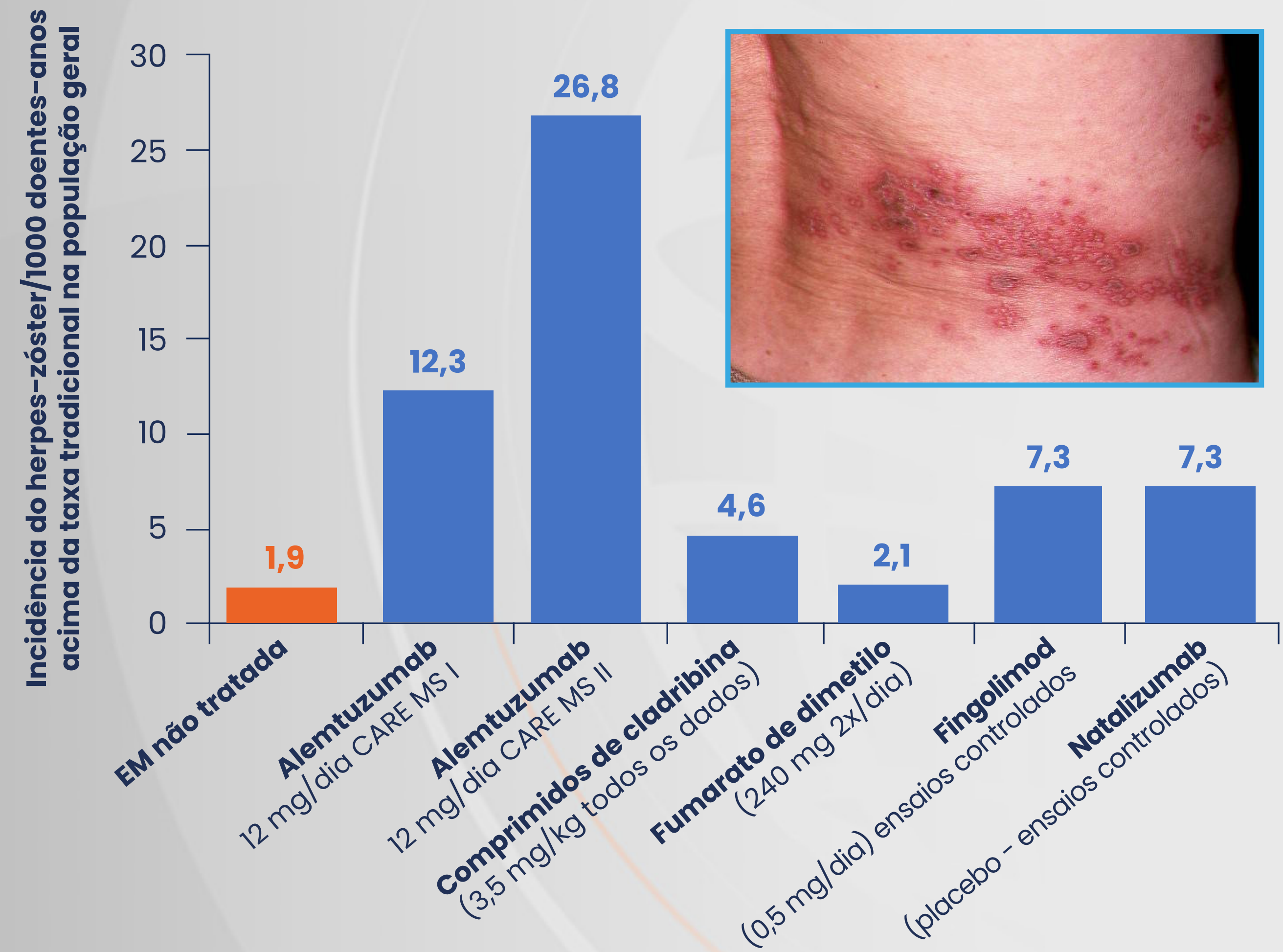
Imunossenescência



Envelhecimento e alterações nos linfócitos causadas por TMD afetam o risco de LMP em doentes com EM

TMD	Casos de LMP	Idade do doente de LMP (anos)
Natalizumab	763 em >181 300 doentes	15–73
Fingolimod	19 em >225 000 doentes	34–71
Fumarato de dimetilo	5 em >270 000 doentes	54–66
Ocrelizumab	0 em >40 000 doentes	
Teriflunomida	0 em >71 000 doentes	
Alemtuzumab	0 em >18 400 doentes	

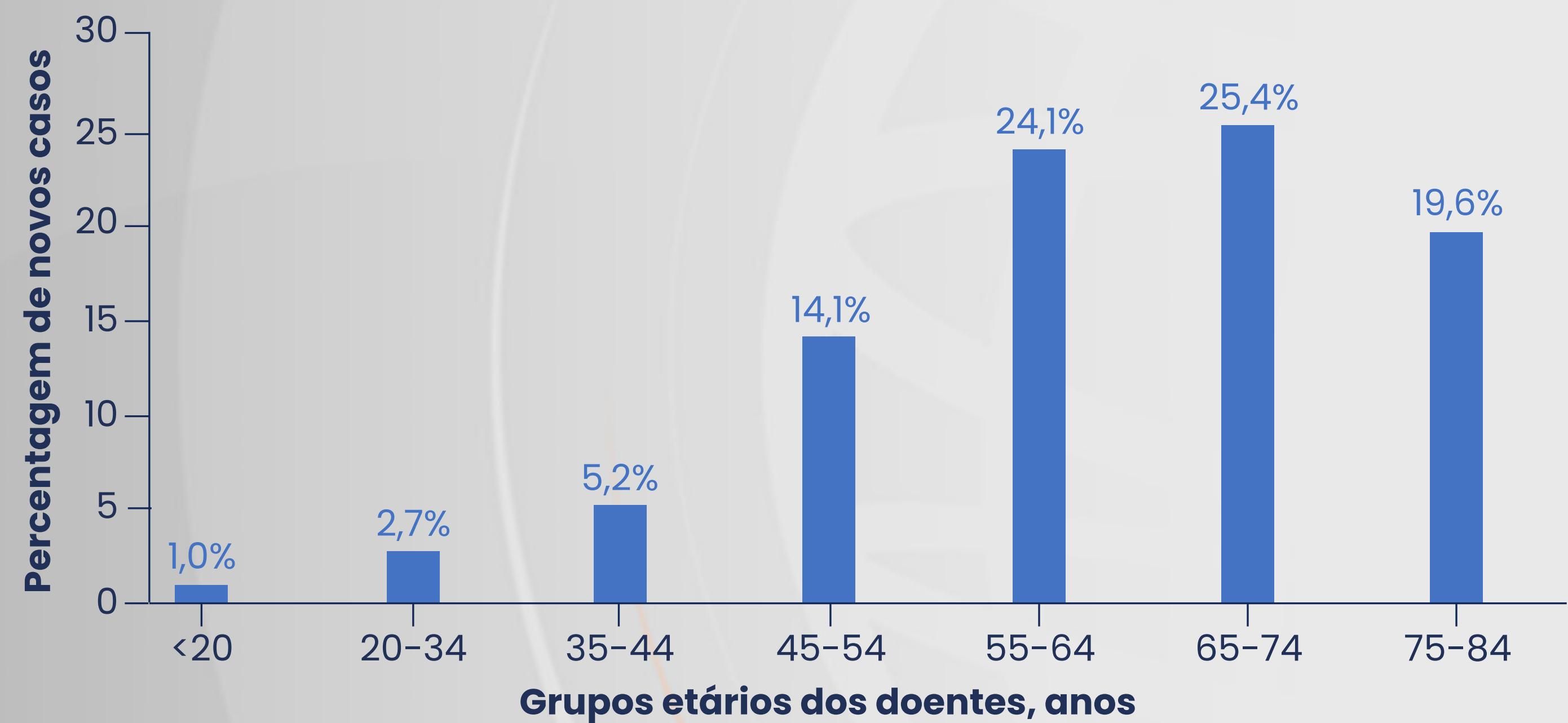
Incidência do herpes-zóster por 1000 doentes-anos nos diferentes tratamentos da EM^{1,2}



2x/dia, duas vezes ao dia; EM, esclerose múltipla.
1. Arvin AM, et al. *JAMA Neurol.* 2015;72:31–9; 2. Cook S, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:157–67.

Aumento do risco de malignidades com o envelhecimento

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DE NOVOS CASOS DE CANCRO (TODOS OS TIPOS) NA POPULAÇÃO GERAL

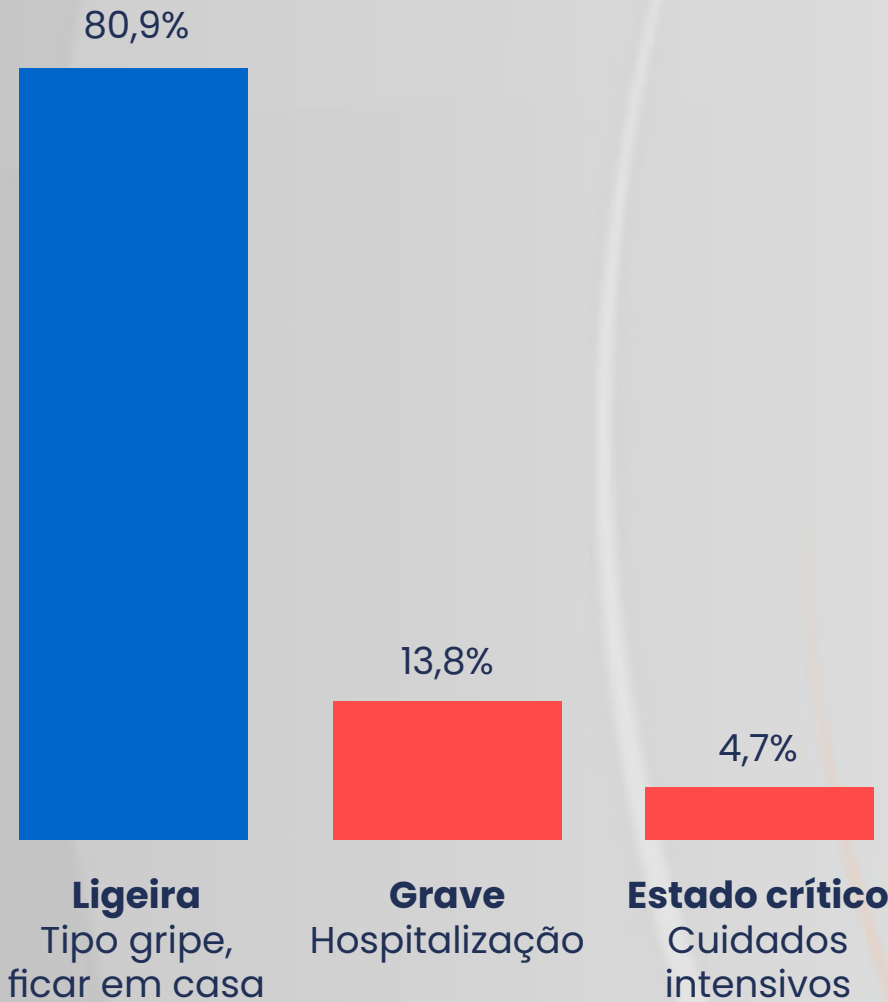


O avançar da idade é o fator de risco mais importante para a generalidade dos cancros e para muitos tipos de cancro individuais

COVID-19: Considerar a epidemiologia destes fatores de risco na população geral

A maioria das infecções são ligeiras

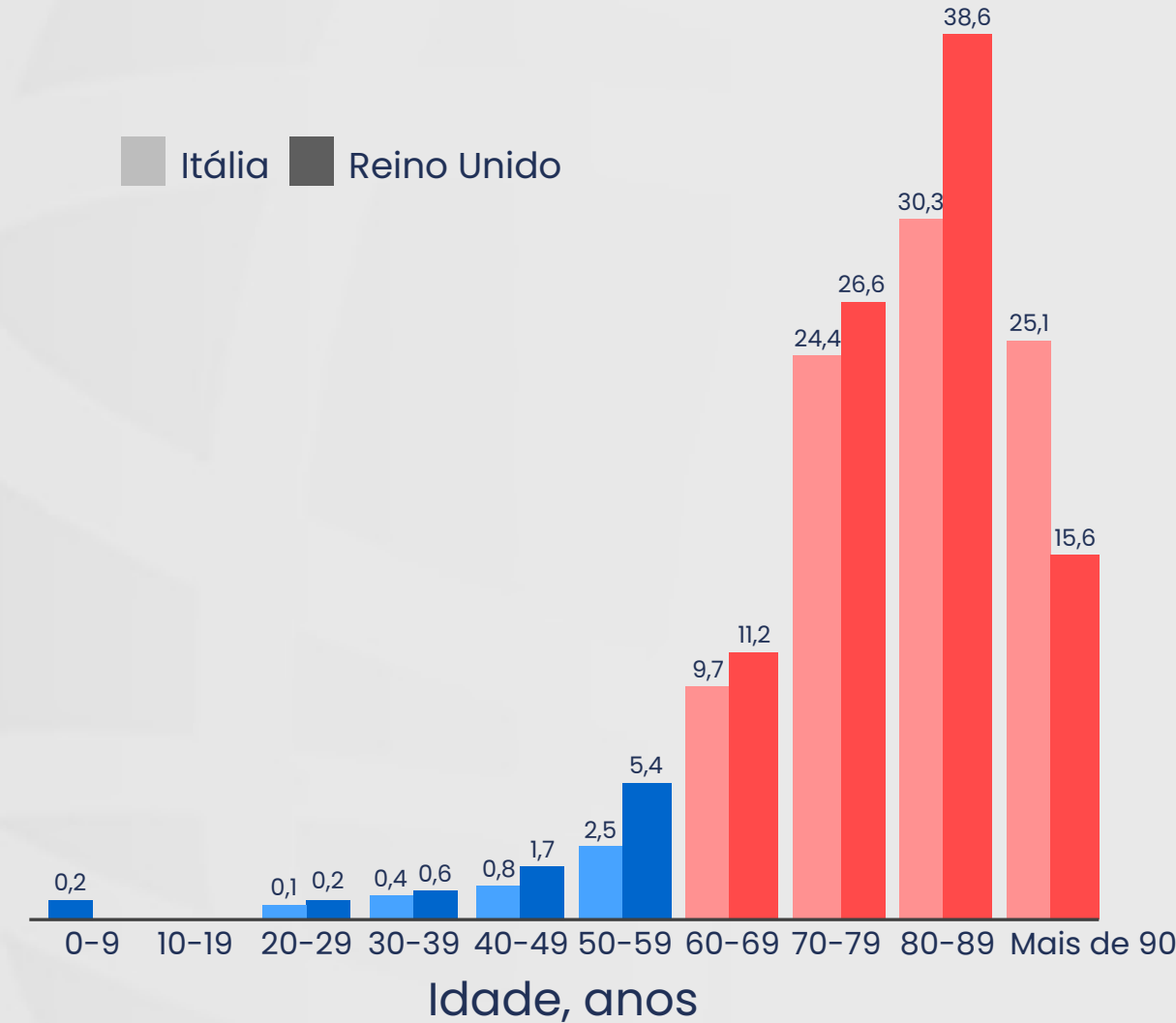
Fontes: Centro chinês de Controlo e Prevenção de Doenças; **N=44 672**



Gravidade dos sintomas

Os doentes com ≥60 anos de idade estão em maior risco

Fontes: Portal italiano de Epidemiologia para a Saúde Pública, Instituto Nacional de Estatística do Reino Unido; **N=24 923**



Taxa de mortalidade (%) por faixa etária

Fragilidade: os doentes mais velhos são mais vulneráveis a danos pulmonares e, regra geral, têm menos probabilidades de uma triagem adequada (por exemplo, devido a uma deficiente resposta à febre, demência, etc.)

