

ESCLEROSE MÚTIPLA: uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais da doença

MULTIPLE SCLEROSIS: a literature review on the general aspects of the disease

ESCLEROSIS MÚTIPLA: una revisión de la literatura sobre los aspectos generales de la enfermedad

Paulo Vítor Loiola Braide¹

UNDB Centro Universitário, São Luís, MA

Tulio Martins Rezende²

UNDB Centro Universitário, São Luís, MA

Monique Santos do Carmo³

UNDB Centro Universitário, São Luís, MA

RESUMO

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a esclerose múltipla, abordando aspectos como: fisiopatologia, epidemiologia, sinais e sintomas, fatores de risco, genética, diagnósticos, exames e tratamento da doença. Foram designados artigos e documentos publicados em inglês e português nos últimos dez anos nos bancos de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar, Medline e PubMed. Em suma, a revisão abrangente da literatura sobre esclerose múltipla destaca a importância do diagnóstico precoce e do tratamento eficaz na gestão desta complexa condição neurológica. A compreensão dos múltiplos fatores envolvidos na etiologia e progressão da EM direciona a atenção para a

¹ Acadêmico de medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco. pvbraide@gmail.com.

² Acadêmico de medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco. tuliomartinsr12@gmail.com.

³ Professor, Orientador, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco. carmonique@outlook.com.

necessidade de intervenções terapêuticas personalizadas. O diagnóstico precoce não apenas oferece aos pacientes a oportunidade de iniciar o tratamento em estágios iniciais da doença, potencialmente retardando sua progressão, mas também permite a implementação de estratégias de cuidados multidisciplinares para melhorar a qualidade de vida. O engajamento contínuo entre médicos, pacientes e pesquisadores é fundamental para aprimorar as estratégias de diagnóstico, monitoramento e tratamento, proporcionando uma abordagem abrangente que visa mitigar os sintomas, prevenir incapacidades e otimizar o bem-estar geral dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Doenças neurodegenerativas; Saúde pública.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa desmielinizante, autoimune e crônica, provocada por mecanismos inflamatórios e degenerativos que comprometem os neurônios do sistema nervoso central (SNC).¹

Esta doença é considerada a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em jovens adultos, em especial mulheres que estão na faixa etária de 20 a 40 anos². No contexto global, aproximadamente 2,8 milhões de indivíduos estão diagnosticados com esclerose múltipla, ou seja, em média, 370 doentes para cada 1 milhão de pessoas.³

A Patogênese está relacionada a formação de placas de desmielinização no SNC, sendo consequência de processos inflamatórios das células imunes. Este processo terá repercussões sintomatológicas em uma gama de funções motoras e sensitivas⁴. A EM é caracterizada por 2 principais formas clínicas: remissiva, identificada por processos de inflamação e consequente desmielinização, e a progressiva, associada a mecanismos de neurodegeneração.⁵

O diagnóstico requer uma abordagem integrada entre a história clínica e os exames complementares, como a ressonância magnética. Embora haja fármacos que

atuem na diminuição dos sintomas e na melhora da qualidade de vida, a esclerose múltipla é uma doença que ainda não possui cura.⁶

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica e progressiva do sistema nervoso central (SNC), que afeta principalmente o cérebro e a medula espinhal¹. O processo ocorre da seguinte forma: o sistema imunológico do corpo erroneamente ataca a mielina, uma substância que reveste as fibras nervosas, levando à desmielinização e a danos subsequentes nas fibras nervosas. Isso resulta em uma ampla gama de sintomas neurológicos e déficits funcionais. A fisiopatologia da doença envolve vários mecanismos complexos como a inflamação, desmielinização e neurodegeneração.⁴

2.1.1 Inflamação

A resposta inflamatória desregulada do sistema imunológico é direcionada para o sistema nervoso central (SNC), levando a danos na mielina (desmielinização) e nas fibras nervosas. A inflamação ocorre devido a uma reação autoimune, na qual o sistema imunológico erroneamente reconhece componentes do SNC como alvos prejudiciais e lança uma resposta destrutiva contra eles.^{4,7}

Isto resulta em uma série de eventos que contribuem para a progressão da doença, como a infiltração de células imunológicas: Linfócitos T e células B, partes essenciais do sistema imunológico, cruzam a barreira hematoencefálica e penetram no SNC. Essas células imunológicas ativadas liberam citocinas pró-inflamatórias que promovem a inflamação e recrutam outras células imunes para a área afetada. Além do mais, ocorre a ativação de células imunes, especialmente os linfócitos T que

reconhecem proteínas presentes na mielina como antígenos estranhos. Isso leva a uma reação em cadeia que culmina na ativação e proliferação dessas células imunes, gerando uma resposta autoimune direcionada à mielina.^{7,8}

