



Revista Eletrônica Acervo Médico

Análise das características da Esclerose Múltipla: revisão de literatura

Analysis of the characteristics of Multiple Sclerosis: literature review

Análisis de las características de la Esclerosis Múltiple: revisión de la literatura

Claudio Eduardo Aguiar Moreira¹, Isadora Rosa Telles¹, Carlos Barone Junior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Esclerose Múltipla (EM). **Revisão Bibliográfica:** A EM é um distúrbio neurológico autoimune potencialmente progressivo do sistema nervoso central, resultante de um ataque imunológico à substância branca. É uma das principais causas de sintomas neurológicos em adultos jovens, sem cura conhecida, que afeta predominantemente pacientes com idade entre 20 e 40 anos. As manifestações mais comuns são a neurite óptica, e as síndromes do tronco encefálico e da medula espinhal. **Considerações finais:** A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central que afeta tipicamente jovens e tem um curso crônico de longa duração. Embora não haja cura para a EM, o controle precoce dos sintomas e da progressão da doença estão associados ao retardo da incapacidade do paciente com melhores resultados à longo prazo. As terapias modificadoras da doença são a base farmacológica da terapêutica da EM. Além disso, deve-se realizar um tratamento multidisciplinar que inclua fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e psicólogo a fim de melhorar a qualidade de vida e a autonomia do paciente, e minimizar os efeitos psicológicos da doença.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Doença crônica, Jovens.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Multiple Sclerosis (MS). **Bibliographic Review:** MS is a potentially progressive autoimmune neurological disorder of the central nervous system resulting from an autoimmune attack on the white matter. It is one of the main causes of neurological symptoms in young adults, with no known cure, predominantly affecting patients aged between 20 and 40 years. The most common manifestations are optic neuritis and brainstem and spinal cord syndrome. **Final considerations:** Multiple Sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system that typically affects young people and has a long-term chronic course. Although there is no cure for MS, early symptom control and disease progression are associated with delayed disability and better long-term outcomes. Disease-modifying therapies are the pharmacological basis of MS therapy. In addition, a multidisciplinary treatment that includes a physical therapist, speech therapist, occupational therapist and psychologist should be carried out in order to improve the patient's quality of life and autonomy, in addition to minimizing the psychological effects of the disease.

Keywords: Multiple sclerosis, Chronic disease, Young people.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Esclerosis Múltiple (EM). **Revisión bibliográfica:** La EM es un trastorno neurológico autoimune potencialmente progresivo del sistema nervioso central que resulta de un

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

ataque autoimune en la sustancia blanca. Es una de las principales causas de síntomas neurológicos en adultos jóvenes, sin cura conocida, afectando predominantemente a pacientes con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años. Las manifestaciones más comunes son la neuritis óptica y el síndrome del tronco encefálico y de la médula espinal. **Consideraciones finales:** La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que afecta típicamente a personas jóvenes y tiene un curso crónico a largo plazo. Aunque no existe una cura para la EM, el control temprano de los síntomas y la progresión de la enfermedad están asociados con una discapacidad tardía y mejores resultados a largo plazo. Las terapias modificadoras de la enfermedad son la base farmacológica de la terapia de la EM. Además, se debe realizar un tratamiento multidisciplinar que incluya fisioterapeuta, logopeda, terapeuta ocupacional y psicólogo con el fin de mejorar la calidad de vida y la autonomía del paciente, además de minimizar los efectos psicológicos de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Enfermedad crónica, Jóvenes.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é um distúrbio neurológico autoimune potencialmente progressivo do sistema nervoso central, resultante de um ataque imunológico à substância branca do sistema nervoso central (COTSAPAS C, et al., 2018; JACQUIN-COURTOIS S, et al., 2021). A EM está associada a danos à integridade estrutural do cérebro, incluindo a desmielinização, manifestada através da formação de lesões na substância branca, que servem como marca registrada da doença (MORTAZAVI M, et al., 2021).

É uma das principais causas de sintomas neurológicos em adultos jovens, sem cura conhecida, que afeta predominantemente pacientes com idade entre 20 e 40 anos. A EM afeta 400.000 pessoas nos Estados Unidos e 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo. As mulheres são afetadas quase três vezes mais que os homens (COTSAPAS C, et al., 2018; LEMUS HN, et al., 2018; YAMOUT BI e ALROUGHANI R, 2018; HAUSER SL e CREE BAC, 2020).