COVID-19: Considerar estes fatores de risco – Epidemiologia Covisep na população com EM



Estudo de coortes observacional, multicêntrico e retrospectivo realizado em centros especializados em EM e hospitais gerais



347 doentes (idade mediana [DP]: 44,6 [12,8] anos, 249 mulheres; duração mediana da doença [DP]: 13,5 [10,0] anos)



Gravidade da COVID-19, demografia, histórico neurológico, EDSS, comorbidades, características e resultados da COVID-19

Comorbidade	R ² cumulativo
EDSS	0,20
Idade	0,26
Obesidade	0,27

Variabilidade cumulativa da COVID-19 grave

Nesta coorte da EM, a incapacidade, a idade e a obesidade foram identificadas como principais fatores de risco no que respeita à gravidade da COVID-19

Conclusões

O envelhecimento normal ou a senescência estão associados

- Involução tímica
- Redução na diversidade do repertório
- Perda de células T naïve
- Proliferação homeostática desregulada
- Expansão clonal potenciada por CMV e EBV

Aviso da memória de recuperação da vacina

Redução das respostas à vacina

Aumento da suscetibilidade a infeções

Infeções relacionadas com a idade e infeções oportunistas

- Por exemplo, infeções pneumocócicas
- Por exemplo, LMP

Risco mais elevado de acontecimentos adversos

- Infeções
- Malignidades secundárias

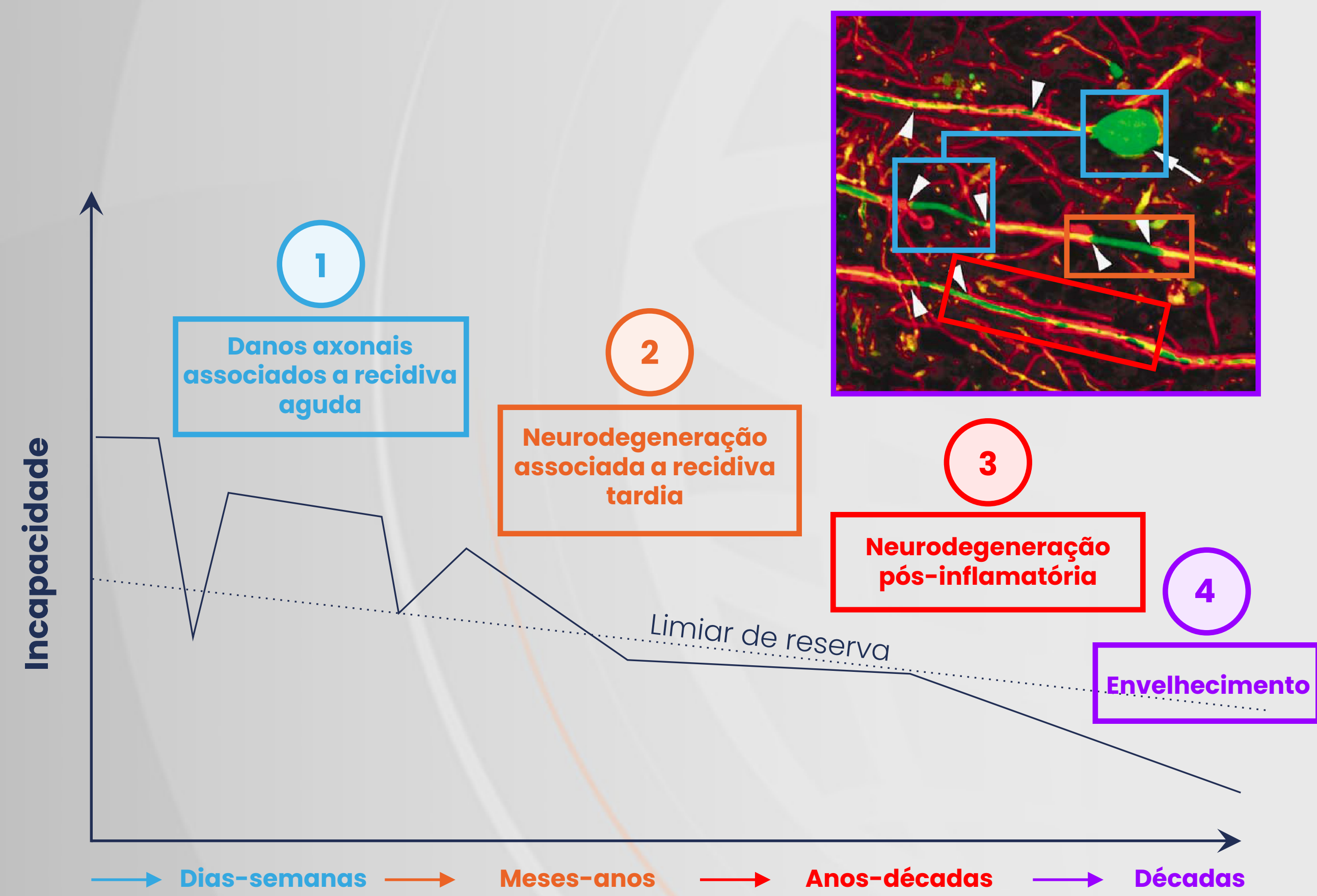
Redução da reserva tímica e da medula óssea

Potencial impacto no tratamento da EM

- Motor para a progressão da doença
- Redução da resposta terapêutica a TMD
- Comorbidades que interagem com TMD

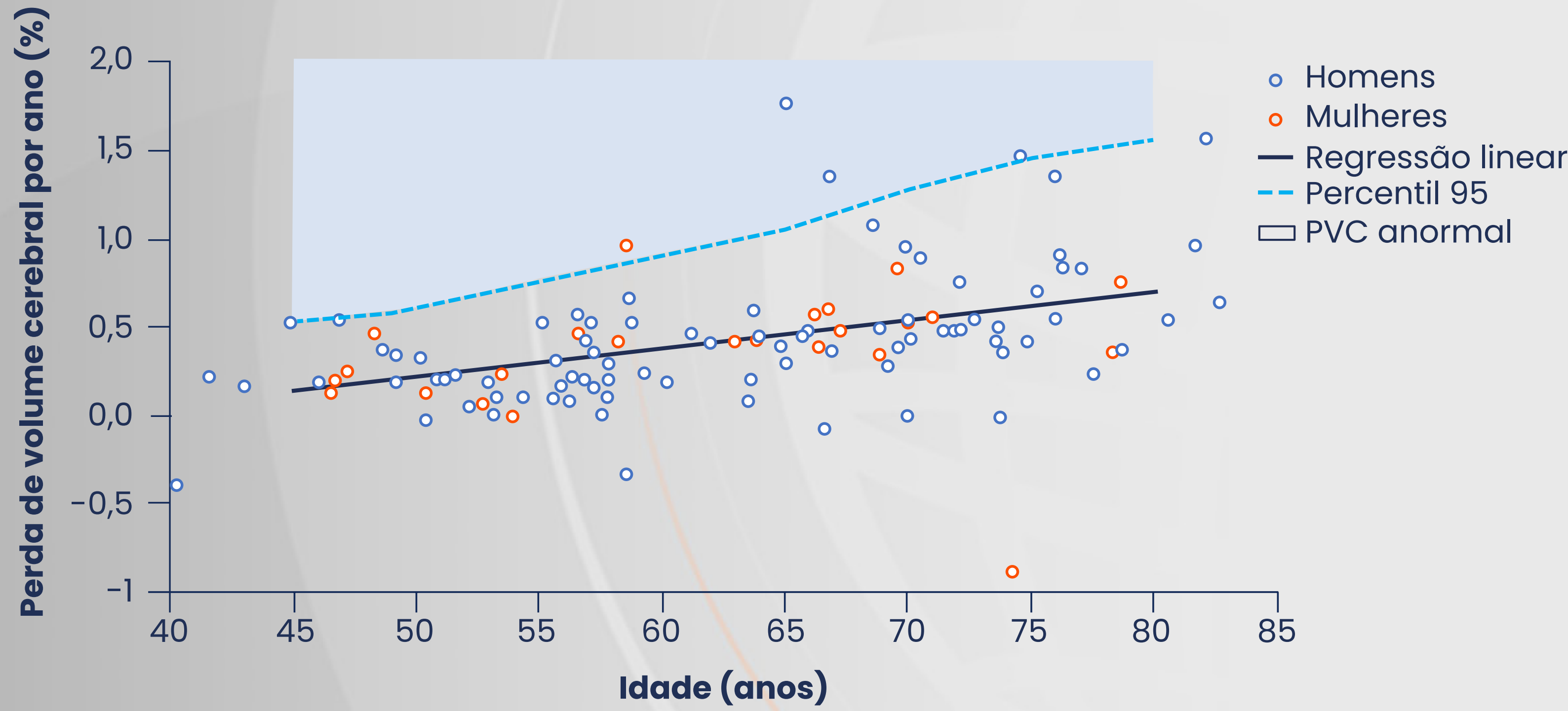
Qual é o papel das TMD em doentes de EM mais idosos?

O envelhecimento é um dos mecanismos que sustenta o avanço da EM^{1,2}

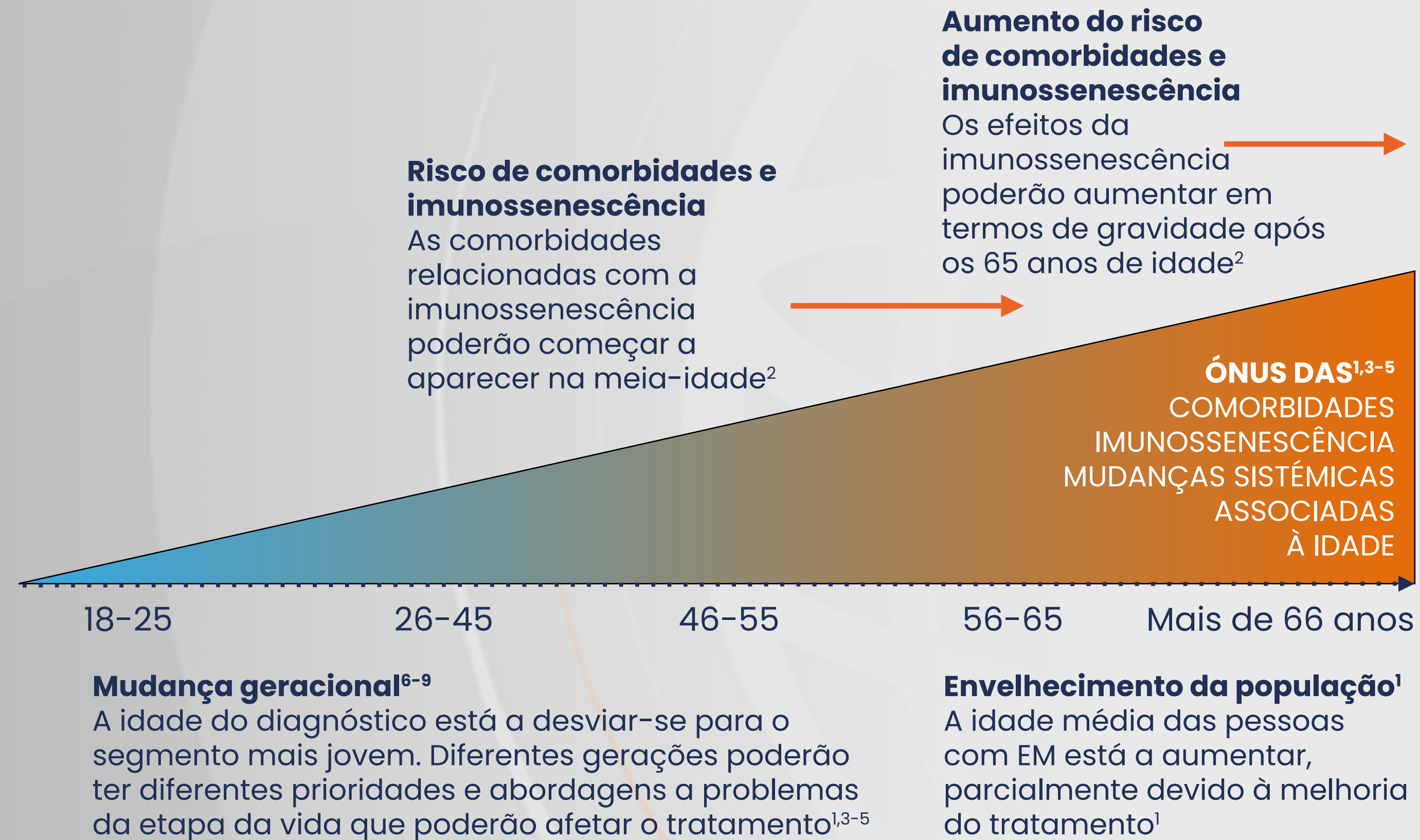


1. Trapp BD, et al. *N Engl J Med*. 1998;338:278–85; 2. Giovannoni G, 2019. Disponível em: www.multiple-sclerosis-research.org/2019/04/old-age-how-is-it-going-to-affect-me (acedido em março de 2021).