2.1.2 Desmielinização

A desmielinização é um dos principais processos patológicos que ocorre nessa enfermidade. Ela se refere à perda da mielina, substância isolante que envolve as fibras nervosas no sistema nervoso central (SNC). A mielina é essencial para a condução eficiente dos impulsos elétricos ao longo dos axônios, permitindo uma comunicação rápida e precisa entre as células nervosas. A desmielinização ocorre como resultado do ataque autoimune do sistema imunológico à mielina, levando a uma série de eventos patológicos.^{1,7,8}

2.1.3 Neurodegeneração

A neurodegeneração refere-se à perda progressiva e irreversível de neurônios e de suas estruturas, como axônios, que são as fibras longas responsáveis pela transmissão dos sinais elétricos no sistema nervoso central (SNC). Este fator ocorre em decorrência dos danos causados pela inflamação crônica e pela desmielinização neuronal.^{1,7,8}

2.2 Epidemiologia e Fatores de Risco

A esclerose múltipla afeta principalmente jovens adultos, compreendidos entre as idades de 20 a 40 anos, sendo uma doença mais prevalente em regiões distantes da linha do Equador, como em países do Norte europeu (108 por 100.000 habitantes) e América do Norte (140 por 100.000) e menor em regiões como a África subsaariana (2.1 por 100.000)^{2,10}. Acredita-se que o maior acometimento da EM nesses locais seja devido a menor exposição solar e, conseqüentemente, menores níveis de vitamina D. Além da exposição solar outros fatores ambientais têm sido associados essa doença.

Poluição do ar, dieta, exposição a toxinas e até mesmo o microbiota intestinal estão sendo investigados quanto ao seu papel na doença.^{2,9,10}

Ademais, também mostra variações na prevalência entre diferentes grupos raciais e étnicos. Por exemplo, pessoas de ascendência europeia têm um risco aumentado em comparação com grupos étnicos de outras origens. Fatores associados à cultura e os hábitos de uma nação também são fatores determinantes para a incidência da doença.^{2,3}

A taxa de incidência mulher-homem varia entre 1.5:1 e 2.5:1. O motivo para essa diferença ainda não foi confirmado. Presume-se que uma das causas seja a predisposição do sexo feminino a doenças autoimunes e também aos efeitos hormonais mais agressivos.^{2,3}

No Brasil, a prevalência possui uma média de 5-30 casos por 100.000 habitantes, afetando mais as regiões Sul e Sudeste. A cidade de Santa Maria, no estado do Rio Grande do Sul, é a cidade brasileira com maior taxa de prevalência, com 27,2 casos por 100.000 habitantes, nos quais 73.4% dos casos são em mulheres e 26.9% são em homens.^{3,11}

A EM é uma doença multifatorial, relacionada parcialmente a aspectos genético, epigenéticos e ambientais, como o tabagismo, obesidade na adolescência, déficit de vitamina D, infecções por vírus Epstein-Barr e Hepatite.^{9,10}

2.3 Aspectos clínicos e genéticos

2.3.1 Sintomatologia

Acerca da sintomatologia, compreende-se como uma doença que pode aparecer desde um modo assintomático até a forma mono- ou poli- sintomática, possuindo uma sintomatologia variada como: fadiga, parestesias e nevralgia do trigêmeo; neurite óptica e diplopia; perda de força muscular, espasticidade; ataxia; incontinência urinária; alterações de memória e de humor.^{1,12}

2.3.2 Subtipos da Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é categorizada clinicamente em quatro formas distintas: 1-Surto Remissivo (EMSR): os sintomas aparecem em episódios súbitos, conhecidos como surtos ou exacerbações, seguidos por períodos de melhoria ou remissão, nos quais os sintomas diminuem ou desaparecem. O paciente pode experimentar um retorno à função normal ou quase normal entre os surtos, a forma mais comum. 2-Progressivo Primário (EMPP): os sintomas da EM progridem gradualmente desde o início, sem a presença de surtos distintos. A deterioração da função neurológica é contínua ao longo do tempo, com pouca ou nenhuma melhoria significativa. 3-Progressivo Secundário (EMPS): começa inicialmente como surto remissivo (EMSR), com episódios de exacerbações e remissões. Porém, com o tempo, a doença evolui para uma fase progressiva, na qual os sintomas pioram gradualmente e não há mais períodos de remissão significativa. 4-Progressivo Recidivante (EMPR): Similar ao progressivo secundário (EMPS), mas nesta forma ainda ocorrem surtos adicionais, mesmo durante a fase progressiva. As exacerbações podem ou não ser acompanhadas de remissões completas.^{1,12,13}