Por ser uma doença órgão-específica (cérebro e medula espinhal) com destruição da mielina. A placa desmielinizante, é a principal característica patológica da EM, resultado de uma resposta imunológica proeminente dominada por células T CD8+ e CD4+. Além disso, a presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano de pacientes com EM mostra a presença de células B produtoras de imunoglobulinas sugerindo sua participação na patogênese da doença. Esses achados sugerem que a EM é um distúrbio imunomediado envolvendo múltiplos antígenos do Sistema Nervoso Central (SNC) e, ainda, que a EM é uma doença autoimune do SNC (LEMUS HN, et al., 2018).

A EM é uma doença que afeta tipicamente jovens e tem um curso crônico de longa duração. É uma doença incapacitante que causa impactos econômicos e sociais devastadores. A carga da EM também é afetada pela longevidade e pelas comorbidades do paciente (WANG H, 2021; SORENSEN PS, et al., 2019). De acordo com um estudo realizado na Alemanha, dor difusa e desconforto foram relatados por 71% dos pacientes, problemas de mobilidade estavam presentes em 59% dos pacientes e a produtividade no trabalho foi afetada pela EM em 81% dos pacientes (TOMASOVIC S, et al., 2021).

Nesse contexto, torna-se imperativo o estudo da Esclerose Múltipla, a fim de propiciar diagnóstico precoce e tratamento multidisciplinar adequado visando melhorar a qualidade de vida do portador, além de evitar complicações futuras da doença. O objetivo do estudo foi analisar as características da Esclerose Múltipla.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A esclerose múltipla, uma doença inflamatória crônica do SNC com características de desmielinização e degeneração axonal, sendo caracterizada pela heterogeneidade dos sintomas (KLINEOVA S e LUBLIN FD, 2018; MORTAZAVI M, et al., 2021). Normalmente afetando pacientes entre 20 e 40 anos de idade, a EM é uma das principais causas de incapacidade em adultos jovens nos Estados Unidos e na Europa. A EM é um problema global e sua prevalência está aumentando, sendo a mais alta taxa na América do Norte, Europa

Ocidental e Australásia (>100 casos por 100.000 habitantes) e a mais baixa em países centrados ao redor do equador (<30 casos por 100.000 habitantes) (KLINEOVA S e LUBLIN FD, 2018; HAUSER SL e CREE BAC, 2020).

A relação mulher-homem varia entre 1,5:1 e 2,5:1, com tendência a valores mais elevados nos estudos mais recentes. A razão para esse aumento recente não é clara, apesar da observação de que as mulheres geralmente são mais suscetíveis a doenças autoimunes, e que esta predisposição pode, portanto, ser influenciada pela atuação dos hormônios no sistema nervoso, endócrino e imunológico (KLINEOVA S e LUBLIN FD, 2018; YAMOUT BI e ALROUGHANI R, 2018; BILBAO MM, et al., 2019).

Fatores de risco

Patogênese

A causa exata da EM permanece indefinida, mas certamente é uma doença multifatorial. Fatores ambientais como infecção pelo vírus Epstein bar, baixo nível de vitamina D, obesidade, dietas ocidentais ricas em gordura animal e ricas em açúcar, disbiose intestinal, tabagismo, alterações no microbioma intestinal e exposição a produtos químicos industriais além da intoxicação por metais pesados contribuem para o desenvolvimento da EM, bem como fatores genéticos, em particular a variante *HLA HLA-DRB1*15:01*. O índice de massa corporal (IMC) elevado antes dos 20 anos está associado a um risco duas vezes maior de EM (RUIZ F, et al., 2019; LECHNER-SCOTT J, et al., 2020; WANG H, 2021; RICCIO P e ROSSANO R, 2018; TARLINTON RE, et al., 2020).

A EM é considerada uma doença autoimune mediada por células T auxiliares autorreativas (Th)1 e Th17. O contato inicial com um antígeno ainda desconhecido leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, interleucina (IL)-1 e interferon (IFN)- γ pelas células Th1 e IL-17 pelas células Th17. A produção de citocinas leva a um aumento das células Th, além da produção de certas metaloproteínases e destruição da barreira hematoencefálica (BHE), o que permite que as células Th migrem para o SNC. A infiltração de leucócitos pró-inflamatórios no SNC desencadeia uma ruptura da bainha de mielina, levando à perda neuronal. A recuperação pode ser mediada por populações de células Th2 distintas que secretam citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4. Embora as células T tenham sido consideradas parte integrante da patogênese da EM, os folículos de células B e as bandas oligoclonais (OCBs) também estão presentes no SNC da EM, e está se tornando cada vez mais claro que as células B contribuem para a EM por meio de mecanismos mais complexos do que anteriormente se conhecia (KLINEOVA S e LUBLIN FD, 2018; RUIZ F, et al., 2019; GUERRERO BL e SICOTTE NL, 2020).