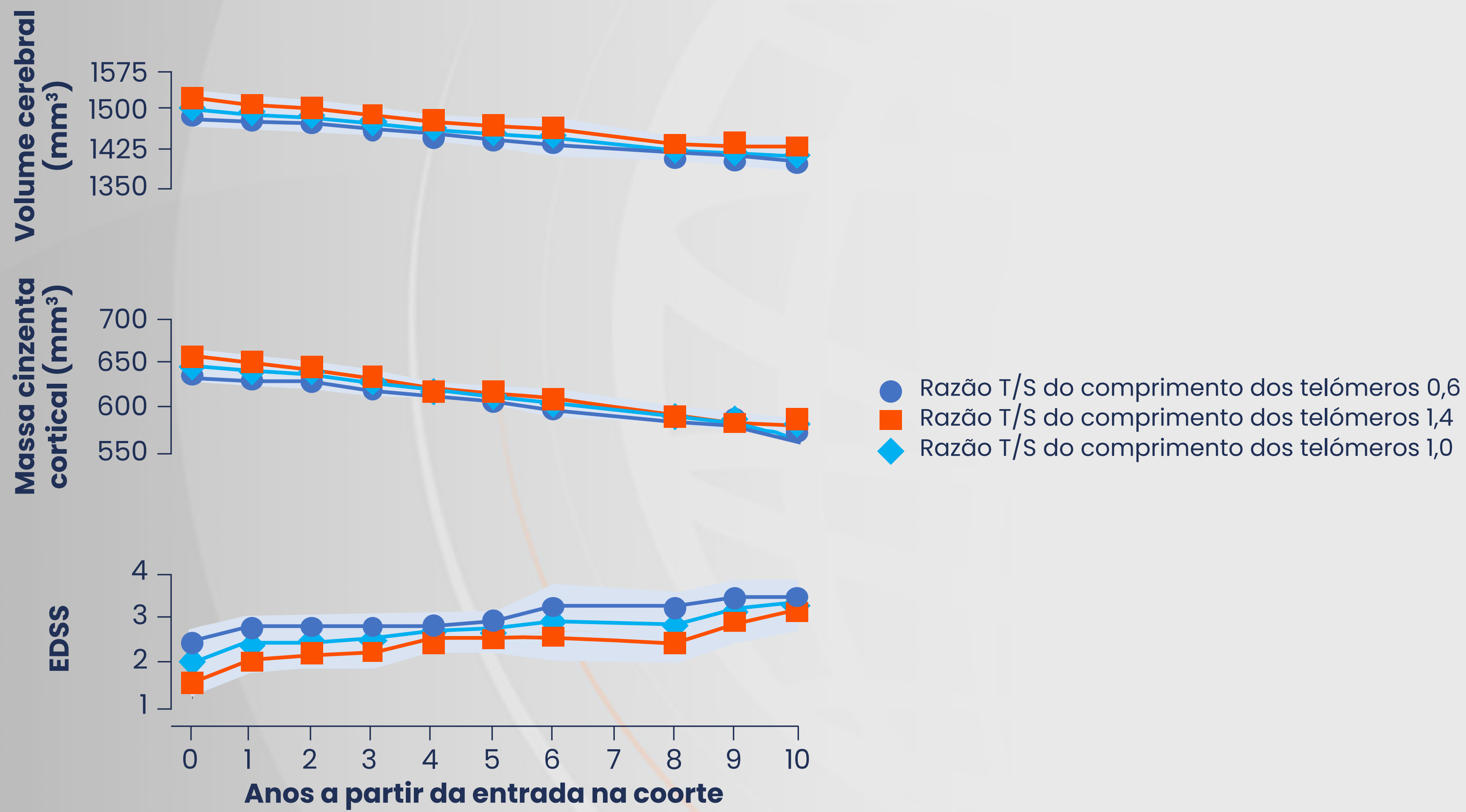
Perda de volume cerebral estimada utilizando SIENA/FSL: Volumetria cerebral longitudinal em adultos saudáveis



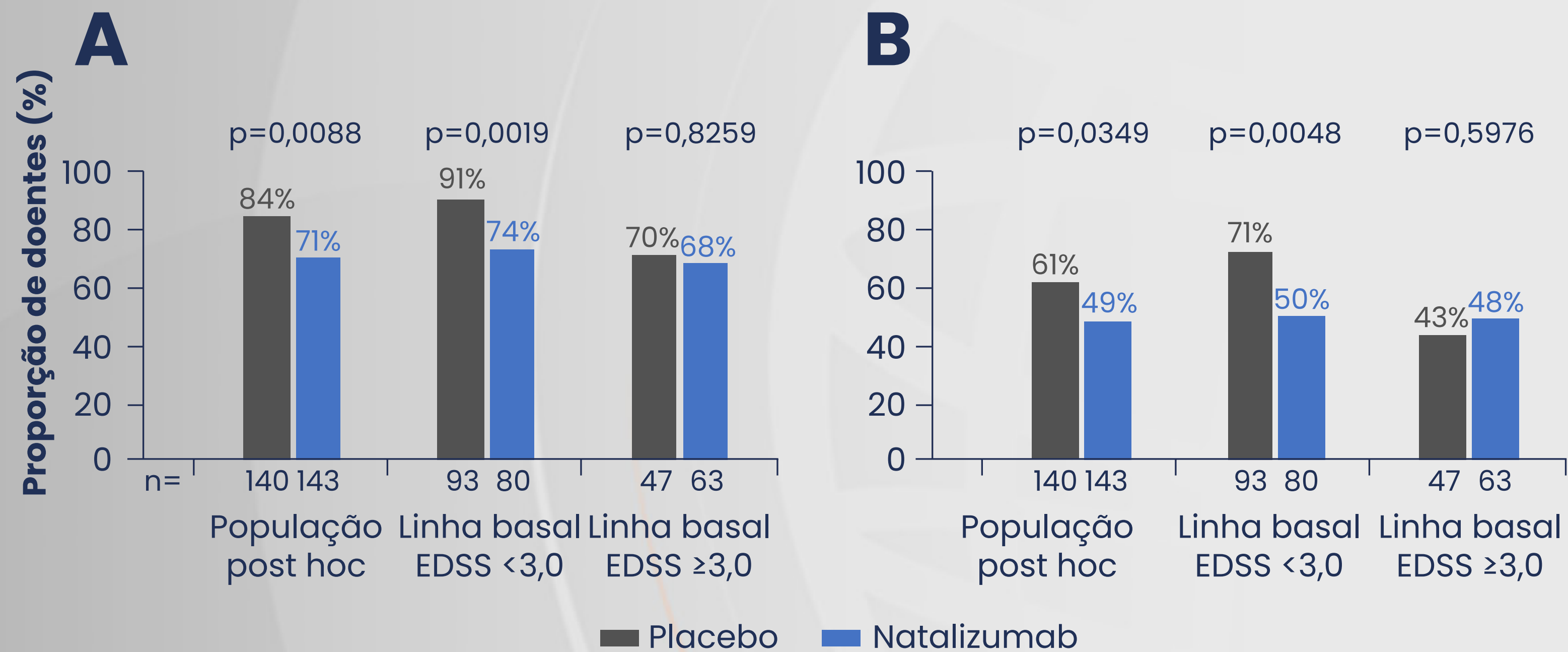
O envelhecimento é um fator significativo que afeta a evolução da EM



O comprimento dos telômeros está associado ao avanço da incapacidade na EM

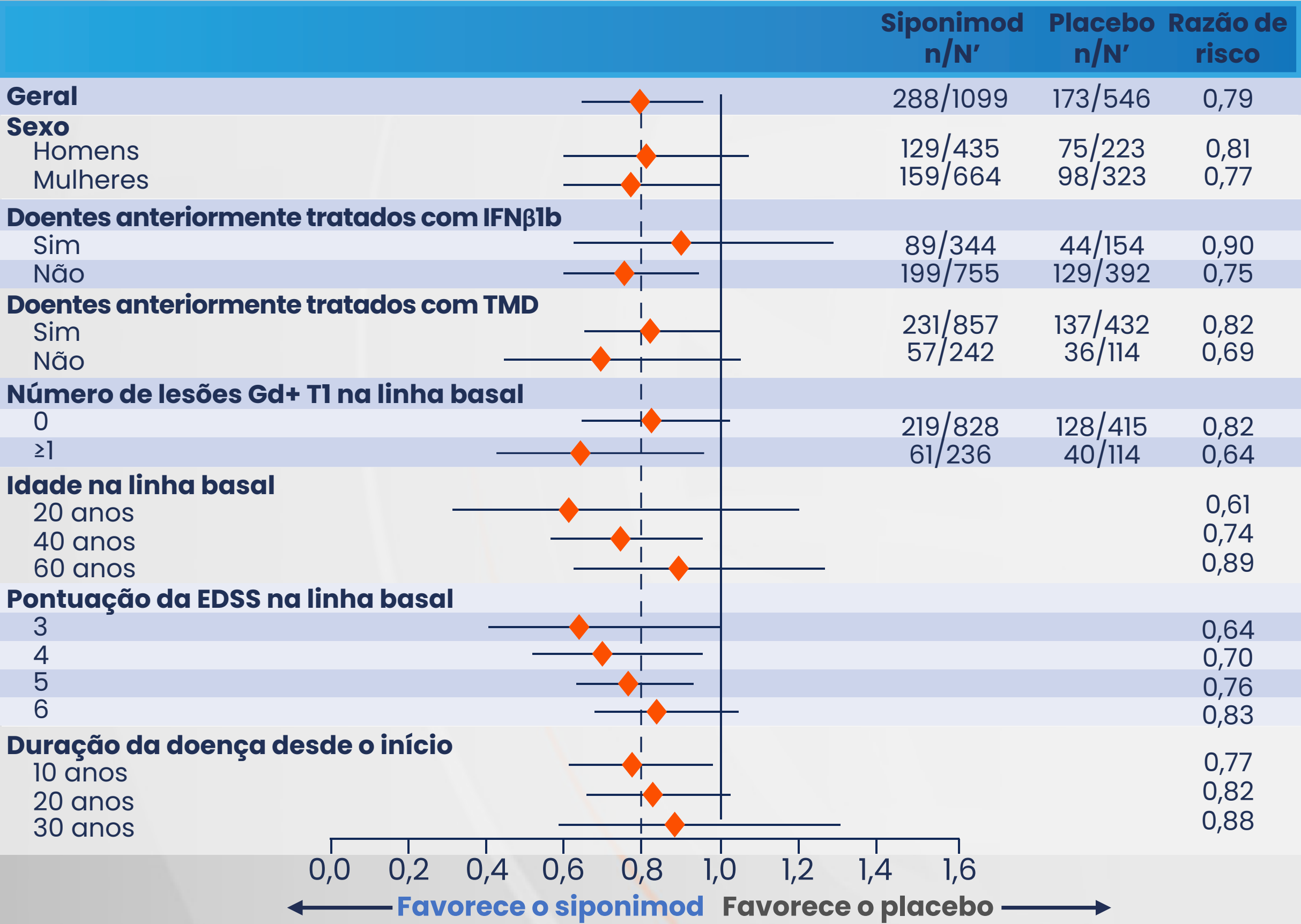


Natalizumab e recuperação clínica de recidivas

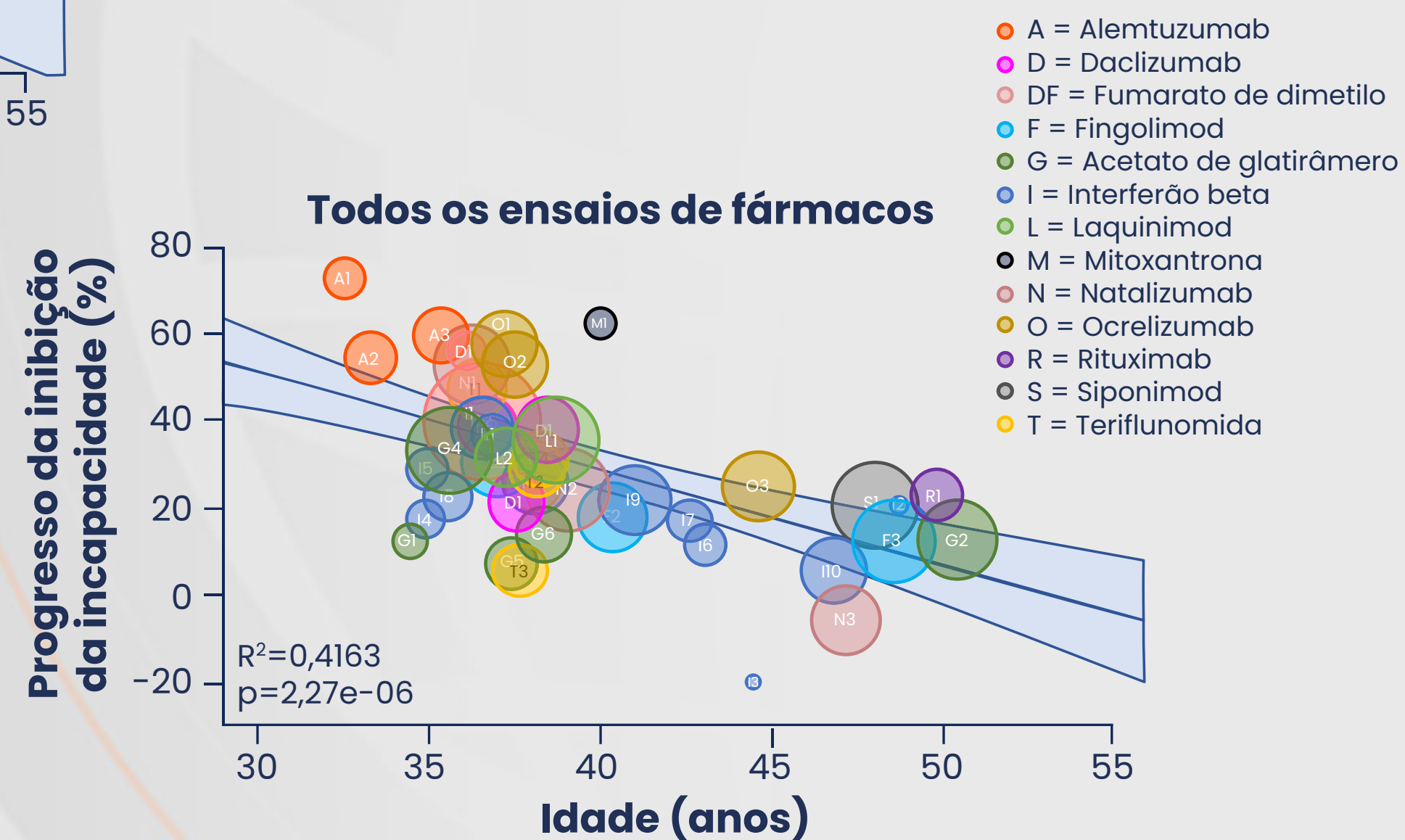
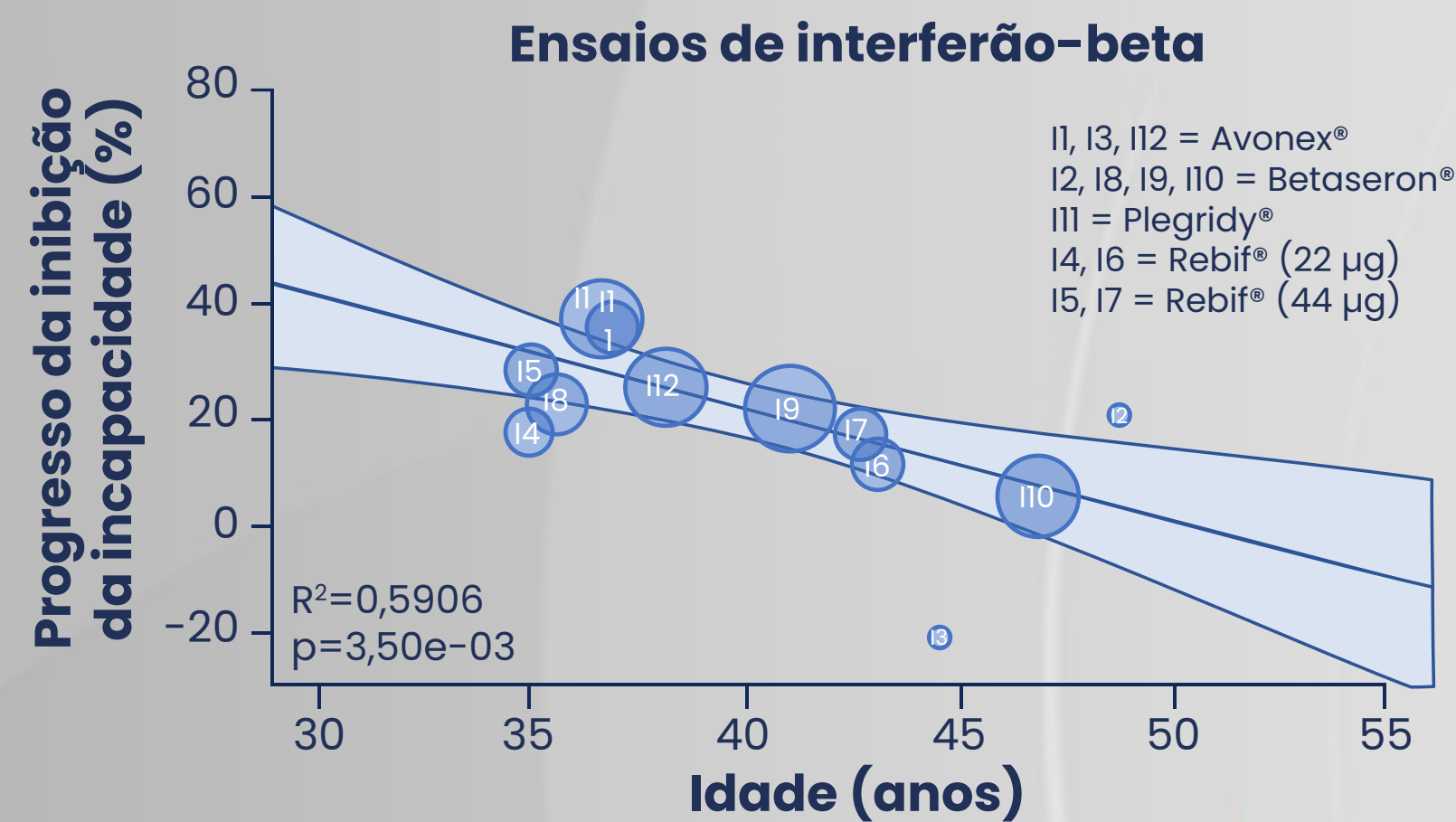


