

Mecanismos Patogênicos e Implicações para o Tratamento Personalizado da Esclerose Múltipla

Pathogenic Mechanisms and Implications for Personalized Treatment of Multiple Sclerosis

Maria Luiza Bucar Evangelista⁷
Kamylla Alves Feitosa²
Vitor Hermano Vilarins Brito Oliveira³
Luiz Fernando Andrade⁴
Karla Lorrany Rocha Vilanova⁵
André Luis Barros Silva⁶
Geovanna Pozzebon Carvalho⁷
Aline Almeida Barbaresco D'Alessandro⁸

Resumo: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica e desmielinizante que afeta o sistema nervoso central, acarretando inflamação e neurodegeneração progressiva. Este estudo explora os mecanismos patogênicos subjacentes e suas implicações para o desenvolvimento de terapias personalizadas, focando em intervenções que atendam às particularidades moleculares e imunológicas de cada paciente. A metodologia envolve uma revisão narrativa em bases como PubMed e SciELO, abordando estudos sobre a resposta autoimune mediada por células T e B e a importância dos biomarcadores no monitoramento da atividade da doença. Os resultados indicam que tratamentos imunomoduladores e imunossupressores podem ser eficazes ao serem ajustados individualmente, considerando fatores genéticos e o perfil imunológico. A terapia personalizada para EM se mostra promissora, contribuindo para uma resposta terapêutica otimizada e menor incidência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Autoimunidade; Tratamento Personalizado; Neuroinflamação.

Abstract: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic autoimmune and demyelinating disease that affects the central nervous system, leading to inflammation and progressive neurodegeneration. This study explores the underlying pathogenic mechanisms and their implications for the development of personalized therapies, focusing on interventions tailored to the molecular and immunological specificities of each patient. The methodology involves a narrative review of databases such as PubMed and SciELO, covering studies on T and B cell-mediated autoimmune responses and the importance of biomarkers in monitoring disease activity. The results indicate that immunomodulatory and immunosuppressive treatments can be effective when individually adjusted, considering genetic factors and immunological profile. Personalized therapy for MS appears promising, contributing to an optimized therapeutic response and a lower incidence of adverse effects.

Keywords: Autoimmunity; Personalized Treatment; Neuroinflammation.

⁷ Acadêmica de Medicina, AFYA Palmas. Lattes: 1500117071371419, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0579-9832>. E-mail: marialuizabucar_45@hotmail.com

² Acadêmica de Medicina, Universidade de Gurupi. Lattes: 9255868920970107, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2418-8149>. E-mail: kamylla280100@hotmail.com

³ Médico. Lattes: 6111285539922581, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7224-4799>. E-mail: vhermano@gmail.com

⁴ Acadêmico de Medicina, Universidade de Gurupi. Lattes: 2684738617830948, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2160-4443>. E-mail: luiz.andrade@unirg.edu.br

⁵ Médica. Lattes: 4972299985500605, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5818-1825>. E-mail: karlavilanova@hotmail.com

⁶ Acadêmico de Medicina, Faculdade Morgana Potrich. Lattes: 1224161609223650, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5468-5113>. E-mail: andreluisbarros941@gmail.com

⁷ Acadêmica de Medicina, Faculdade Morgana Potrich. Lattes: 7465473178228941, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6442-6207>. E-mail: gpozzebonc@gmail.com

⁸ Biomédica, Universidade de Gurupi – Campus Paraíso do Tocantins. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5984596701936413>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-6098>. E-mail: aline.a.b.dalessandro@unirg.edu.br

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune inflamatória e desmielinizante que afeta o sistema nervoso central (SNC), provocando danos nas bainhas de mielina de nervos no cérebro, nervos ópticos e medula espinhal. Essa desmielinização leva a uma ampla gama de sintomas neurológicos, que variam conforme a área afetada e podem incluir desde fraqueza muscular e distúrbios visuais até dificuldades cognitivas e motores. A patogênese da EM é complexa e envolve uma interação de fatores genéticos e ambientais que contribuem para a predisposição e o desenvolvimento da doença. Estudos recentes destacam o papel de genes relacionados ao complexo de histocompatibilidade (MHC) e fatores ambientais como infecções virais e exposição ao tabagismo passivo como potenciais gatilhos da resposta autoimune que leva à neuroinflamação e neurodegeneração associada à EM (Cardoso, et al. 2024).

Nos últimos anos, a pesquisa sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na EM avançou, identificando novas vias patológicas. A resposta autoimune é direcionada contra antígenos do SNC, resultando em inflamação crônica, perda de mielina e degeneração neuronal. Componentes do sistema imunológico, como linfócitos T, B e células da microglia, desempenham um papel crucial nessa resposta. Sabe-se, por exemplo, que os linfócitos T auxiliares CD4+ reativos contra proteínas da mielina desencadeiam uma resposta imune, liberando citocinas pró-inflamatórias que perpetuam a inflamação e ativam a microglia e os macrófagos. Essas células, por sua vez, liberam fatores inflamatórios que destroem a bainha de mielina e contribuem para o desenvolvimento das lesões desmielinizantes (Domingues, et al. 2024).