A EM é caracterizada por duas características patológicas: 1) inflamação com desmielinização e 2) proliferação astrogliar (gliose) e neurodegeneração. A lesão tecidual na EM é restrita ao Sistema Nervoso Central (SNC), poupando o sistema nervoso periférico (HAUSER SL e CREE BAC, 2020).

Curso clínico da EM

Clinicamente, a EM pode seguir duas vias: recidivante ou progressiva. Mais comumente, o início é uma forma recidivante de EM (RMS), manifestada como episódios discretos de disfunção neurológica seguidos de remissão parcial, completa ou sem remissão. Com o tempo, geralmente 15 a 20 anos após o início da doença, as recaídas geralmente diminuem em frequência, mas uma piora gradual geralmente ocorre, resultando em progressão ininterrupta (denominada EM secundária progressiva ou EMSP). Em uma coorte menor de pacientes (cerca de 15% com início médio aos 40 anos de idade), a doença segue um curso progressivo desde o início e é descrita como EM Primária Progressiva (EMPP) (HAUSER SL e CREE BAC, 2020; MORTAZAVI M, et al., 2021; YAHYA AS e KHAWAJA S, 2021).

Como a EM pode afetar qualquer parte do sistema nervoso central, suas manifestações geralmente são diversas. No entanto, algumas características-chave podem ser clinicamente úteis, como uma variedade de sintomas e sinais que estão envolvidos nos sistemas motor, sensorial, visual e autônomo. As manifestações mais comuns são a neurite óptica e a síndrome do tronco encefálico e da medula espinhal (WANG H, 2021).

As recidivas agudas da EM manifestam-se com lesões desmielinizantes focais na substância branca e cinzenta do cérebro e da medula espinhal. A ressonância magnética (RM) pode visualizar essas lesões

macroscópicas, com hiperintensidades ao nível da segunda vértebra da coluna torácica (T2) representando edema e inflamação, desmielinização, remielinização, gliose e perda axonal. As alterações neurodegenerativas ocorrem em paralelo e tornam-se mais proeminentes após a doença entrar em um curso progressivo (YAHYA AS e KHAWAJA S, 2021). Espasmos musculares, dor e problemas intestinais e da bexiga são os sintomas mais comuns em um surto de EM (KAUSAR SA, 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico requer evidência objetiva de lesão inflamatória do SNC e, muitas vezes, detalhes adicionais da disseminação do processo da doença “no espaço e no tempo”, ou seja, afetando mais de uma localização do SNC com evolução ao longo do tempo. Os sintomas devem durar > 24 horas e ocorrer como episódios distintos separados por pelo menos 1 mês. Os principais exames utilizados para auxiliar no diagnóstico são a ressonância magnética e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) (HAUSER SL e CREE BAC, 2020).

Na maioria dos pacientes observa-se uma ressonância magnética anormal. O vazamento de gadolínio intravenoso é causado pela quebra da barreira hematoencefálica que ocorre no início do desenvolvimento de uma lesão de EM e é um marcador de inflamação aguda. O realce de gadolínio geralmente persiste por <1 mês; no entanto, a placa residual de MS permanece visível indefinidamente como uma área focal de hiperintensidade (uma lesão) na recuperação de inversão atenuada por fluido ou em exames de ressonância magnética ponderada em T2. Uma distribuição periventricular (adjacente aos ventrículos) de lesões, indicativa de inflamação perivenular, é característica. Lesões na substância branca justacortical (adjacente ao córtex cerebral), substância branca infratentorial e dentro da medula espinhal também são sugestivas de EM e contribuem para a “disseminação no espaço” (HAUSER SL e CREE BAC, 2020; WIENDL H, et al., 2021).

As anormalidades do LCR incluem uma pleocitose de células mononucleares e um nível aumentado de IgG sintetizada intratecalmente. As bandas oligoclonais refletem os produtos de uma resposta imune altamente focada por células B ativadas no SNC. A síntese intratecal anormal de gamaglobulinas, medida por um índice IgG elevado ou duas ou mais bandas oligoclonais discretas não presentes em uma amostra de soro pareada, está presente em >90% dos pacientes com EM (HAUSER SL e CREE BAC, 2020).