Proporção de doentes com aumento de ≥0,5 pontos (A) e ≥1,0 ponto (B) na pontuação da EDSS da pré-recidiva à recidiva (gravidade da recidiva)

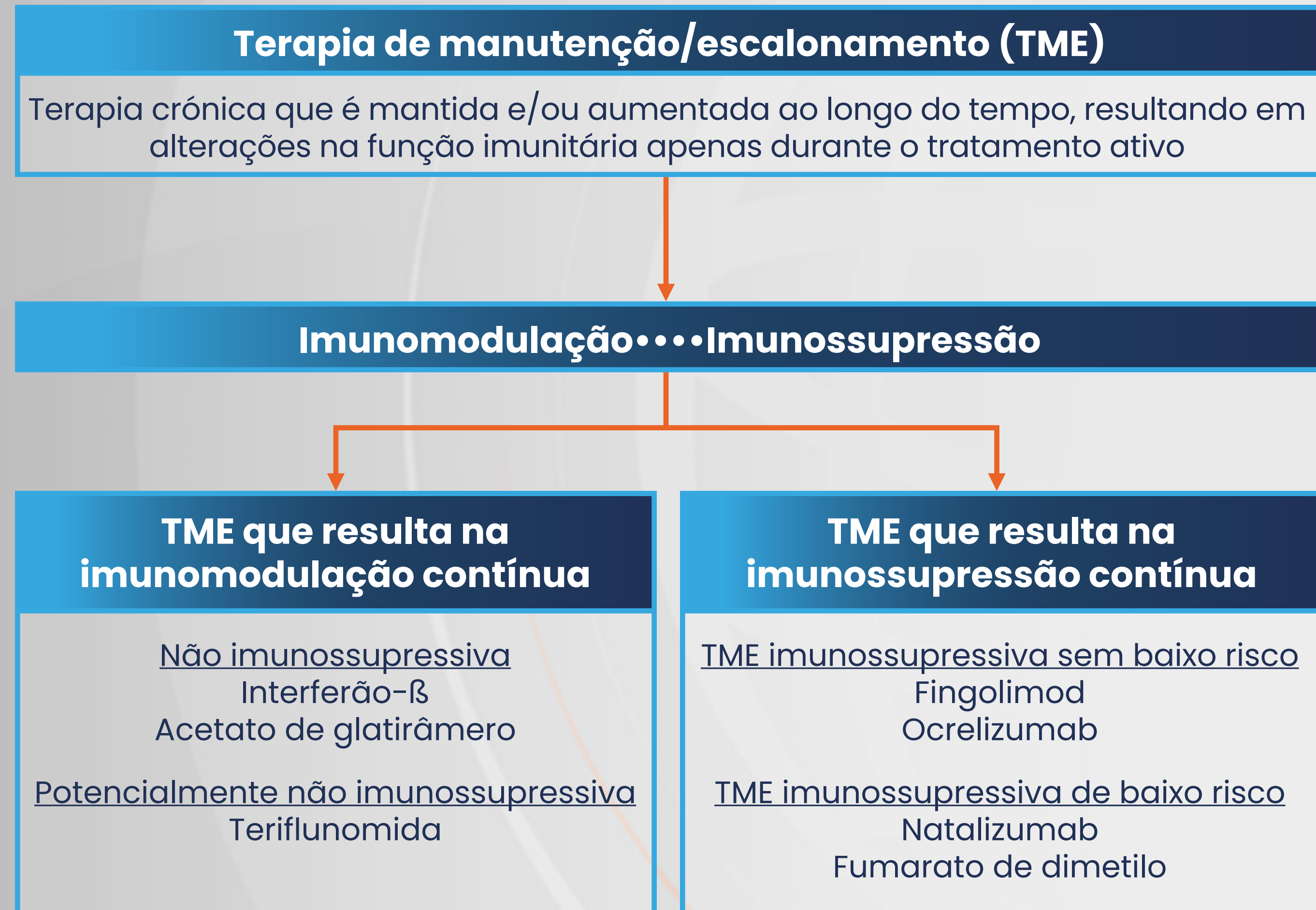
Siponimod vs placebo na EMPS (EXPAND): Estudo de fase III, aleatorizado, duplo cego



Meta-análise da eficácia dependente da idade dos tratamentos à EM



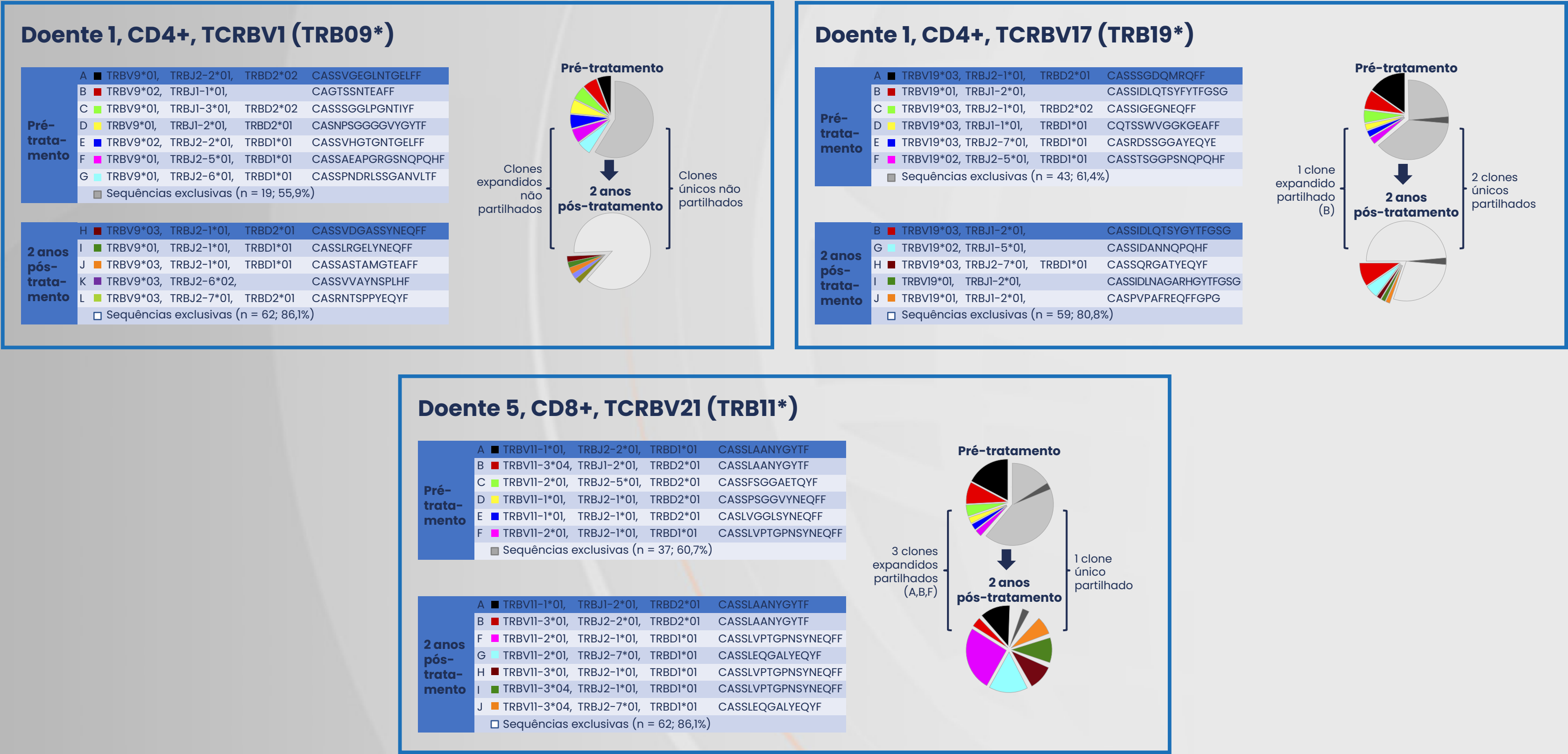
Classificação de TMD para as formas recidivantes de EM



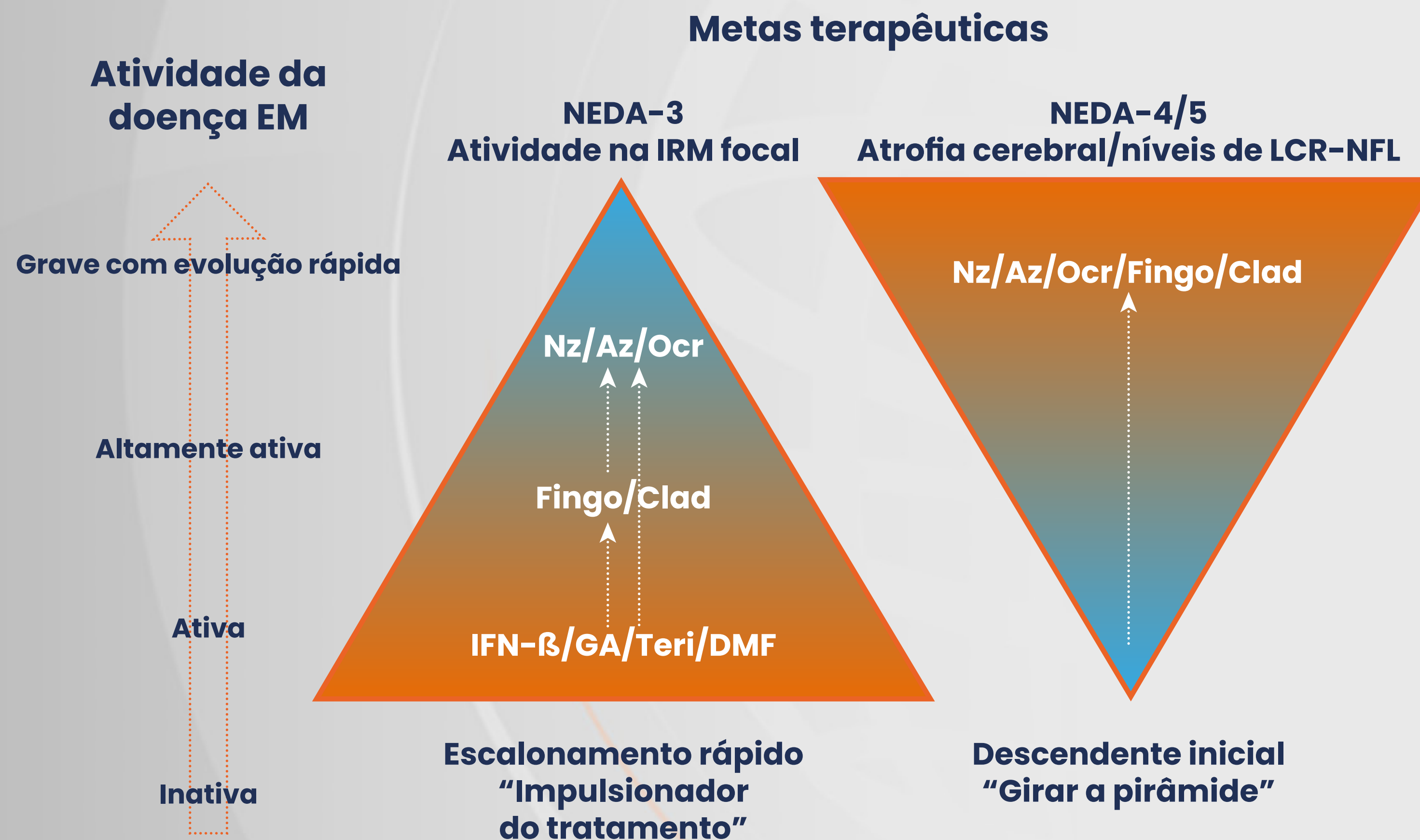
Classificação de TMD para as formas recidivantes de EM