Essa classificação se baseia no critério McDonald 2017, que é a diretriz mais atualizada para o seu diagnóstico. O critério leva em consideração tanto a disseminação das lesões no espaço (em diferentes áreas do sistema nervoso central) quanto no tempo (ao longo do tempo, com o aparecimento de novos surtos ou lesões).¹⁴ Portanto, a classificação das formas clínicas da EM se baseia nas características da doença ao longo do tempo e na progressão dos sintomas, ajudando a guiar o diagnóstico e o tratamento adequados.^{1,12,13}

2.3.3 Características Genéticas

Cabe salientar, a priori, que os fatores relacionados ao aparecimento da esclerose múltipla são diversos e incluem aspectos sociais, físicos, ambientais e biológicos. Não obstante, o estudo genético perante os portadores dessa doença tem revelado impacto significativo dessa área no acometimento dos pacientes. Os genes mais relacionados com a EM pertencem ao sistema HLA de classe II e respondem

pela codificação de proteínas da membrana plasmática envolvidas na apresentação de antígenos. O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) é o principal complexo de histocompatibilidade (MHC) em seres humanos, e uma parte importante do sistema imunológico, sendo controlado por genes localizados no cromossomo 6.¹⁵

Estudos que avaliam o papel dos alelos HLA-DRB1 na etiologia da esclerose múltipla conseguem apenas determinar que a prevalência desses alelos é diferente nas mais diversas populações. Por ora, estudos sistemáticos ainda não conseguem expressar os impactos na etiopatogenia da doença. Contudo, a determinação dos alelos HLA-DRB1 nos estágios iniciais da EM é de grande valia na previsão do curso clínico da doença bem como na escolha da melhor forma de tratamento, com vistas a retardar sua progressividade.¹⁵

Os portadores da forma clínica progressiva exibem, conforme estudos de frequência maiores frequências da família HLA-DRB. A associação entre os alelos HLA-DRB1*13 e HLA-DRB1*15 com as formas benignas da EM sustentam a hipótese de que existe uma forte associação entre esse último alelo e o polimorfismo no gene Não Receptor de Proteína do tipo Tirosino-fosfatase PTPN22 1858 T, o que causa o bloqueio das enzimas caspases, promovendo ativação de linfócitos T de maneira desordenada. Dessa forma, este gene pode estar associado ao aumento da manifestação de formas clínicas específicas da EM.¹⁵

Acerca dessa compreensão, é importante ressaltar a influência étnica no que diz respeito ao desenvolvimento da doença. Conforme os autores Bulman e Ebers, uma explicação sugerida para a distribuição geográfica da EM são os fatores genéticos. O suporte para a etiologia genética da EM vem da observação de que existem raças como os caucasianos da Escandinávia e da Escócia que são extremamente suscetíveis à doença. Por outro lado, a EM é rara na raça mongol, japonesa, chinesa e americana, o que evidencia que a carga genética de determinados alelos, prevalentes em certas populações e suas respectivas linhagens evolutivas, pode ser considerada ponto-chave para o desenvolvimento da doença.^{1,15}

3 METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido por revisão sistemática de literatura à partir de artigos publicados nos bancos de dados SciELO (ScientificElectronic Library Online), Google Scholar, Medline, Cochrane e PubMed. Foram inclusos artigos publicados em inglês e português nos últimos dez anos, utilizando-se os seguintes descritores: “Esclerose Múltipla” Os critérios de exclusão foram artigos que se repetiam nas bases de dados e que fugiam à temática. Os trabalhos encontrados por meio da pesquisa passaram por uma leitura detalhada do resumo e do corpo, no qual foram identificados pontos importantes e separados para uma leitura mais aprofundada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Diagnóstico

O diagnóstico acerca da esclerose múltipla requer, a princípio, a compreensão assertiva da história clínica do paciente e do exame neurológico, como forma de determinar o período de disseminação e o espaço dos primeiros sintomas da doença. O diagnóstico clínico, por sua vez, é baseado na presença de pelo menos dois episódios de disfunção do Sistema Nervoso Central com resolução completa ou parcial dos sintomas e pode incluir a detecção de lesões mielinizantes através da ressonância magnética, conforme orientam os Critérios de McDonalds revisados em 2017.