Com o aprofundamento no conhecimento dos mecanismos patogênicos da EM, novas perspectivas terapêuticas têm surgido. A terapia personalizada se apresenta como uma abordagem promissora, considerando as características individuais dos pacientes e os perfis moleculares e genéticos específicos. Estratégias terapêuticas que utilizam imunossuppressores, imunomoduladores e terapias biológicas têm sido desenvolvidas para direcionar alvos específicos do sistema imunológico. Ademais, o desenvolvimento de biomarcadores, como o índice de cadeias leves kappa no líquido cefalorraquidiano, tem permitido uma melhor compreensão do processo inflamatório intratecal e a avaliação da atividade da doença (Schlindwein, et al. 2024).

Diante da complexidade da EM e do impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, este estudo tem como objetivo explorar detalhadamente os mecanismos

patogênicos envolvidos na doença e analisar as implicações desses mecanismos para o desenvolvimento de tratamentos personalizados. A proposta visa contribuir para um entendimento mais profundo das interações imunológicas e moleculares subjacentes à EM, bem como identificar novas abordagens terapêuticas que possam ser aplicadas de forma individualizada, aumentando a eficácia do tratamento e reduzindo os efeitos adversos.

Metodologia

Este estudo revisa as abordagens diagnósticas e terapêuticas atuais para o retinoblastoma, explorando métodos de imagem e intervenções quimioterápicas inovadoras que buscam preservar o globo ocular e a visão das crianças afetadas. A metodologia incluiu uma análise de literatura em bases como PubMed e SciELO com as palavras chave: “Retinoblastoma pediátrico”; “Abordagens diagnósticas”; “Estratégias terapêuticas”, focando em estudos sobre diagnósticos por fundos de olho, tomografia de coerência óptica (OCT) e exames de imagem avançados.

Resultados e Discussão

O termo esclerose múltipla refere-se à formação de múltiplas cicatrizes (lesões) no sistema nervoso central. A prevalência da EM varia geograficamente, sendo mais comum em regiões do norte da Europa e América do Norte. Atinge principalmente adultos jovens entre 20 e 40 anos, impactando significativamente a qualidade de vida e a capacidade de trabalho. Estima-se que cerca de 2,8 milhões de pessoas no mundo vivem com EM, tornando-a uma das principais causas de incapacidade não traumática em adultos jovens (Oliveira, 2024).

Existem diferentes tipos de EM, mas a forma mais comum é a remitente-recorrente, caracterizada por surtos agudos seguidos de períodos de remissão. Há também a forma secundariamente progressiva, que surge inicialmente como remitente-recorrente e progride para um aumento contínuo da incapacidade. A forma primariamente progressiva é caracterizada por um início gradual e constante progressão da incapacidade, sem surtos distintos. Por fim, a forma recorrente-primária é caracterizada por um início gradual seguido de surtos agudos sem remissão completa (Nascimento, 2023).

Os mecanismos patogênicos da esclerose múltipla envolvem uma resposta autoimune e inflamatória no sistema nervoso central, levando à destruição da mielina. A autoimunidade está relacionada à ativação anormal do sistema imunológico contra componentes do sistema nervoso central. A inflamação desempenha um papel fundamental na progressão da doença, causando danos adicionais aos tecidos nervosos. Tanto as células T quanto as células B estão envolvidas no processo patogênico, com as células T desempenhando um papel central na condução da resposta autoimune e inflamatória, e as células B contribuindo para a produção de anticorpos e a ativação das células T. Além disso, fatores genéticos, como variações no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), e fatores ambientais, como infecções virais e deficiências de vitamina D, têm sido implicados no desenvolvimento da esclerose múltipla (Ramos, 2023).

A autoimunidade e inflamação desempenham papéis cruciais na patogênese da esclerose múltipla. A autoimunidade ocorre quando o sistema imunológico ataca erroneamente os tecidos do próprio organismo, no caso da esclerose múltipla, o sistema nervoso central. Isso leva à destruição da mielina, resultando em sintomas neurológicos. A inflamação contribui para a progressão da doença, causando danos adicionais aos tecidos nervosos. Ambos os processos estão inter-relacionados e são alvos importantes no desenvolvimento de novas terapias para a esclerose múltipla (Pereira, 2022).