A produção tímica gera um repertório de TCR novo e diversificado após o ASCT em doentes com EM



Diferentes abordagens terapêuticas à utilização de TMD no tratamento de formas de recidiva da EM



Conclusões

O envelhecimento ou a senescência contribuem para o agravamento da EM

- Redução da reserva cerebral
- Envelhecimento precoce

Os biomarcadores da senescência estão associados à incapacidade associada à EM

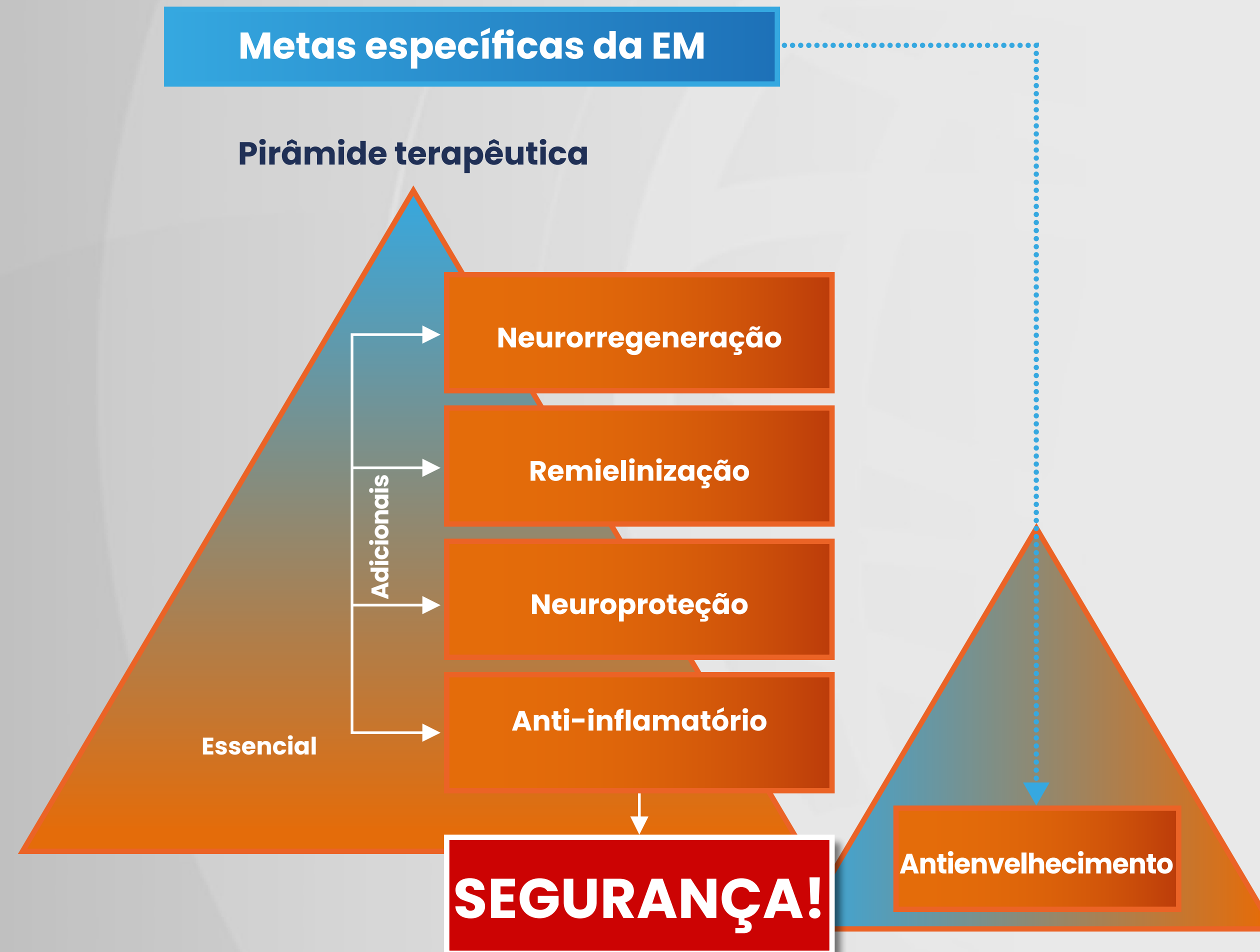
A atividade da doença relacionada com EM poderá acelerar o envelhecimento

O envelhecimento está associado a uma resposta terapêutica reduzida à TMD

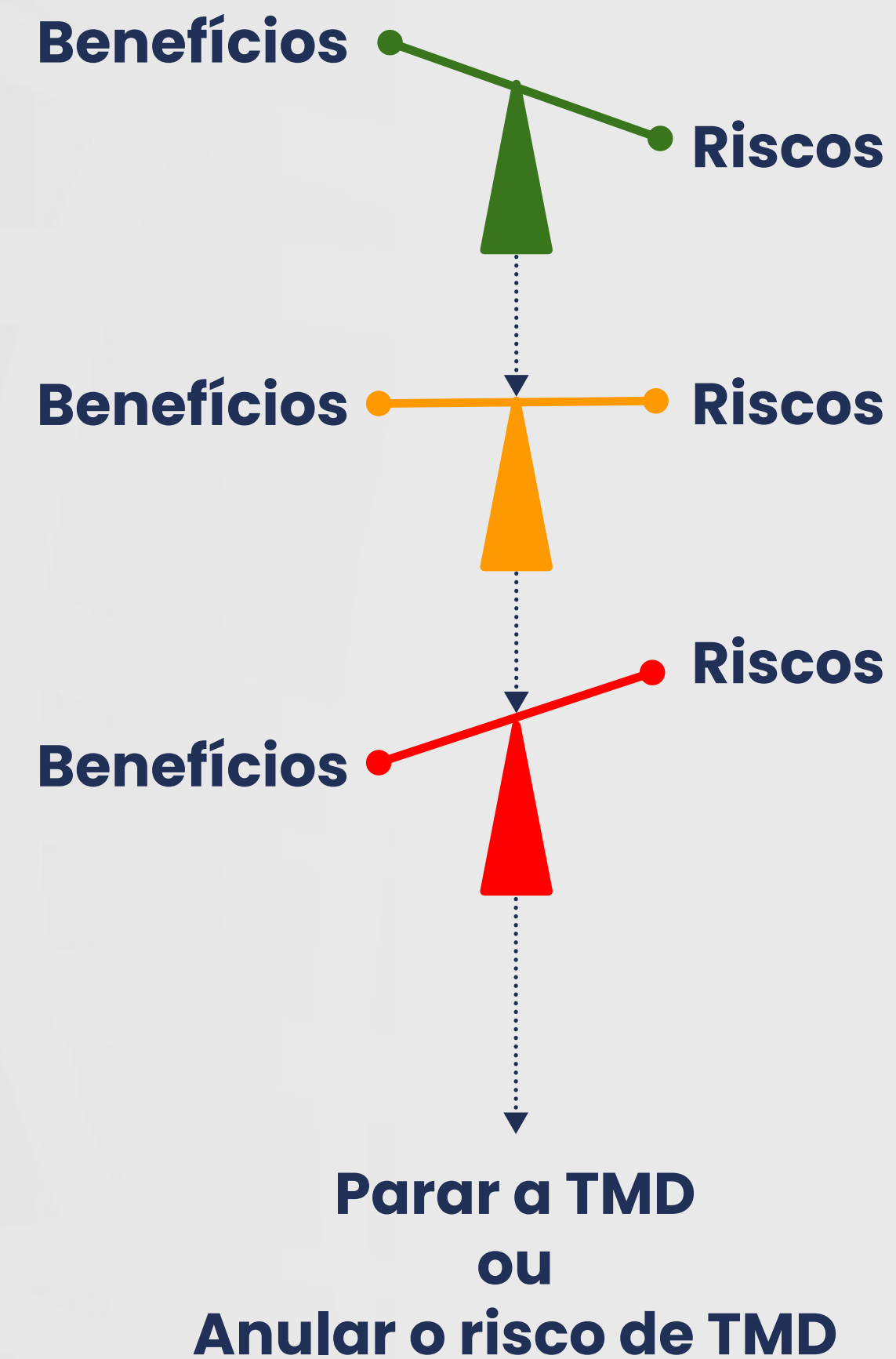
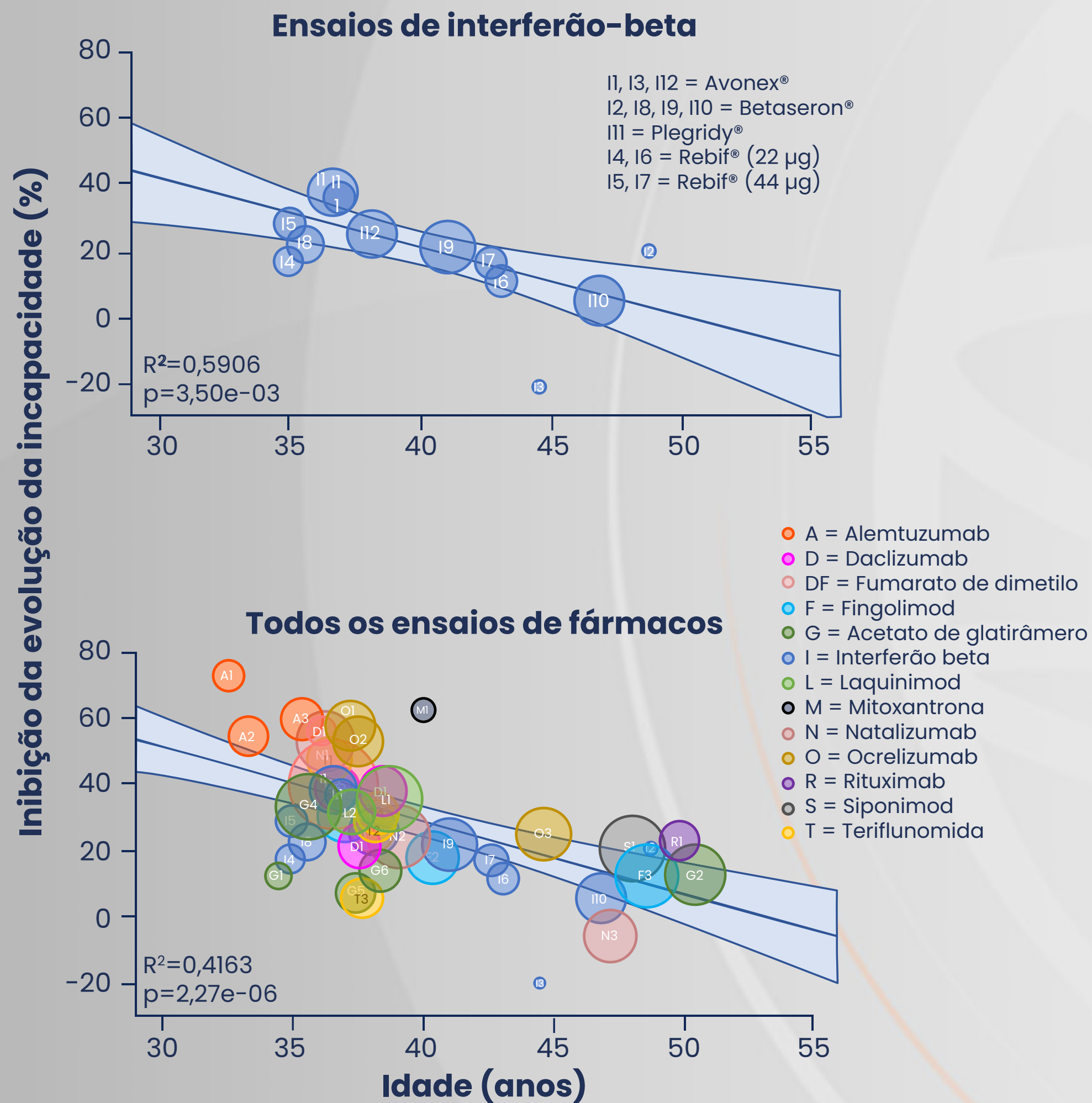
Embora os princípios do tratamento da EM sejam semelhantes em doentes jovens e mais idosos, outros fatores, como a segurança, têm de ser considerados ao adotar uma estratégia terapêutica específica ou ao escolher uma TMD