Comorbidade neuropsiquiátrica e EM

A comorbidade neuropsiquiátrica é comum na EM e pode incluir transtornos afetivos refratários, catatonia e doença psicótica. A taxa de suicídio é maior em pacientes com EM em comparação com a população geral. Um estudo relatou ideação suicida em quase 33% dos pacientes residentes na comunidade, e pouco mais de 20% desses indivíduos tentaram suicídio. A depressão foi citada como fator de risco para suicídio nesses pacientes. Em outro estudo, o suicídio foi a principal causa de morte em até 15% dos pacientes ambulatoriais de EM (RUIZ F, et al., 2019; YAHYA AS e KHAWAJA S, 2021; WANG H, 2021).

Em pacientes com diagnóstico de EM, a depressão tem uma prevalência pontual de 14% a 31% e uma prevalência ao longo da vida de até 50%, sendo um fator de pior. Estes pacientes geralmente apresentam sintomas típicos de depressão, como dor, fadiga e comprometimento cognitivo (YAHYA AS e KHAWAJA S, 2021; WANG H, 2021).

Tratamento

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) é um método para medir os déficits neurológicos dos pacientes com esclerose múltipla. Pacientes com uma pontuação na EDSS de 0 a 3 geralmente são tratados como pacientes ambulatoriais, e a principal missão nesses pacientes é fornecer tratamento adequado com medicamentos modificadores da doença. O comprometimento leve tende a exigir tratamento específico de sintomas como espasticidade, distúrbios urinários ou distúrbios leves da marcha/postura e a fadiga é uma queixa comum, mesmo em níveis mais baixos de incapacidade. Nestes casos, deve-se encorajar os pacientes a manter atividades físicas regulares (SORENSEN PS, et al., 2019; WANG H, 2021; BAIRD JF, et al., 2018).

Em pacientes com maior grau de incapacidade (escore EDSS: 3-6), o manejo envolve uma equipe multidisciplinar composta por fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e neuropsicólogo. É

necessária uma estreita colaboração com serviços de assistência social para manter a capacidade de trabalho do paciente e a ligação ao mercado de trabalho (BAIRD JF, et al., 2018; SORENSEN PS, et al., 2019).

A principal intervenção em pacientes com pontuação EDSS >6 continua sendo o manejo de muitos sintomas e déficits neurológicos que são o resultado do fenótipo clínico progressivo. Os principais objetivos da fisioterapia e da reabilitação são manter a autonomia e a qualidade de vida do paciente em casa e evitar complicações da doença. A gestão tende a se concentrar em grande parte na fisioterapia e na terapia ocupacional visando principalmente a compensação da incapacidade, e a recuperação funcional, para que os pacientes possam continuar com suas atividades. A maioria dos pacientes com altos escores de EDSS necessita de auxílios técnicos, como cadeira de rodas, muletas e órteses de tornozelo e pé, e depende de considerável apoio de seus cuidadores além da necessidade do apoio psicossocial (SOSENSEN PS, et al., 2019; HAUSER SL e CREE BAC, 2020; BAIRD JF, et al., 2018).

Embora não haja cura para a EM, o controle precoce dos sintomas e da progressão da doença estão associados ao retardo da incapacidade e melhores resultados a longo prazo. As terapias modificadoras da doença (DMTs) são a base do tratamento da EM e podem ser administradas por meio de três vias de administração (oral, injetável e infusão) As DMTs são divididas em duas abordagens principais: mecanismos de imunossupressão contínua e as terapias de indução em que os DMTs remodelam o sistema imunológico com menor propensão à atividade da doença (RUIZ F, et al., 2019; BOWEN J, et al., 2020).

O Interferon beta-1b foi o primeiro tratamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para EM. Logo após a aprovação dos interferons, o Acetato de Glatirâmero foi aprovado com eficácia semelhante. Estes são DMTs injetáveis que visam principalmente os aspectos imunológicos da EM, além de terem os dados de segurança mais a longo prazo. No entanto, no cenário atual, o uso de terapias injetáveis diminuiu devido ao desenvolvimento de DMTs alternativas com melhor tolerabilidade e maior eficácia (WANG H, 2021; HORTON DB e REDER AT, 2021; GOLDSCHIMIDT C e MCGINLEY MP, 2021).

O Fingolimode, um modulador do receptor de esfingosina 1-fosfatase (S1P), foi o primeiro DMT oral aprovado pela FDA em 2010, o que foi um grande avanço devido à eficácia aprimorada e à nova via de administração. Sipomimod e ozanimod são ambos moduladores seletivos do receptor S1P que foram recentemente aprovados. Esses medicamentos, embora semelhantes ao fingolimode, têm efeitos colaterais e requisitos de monitoramento exclusivos (GOLDSCHIMIDT C e MCGINLEY MP, 2021; RUIZ F, et al., 2019; LANGER-GOULD A, et al., 2021).