4.2 Tratamento

Embora seja classificada pela sociedade médica como uma doença sem cura, existem diversas opções terapêuticas que vislumbram como objetivo retardar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento e incapacidades clínicas e funcionais graves.^{15,16}

4.2.1 Terapia por indução

A terapia por indução representa a opção terapêutica mais agressiva haja vista a potência das drogas imunossupressoras utilizadas no início do processo com vista à interromper ou minimizar o processo inflamatório. O protocolo da terapia por indução inclui: dose de agentes limitadas (mitoxantrona, cladribina e ciclofosfamida) ; agentes de uso contínuo (fingolimode e natalizumabe); agentes usados em período limitado (alemtuzumab, rituximabe e ocrelizumabe).^{15,17}

4.2.2 Tratamentos específicos para alta atividade de esclerose múltipla

Trata-se do uso de agentes específicos cujo mecanismo de ação se baseia na remoção das células do sistema imune causadoras do processo inflamatório. Em eventuais casos, há possibilidade de retorno da atividade inflamatória de tais células do sistema imune, sendo viável um segundo ciclo de farmacoterapia.^{15,17,18}

4.2.3 Medicamentos modificadores do curso da doença:

O fingolimode é indicado nos casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou histórico de falha nas opções de primeira linha; é usado com intuito de reduzir os surtos e atrasa a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR. O Natalizumabe é o medicamento preconizado como terceira linha de tratamento de pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade da doença em que se observou toxicidade ou falha terapêutica. O Alemtuzumabe é preconizado para pacientes com EMRR com alta atividade da doença em falha terapêutica ao natalizumabe.^{15,17,18}

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose Múltipla é uma doença ampla, na qual o estudo ainda possui muitas incógnitas. Em vista da magnitude das consequências, faz-se de suma importância que a comunidade médica científica amplie cada vez mais a realização de estudos sistemáticos consistentes, de modo que a influência dos fatores genéticos,

assim como as causas associadas sejam cada vez mais compreendidas na patogenia e na evolução dos sinais clínicos da doença. Da mesma forma, para tanto, o tratamento da doença é outro campo a ser amplamente abordado, com o surgimento de novas terapêuticas e fármacos com diferentes mecanismos de ação.

REFERÊNCIAS

- 1- OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, v. 31, n. 6, p. 752–759, dez. 2018.
- 2-Atlas of MS 2013. Disponível em: <<https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2013/>>. Acesso em: 27 ago. 2023.
- 3-WALTON, C. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple Sclerosis Journal, v. 26, n. 14, p. 1816–1821, 11 nov. 2020.
- 4-FILIPPI, M. et al. Multiple sclerosis. Nature Reviews Disease Primers, v. 4, n. 1, 8 nov. 2018.
- 5-BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B. J.; WEINER, H. L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Neuron, v. 97, n. 4, p. 742–768, fev. 2018.
- 6-LEDDY, S.; DOBSON, R. Multiple sclerosis. Medicine, v. 48, n. 9, p. 588–5914, set. 2020.
- 7-GOODIN, D. S. The epidemiology of multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology, p. 231–266, 2014.
- 8-BAR-OR, A. The immunology of Multiple Sclerosis. Seminars in Neurology, v. 28, n. 1, p. 029–045, fev. 2008.
- 9-OLEK, M. J. Multiple Sclerosis. Annals of Internal Medicine, v. 174, n. 6, p. ITC81–ITC96, jun. 2021.
- 10-ALROUGHANI, R.; YAMOUT, B. Multiple Sclerosis. Seminars in Neurology, v. 38, n. 02, p. 212–225, abr. 2018.

11-FINKELSZTEJN, Alessandro et al. Prevalência de esclerose múltipla em Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 72, p. 104-106, 2014.

12-MOREIRA, Marcos Aurélio et al. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. Arquivos de Neuro-psiquiatria, v. 58, p. 460-466, 2000.

13-BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B. J.; WEINER, H. L. MultipleSclerosis: MechanismsandImmunotherapy. Neuron, v. 97, n. 4, p. 742–768, fev. 2018.

14-LEDDY, S.; DOBSON, R. Multiplesclerosis. Medicine, v. 48, n. 9, p. 588–594, set. 2020. 15-HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. TreatmentofMultipleSclerosis: A Review. The American Journalof Medicine, v. 133, n. 12, p. 1380-1390.e2, dez. 2020.

16-OLEK, M. J. MultipleSclerosis. AnnalsofInternal Medicine, v. 174, n. 6, p. ITC81–ITC96, jun. 2021.

17-CROSS, A.; RILEY, C. TreatmentofMultipleSclerosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, v. 28, n. 4, p. 1025–1051, ago. 2022.

18-HART, F. M.; BAINBRIDGE, J. Currentandemergingtreatmentofmultiplesclerosis. The American JournalofManagedCare, v. 22, n. 6 Suppl, p. s159-170, 1 jun. 2016.