**Como irá mudar a prática no futuro próximo
para os doentes de EM mais idosos?**

Colmatar uma necessidade sem resposta: Uma estratégia terapêutica holística



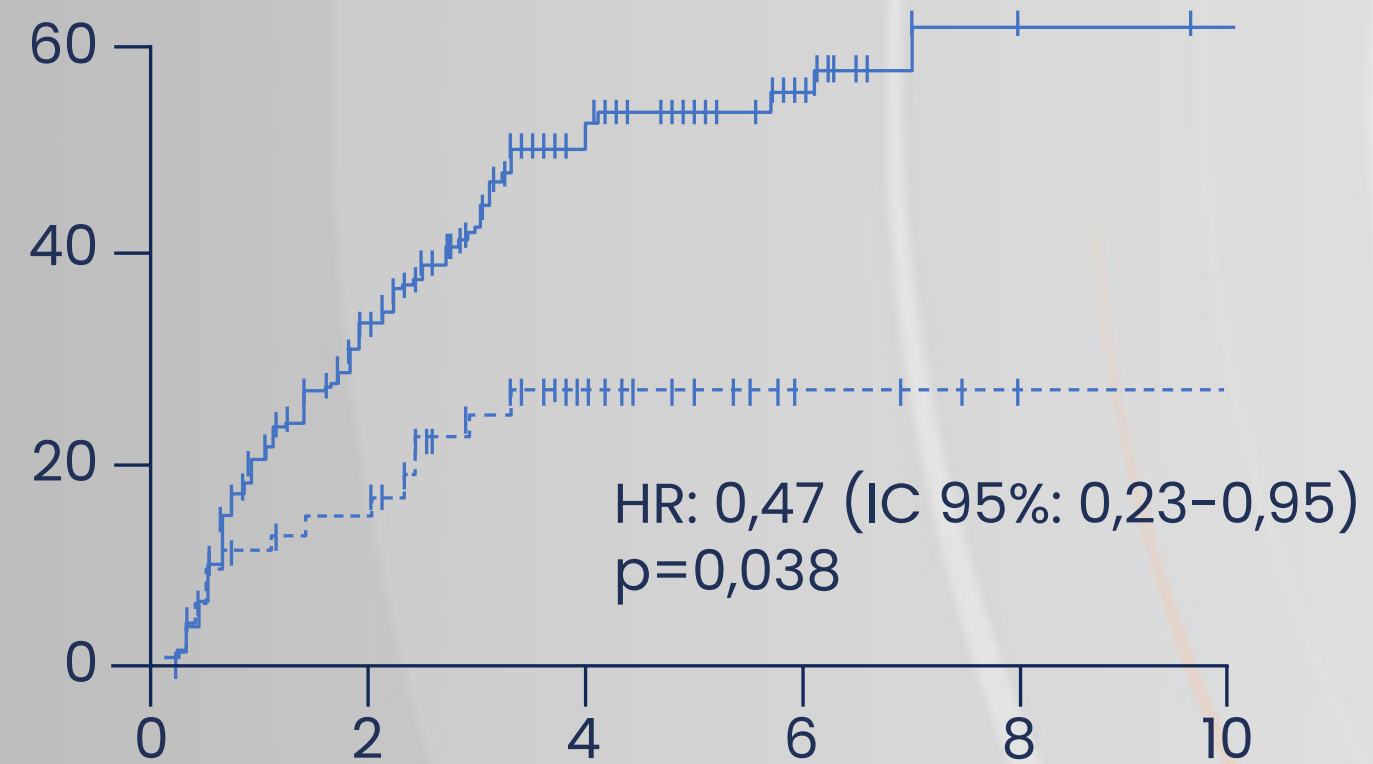
Meta-análise da eficácia dependente da idade dos tratamentos à EM



Descontinuação de TMD na EM

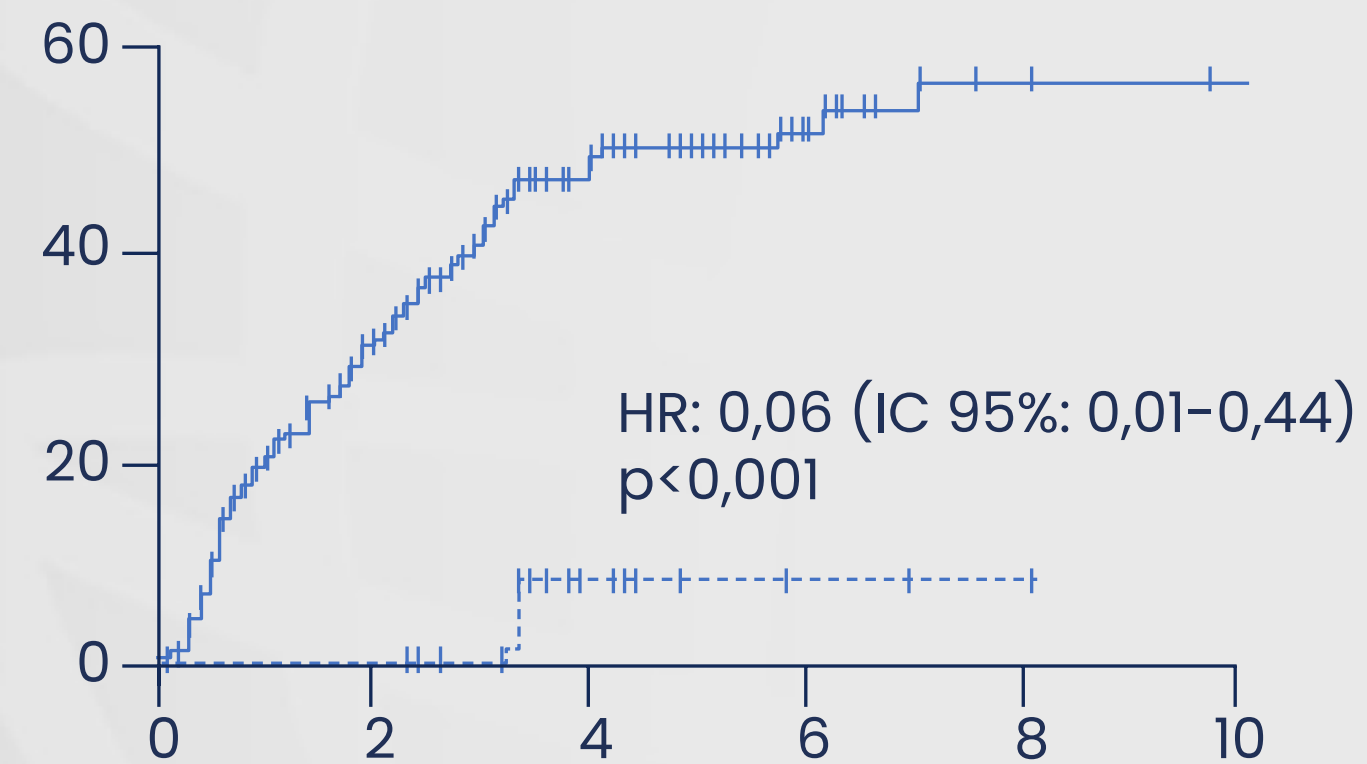
Recidiva após a descontinuação (%)

- +— Idade na descontinuação <45 anos (n=165)
- - -+ - Idade na descontinuação >45 anos (n=56)



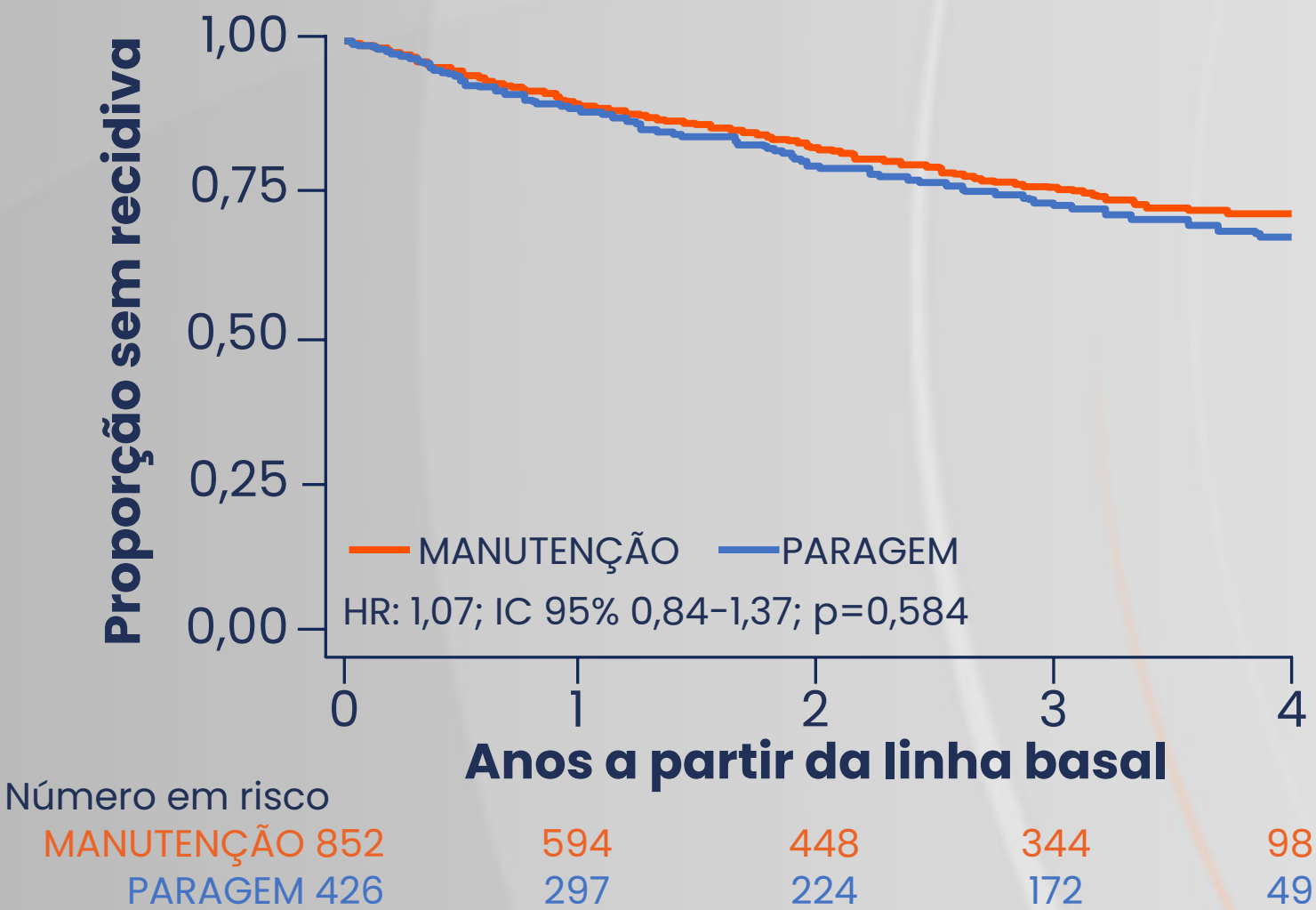
Anos

- +— Idade na descontinuação <45 anos
OU recidiva durante >4 anos TMD (n=204)
- - -+ - Idade na descontinuação >45 anos
E sem recidiva durante >4 anos TMD (n=17)

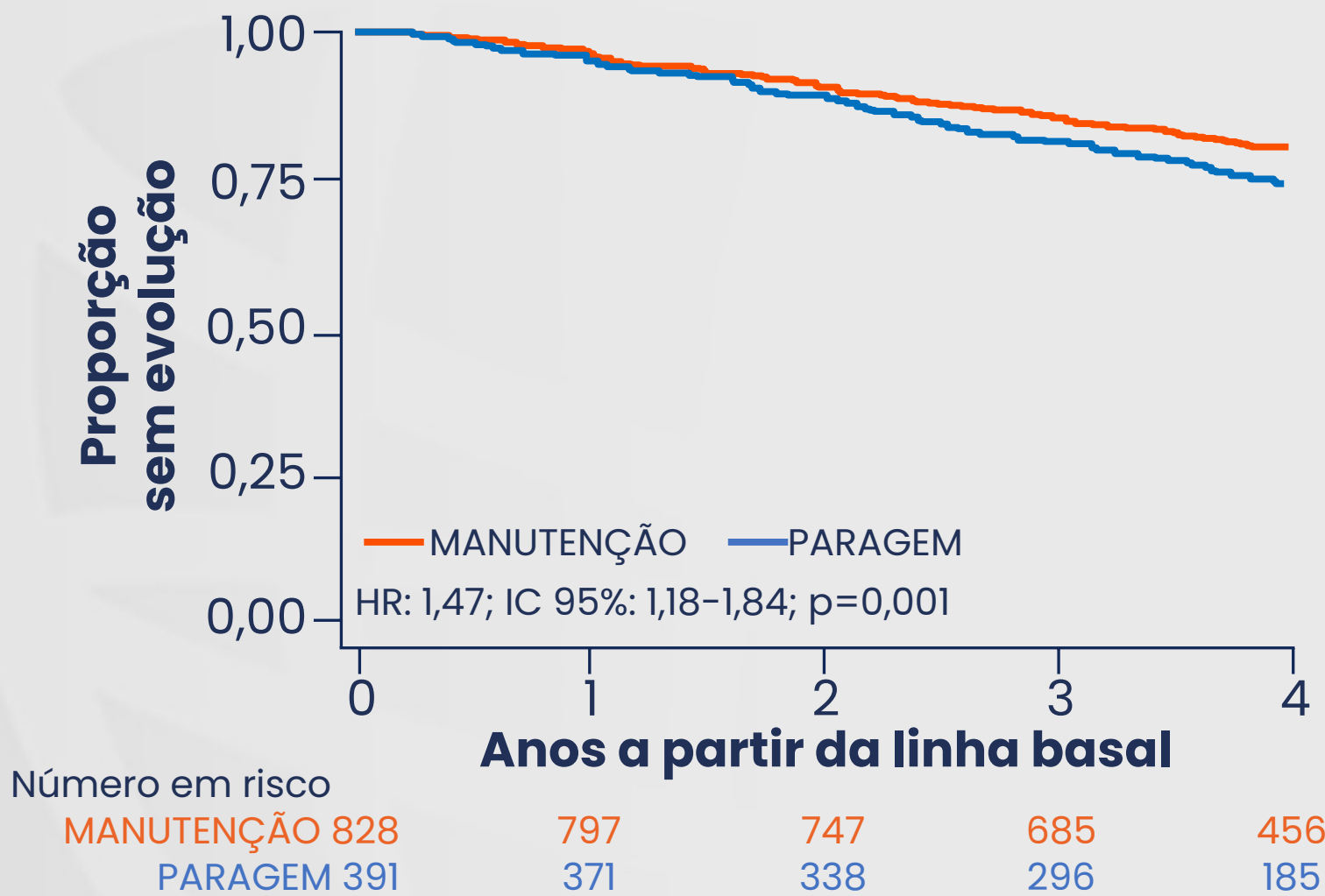


TMD na EM após um período prolongado sem recidiva

Primeira recidiva

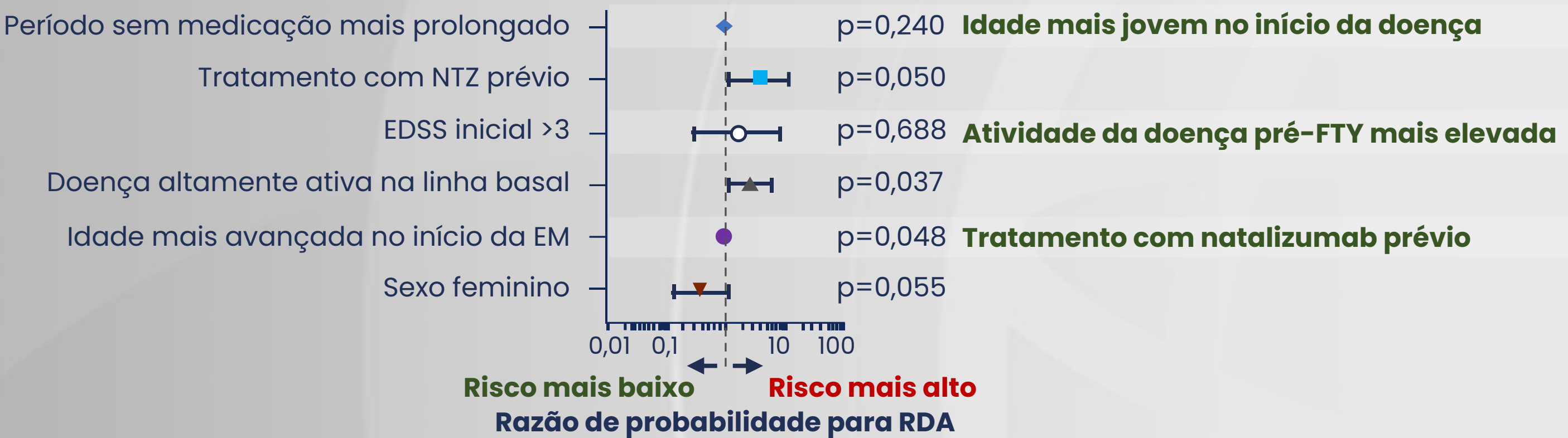


Evolução confirmada da incapacidade



Incidência da recorrência da atividade da doença após a descontinuação do fingolimod em doentes mais idosos