A Teriflunomida, assim como os moduladores do receptor S1P, possui uma dosagem conveniente de uma vez ao dia, mas com mecanismo de ação diferente (inibição da síntese de pirimidina). Os fumaratos são outra classe de medicamentos orais, e, finalmente, a Cladribina é única no grupo de medicamentos orais porque possui um esquema de dosagem do tipo indução de dois ciclos de 5 dias com 12 meses de intervalo. Em geral, os medicamentos orais são mais eficazes do que as terapias injetáveis, exceto a Teriflunomida, que é semelhante em eficácia aos injetáveis, e a Cladribina, que tem a maior eficácia. Eles são bem tolerados, embora seu perfil de efeitos colaterais varie. O risco de infecções é aumentado em comparação com as terapias injetáveis, e algumas podem ser limitadas devido a outros riscos, como linfopenia em Fingolimode ou Fumarato de dimetila e transaminite com Teriflunomida (GOLDSCHIMIDT C e MCGINLEY MP, 2021; LANGER-GOULD A, et al., 2021; RISPOLI MG, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central que afeta tipicamente jovens e tem um curso crônico de longa duração. Embora não haja cura para a EM, o controle precoce dos sintomas e a progressão da doença estão associados ao retardo da incapacidade e melhores resultados a longo prazo. As terapias modificadoras da doença são a base farmacológica da terapêutica da EM. Além disso, deve-se realizar um tratamento multidisciplinar que inclua fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e psicólogo a fim de melhorar a qualidade de vida e a autonomia do paciente além de minimizar os efeitos psicológicos da doença.

REFERÊNCIAS

1. BAIRD JF, et al. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2018; 18(6): 493-502.
2. BILBAO MM, et al. Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia (Engl Ed)*, 2019; 34(4): 259-269.
3. BOWEN J, et al. Treatment Patterns Among Patients with Multiple Sclerosis Initiating Second-Line Disease-Modifying Therapy. *Adv Ther*, 2020; 37(7): 3163-3177.
4. COTSAPAS C, et al. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 2018;148: 723-730.
5. GOLDSCHIMIDT C, MCGINLEY MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, 2021; 39(1): 21-33.
6. GUERRERO BL, SICOTTE NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*, 2020; 11: 374.
7. HAUSER SL, CREE BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*, 2020;133(12): 1380-1390.
8. HORTON DB, REDER AT. Medications for Multiple Sclerosis and Risk of Malignancy: What Next? *Neurotherapeutics*, 2021; 18(3): 1650-1653.
9. JACQUIN-COURTOIS S, et al. Multiple sclerosis: A special issue in the Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. *Ann Phys Rehabil Med*, 2020; 63(2): 91-92.
10. KAUSAR SA. Multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*, 2020; 20(5): e138-e139.
11. KLINEOVA S, LUBLIN FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018; 8(9): a028928.
12. LANGER-GOULD A, et al. The Multiple Sclerosis Treatment Optimization Program. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021; 8(11): 2146-2154.
13. LECHNER-SCOTT J, et al. Is multiple sclerosis a risk factor for infections? *Mult Scler Relat Disord*, 2020; 41: 102184.
14. LEMUS HN, et al. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*, 2018; 36(1): 1-11.
15. MORTAZAVI M, et al. Multiple sclerosis and subclinical neuropathology in healthy individuals with familial risk: A scoping review of MRI studies. *Neuroimage Clin*, 2021; 31: 102734.
16. RICCIO P, ROSSANO R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2018; 15(1): 75-91.
17. RISPOLI MG, et al. Contribution of Metabolomics to Multiple Sclerosis Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(20): 11112.
18. RUIZ F, et al. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. *Semin Immunopathol*, 2019; 41(6): 711-726.
19. SORENSEN PS, et al. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler*, 2019; 25(5): 627-636.
20. TARLINTON RE, et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*, 2020; 12(6): 643.
21. TOMASOVIC S, et al. Epidemiology of Pharmacological Treatment of Multiple Sclerosis in Croatia. *Psychiatr Danub*, 2021; 33(13): 204-208.
22. WANG H. MicroRNAs, Multiple Sclerosis, and Depression. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(15): 7802.
23. WIENDL H, et al. Multiple sclerosis treatment consensus group (MSTCG): position paper on disease-modifying treatment of multiple sclerosis 2021 (white paper). *Nervenarzt*, 2021; 92(8): 773-801.
24. YAHYA AS, KHAWAJA S. Electroconvulsive Therapy in Multiple Sclerosis: A Review of Current Evidence. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2021; 23(2): 20r02717.
25. YAMOUT BI, ALROUGHANI R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*, 2018; 38(2): 212-225.