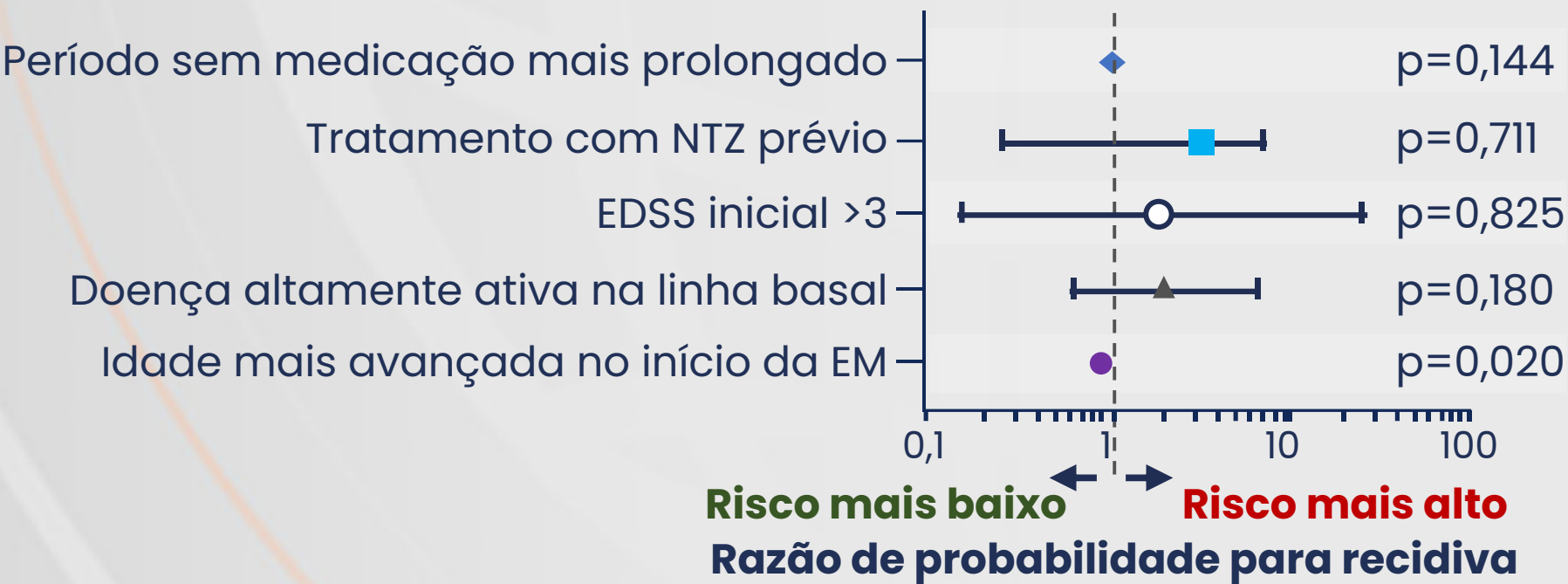
QUE DOENTES registam RDA?



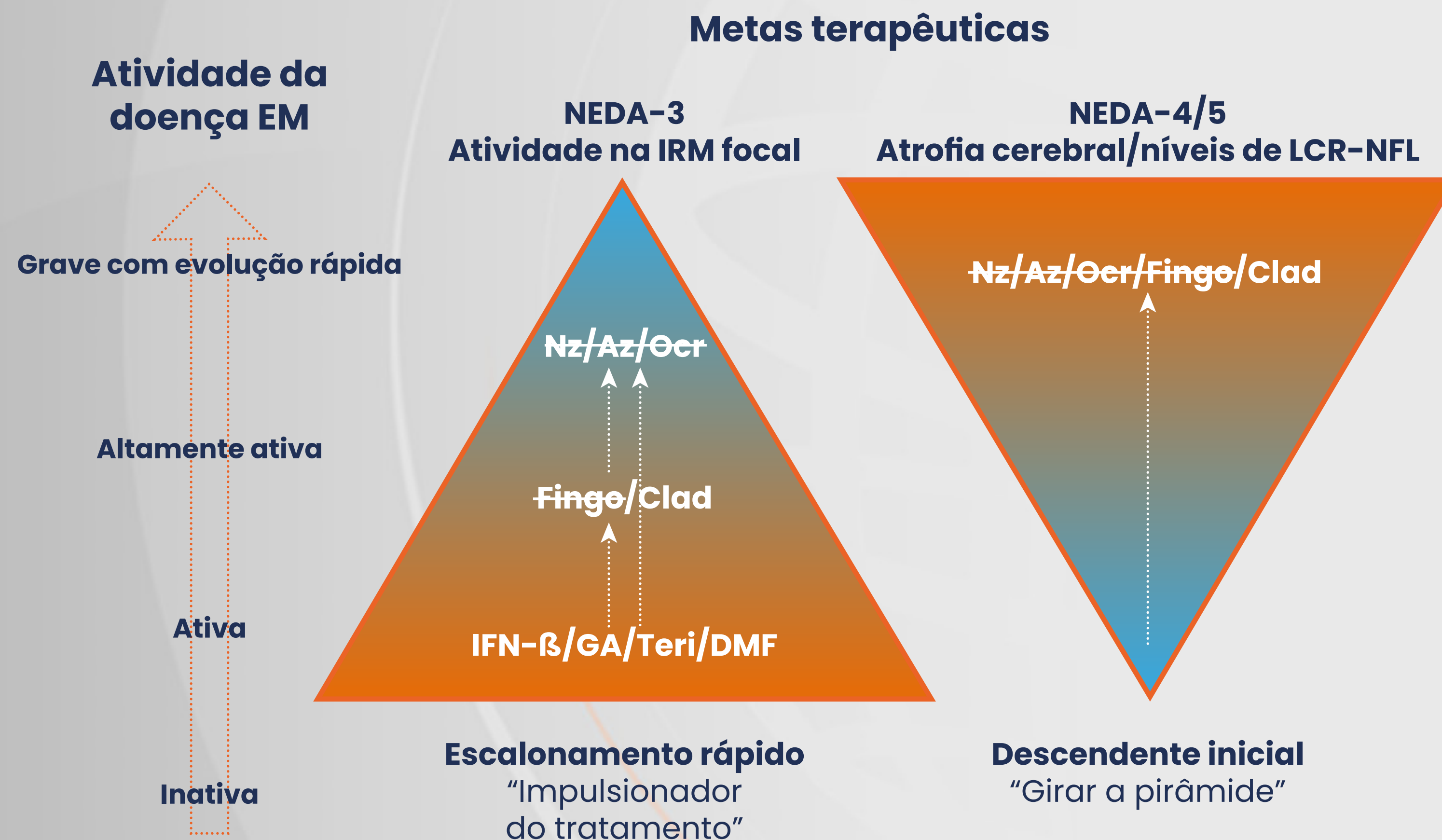
12,5% dos doentes registaram recidiva da atividade da doença

QUE DOENTES registam recidiva?

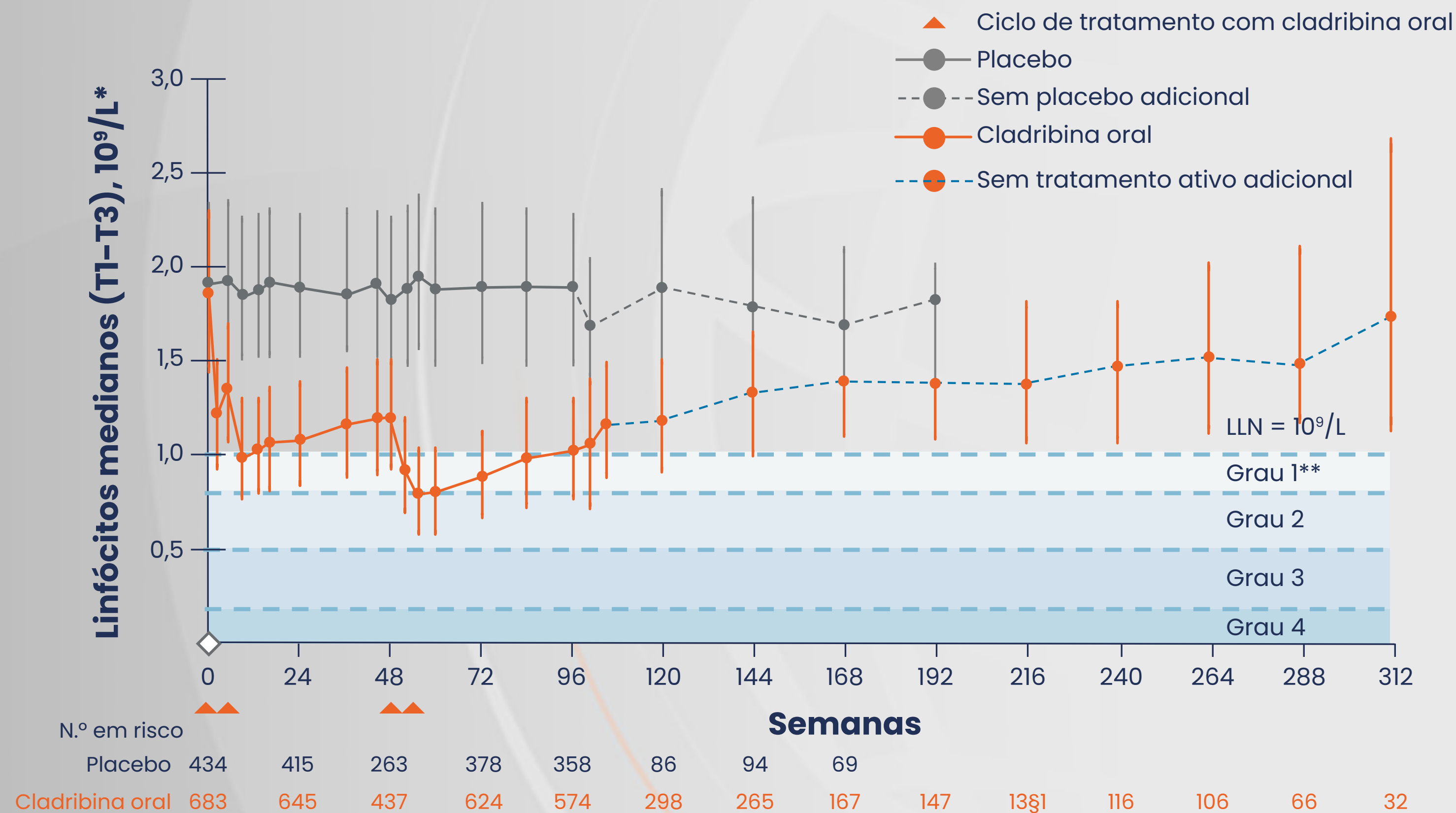
- 62,5% dos doentes previamente estáveis com o tratamento
- 37,5% dos doentes sem TMD na recidiva
- **Atividade na IRM** em vez de recidivas clínicas pré-FTY correlacionada com a recidiva



Diferentes abordagens terapêuticas à utilização de TMD no tratamento de formas de recidiva da EM

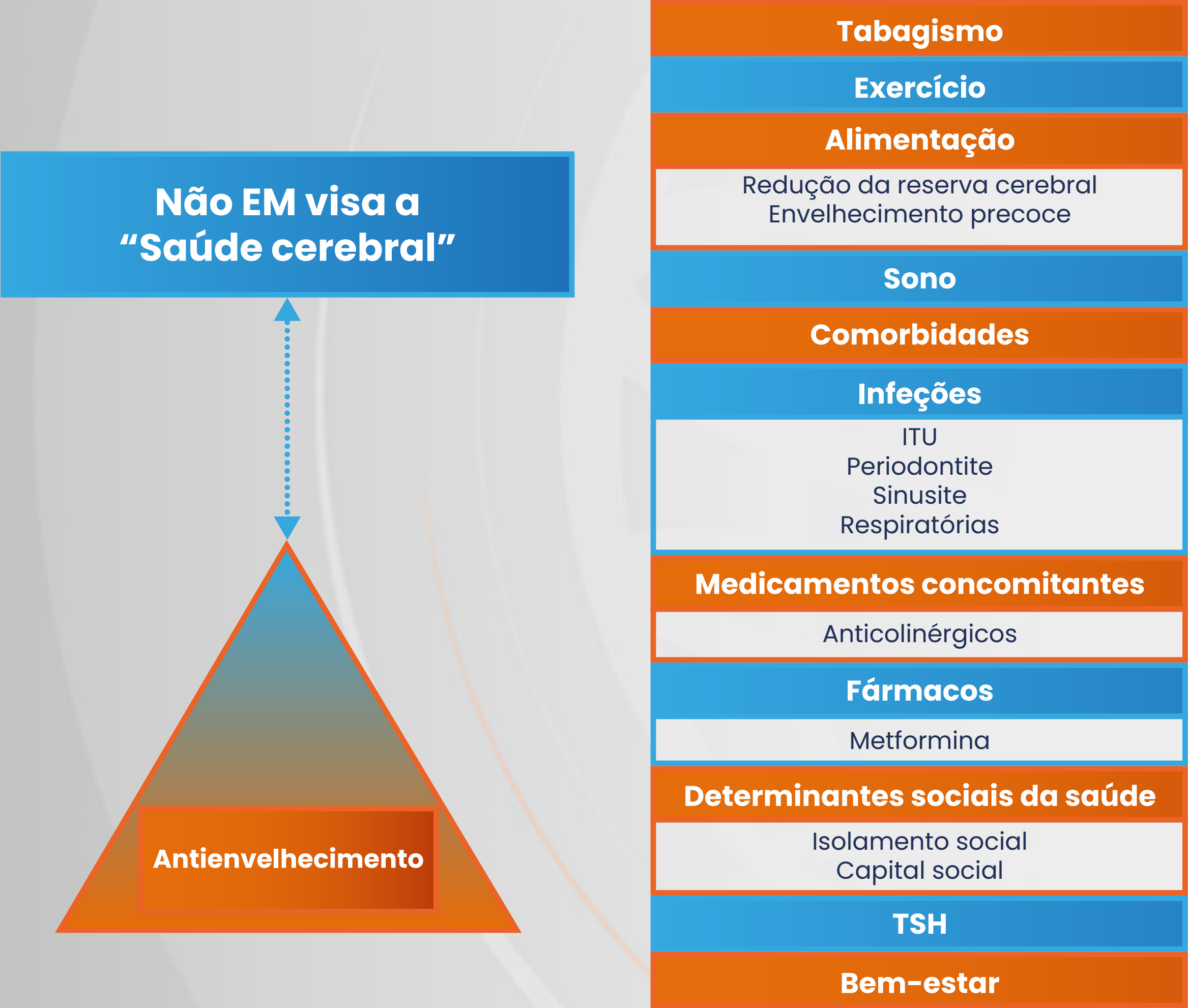


A cladribina oral está associada a uma redução no número de linfócitos



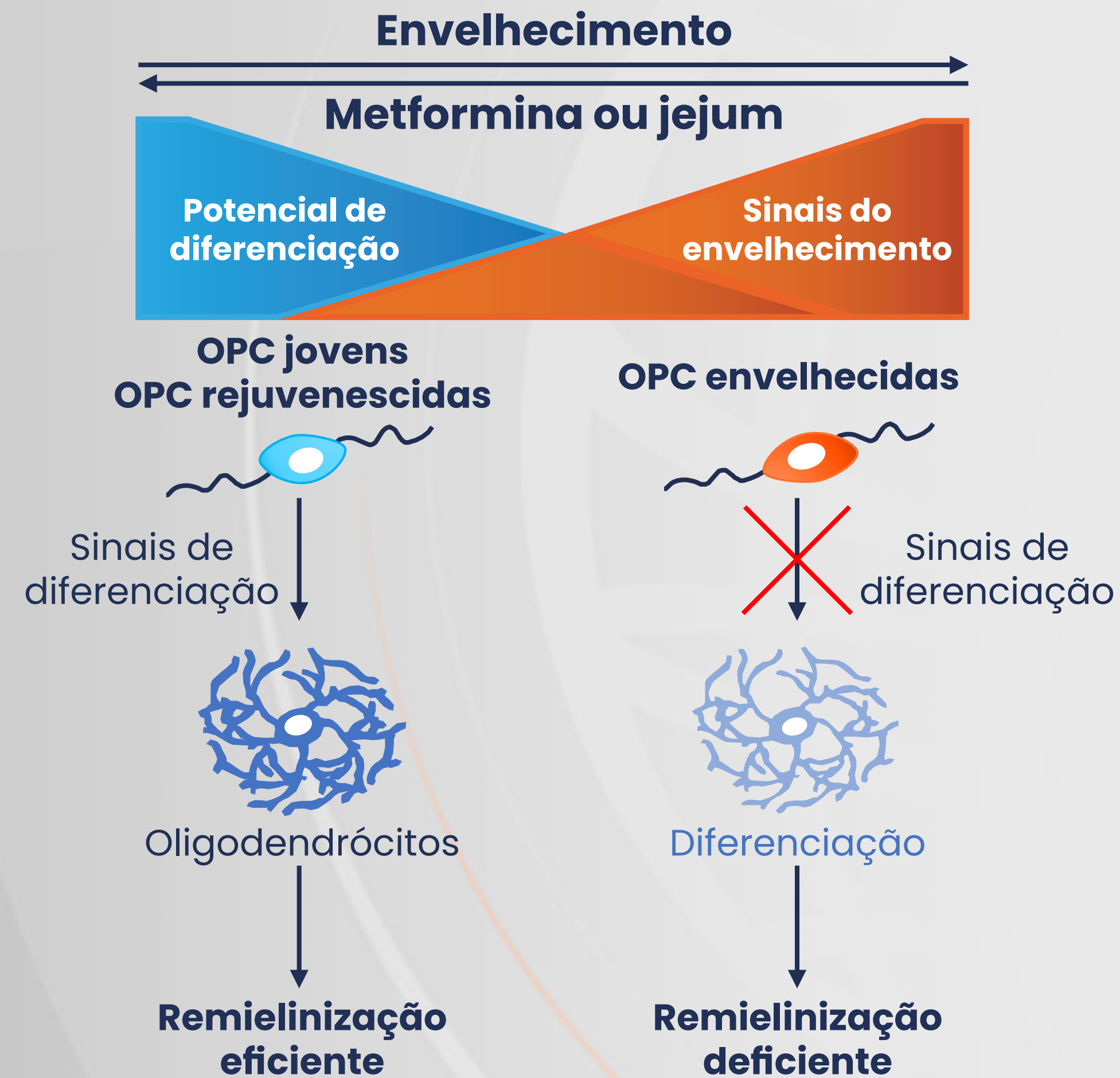
*Dados reunidos de CLARITY, CLARITY EXT e PREMIERE. **Grau 1: < limite inferior do normal (LLN)–800/mm³; grau 2: <800–500/mm³; grau 3: <500–200/mm³; grau 4: <200/mm³.
Giovannoni G. *Neurotherapeutics*. 2017;14:874–87.

Colmatar uma necessidade sem resposta: Uma estratégia terapêutica holística

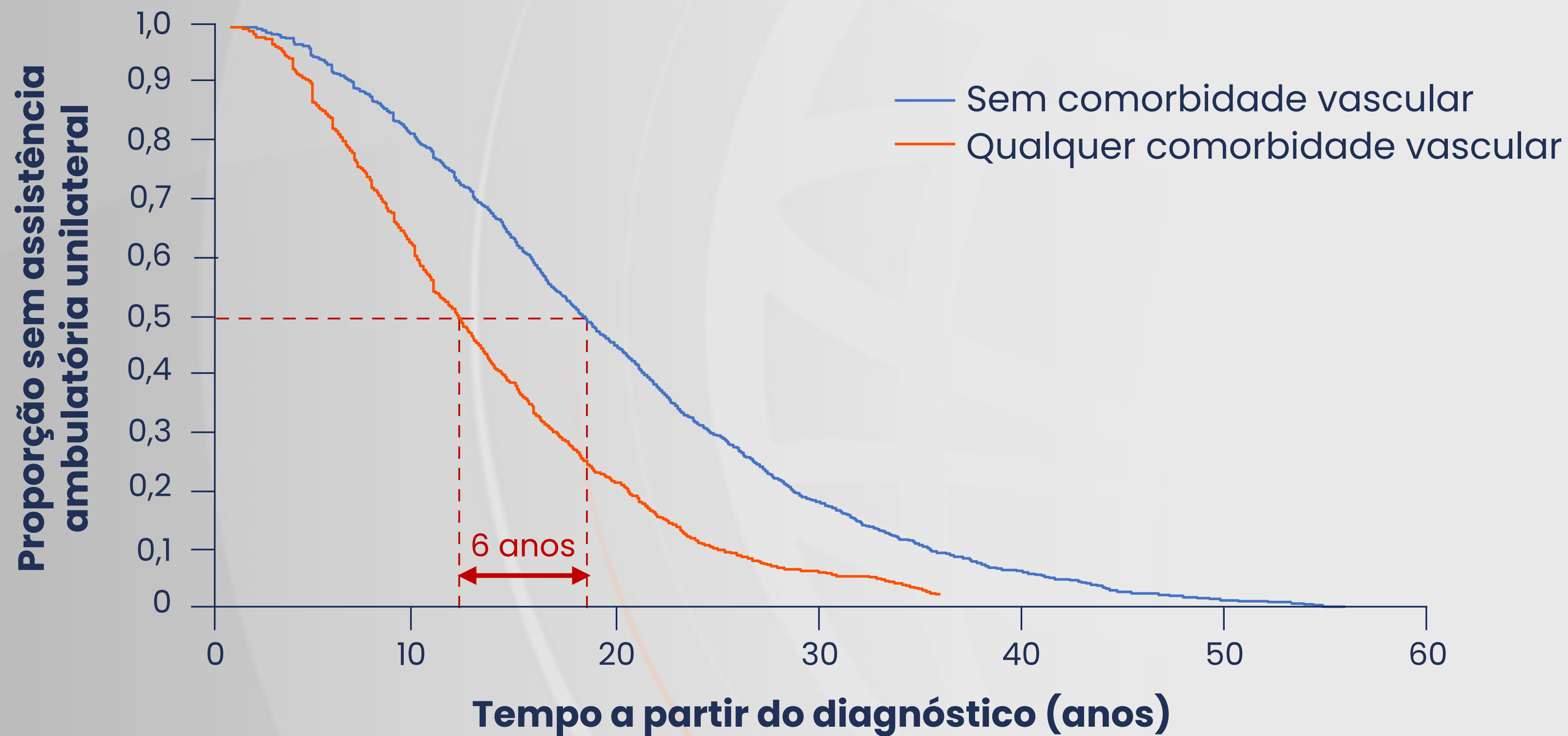


ITU, infecções do trato urinário; TSH, terapia de substituição hormonal.
Giovannoni G. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:233–43.

A metformina restaura a capacidade de remielinização do SNC através do rejuvenescimento das células estaminais

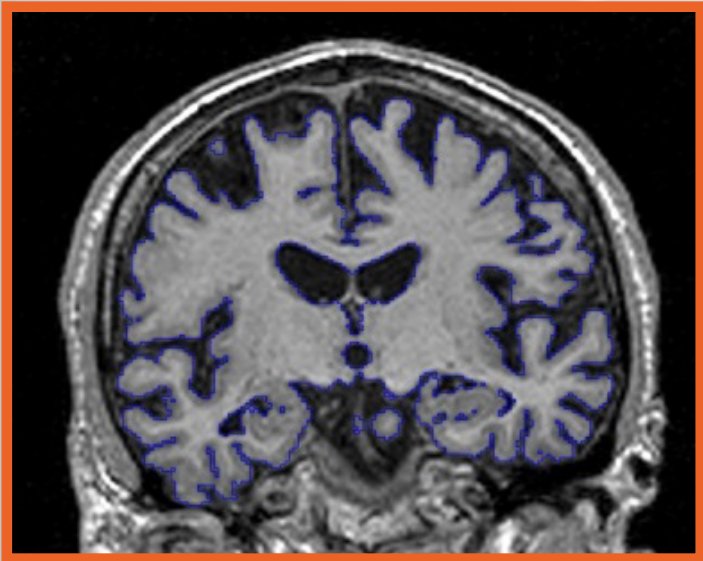
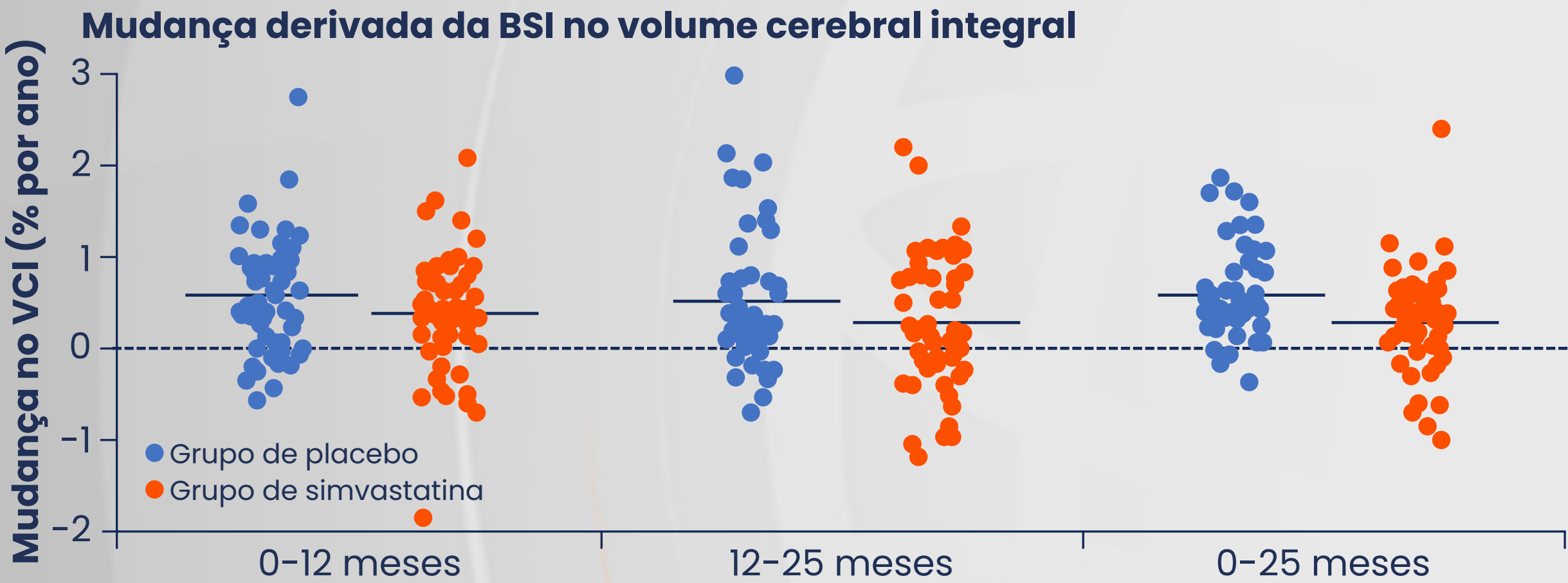


A comorbidade vascular acelera a evolução da incapacidade



Comorbidades^{1,2}

Dose elevada de simvastatina na EMPS: ensaio MS-STAT



BSI (Mudança Limite Integral)



EMPS, esclerose múltipla progressiva secundária; VCI, volume cerebral integral.
1. Chataway J, et al. *Lancet*. 2014;383:2213–21; 2. Chataway J. Trials in Secondary Progressive MS. Apresentado na Conferência Anual MS Trust, 3–5 de novembro de 2013.

Conclusões

A imunossenescência é um aspecto natural do envelhecimento e tem implicações no tratamento da EM

- Parar e/ou eliminar o risco de TMD imunossupressoras
 - Risco de recidiva e atividade da doença recorrente
- Hiper-farmacovigilância
 - Infecções e malignidades secundárias
- Vacinação anual

Abordagem holística ao tratamento da EM

- Estilo de vida e bem-estar, incluindo alimentação
- Estratégias antienvelhecimento

Abordagem pró-ativa ao rastreio e tratamento de comorbidades e outros fatores que afetam os resultados da EM

Necessidade urgente de desenvolver uma base de evidências para tratar estes problemas que surgem no tratamento da EM na população idosa