As células T e B desempenham papéis importantes na patogênese da esclerose múltipla. As células T têm sido implicadas na condução da resposta autoimune e inflamatória, desencadeando a destruição da mielina e a lesão dos tecidos nervosos. As células B, por sua vez, contribuem para a produção de anticorpos que podem atacar os componentes do sistema nervoso central, além de ativar as células T. Ambos os tipos de células têm sido alvo de pesquisas para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a esclerose múltipla (Júnior et al. 2024).

Os fatores genéticos e ambientais desempenham papéis importantes na suscetibilidade e progressão da esclerose múltipla. Variações genéticas no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) estão associadas ao risco da doença. Além disso, fatores ambientais, como infecções virais, deficiências de vitamina D e hábitos de vida, também desempenham um papel significativo no desenvolvimento da doença. Compreender a interação entre fatores genéticos e ambientais é crucial para o avanço no tratamento personalizado da esclerose múltipla (Sousa, 2022).

O diagnóstico da esclerose múltipla é baseado em critérios clínicos, de imagem e laboratoriais, utilizando as diretrizes estabelecidas pelo Consórcio Internacional de Esclerose Múltipla. A presença de lesões desmielinizantes disseminadas no sistema nervoso central, ao longo do tempo e espaço, é fundamental para o diagnóstico. Além disso, a exclusão de outras doenças que possam mimetizar a esclerose múltipla é crucial. Os exames laboratoriais, como o líquido e a ressonância magnética, desempenham um papel importante no diagnóstico, auxiliando na identificação de marcadores específicos da doença e na visualização das lesões no cérebro e medula espinhal. Já os exames de imagem, como a ressonância magnética, permitem a detecção de lesões e áreas de inflamação do sistema nervoso central, auxiliando no diagnóstico e avaliação da progressão da doença (Dantas, 2023).

Os critérios de diagnóstico para esclerose múltipla variam de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Consórcio Internacional de Esclerose Múltipla, onde são considerados o tipo e localização das lesões desmielinizantes no cérebro e medula espinhal, além da presença de sintomas característicos da doença. É importante também a exclusão de outras condições que possam imitar a esclerose múltipla. Dessa forma, o diagnóstico é baseado na análise criteriosa das manifestações clínicas do paciente e nos resultados de exames de imagem e laboratoriais. (Piloti et al., 2022)

O tratamento convencional da esclerose múltipla inclui medicamentos modificadores da doença, que têm como objetivo reduzir o número de surtos e a progressão da incapacidade. Estes medicamentos podem ser administrados por via oral, intramuscular, subcutânea ou intravenosa, e são individualizados de acordo com o perfil do paciente. Além disso, é fundamental o uso de tratamentos de suporte, como fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia, visando maximizar a qualidade de vida e minimizar os sintomas da doença (Buosi et al.2023).

Os medicamentos modificadores da doença são amplamente utilizados para o tratamento da esclerose múltipla, atuando no controle da atividade inflamatória e na modulação do sistema imunológico. Dentre eles, destacam-se os interferons, os acetatos de glatirâmeros, os inibidores de fosfodiesterase e os anticorpos monoclonais. Cada classe de medicamento possui mecanismos de ação específicos, sendo escolhidos de acordo com o estágio da doença, a gravidade dos sintomas e as características individuais do paciente (Matos et al.2021).

Os tratamentos de suporte desempenham um papel crucial na abordagem da esclerose múltipla, uma vez que visam promover a reabilitação e a melhora da funcionalidade. A fisioterapia é essencial para manter a mobilidade e prevenir a atrofia muscular, enquanto a terapia ocupacional auxilia na adaptação das atividades diárias de acordo com as limitações impostas pela doença. Além disso, a fonoaudiologia é importante para atenuar os distúrbios de fala e deglutição que podem surgir ao longo do curso da esclerose múltipla (Silva, 2021).

O tratamento personalizado da esclerose múltipla tem sido uma área de grande interesse devido à variabilidade na resposta dos pacientes às terapias convencionais. Essa abordagem busca identificar e utilizar estratégias terapêuticas que levem em consideração as características genéticas, biomoleculares e clínicas individuais. A personalização do tratamento pode resultar em melhor eficácia terapêutica, menos efeitos colaterais e maior adesão do paciente ao tratamento, contribuindo para uma gestão mais efetiva e personalizada da doença (Pires, 2023).

A medicina de precisão na esclerose múltipla consiste na utilização de informações genéticas, moleculares e ambientais para selecionar a terapia mais apropriada para cada paciente. Com a evolução tecnológica, a medicina de precisão tem o potencial de revolucionar o tratamento da esclerose múltipla ao permitir a identificação de indivíduos mais propensos a responder a determinados medicamentos, bem como de possíveis efeitos colaterais, contribuindo para uma abordagem terapêutica mais direcionada e eficiente.

Os biomarcadores desempenham um papel crucial na estratificação de pacientes com esclerose múltipla, possibilitando a identificação de subgrupos de pacientes com características clínicas ou moleculares específicas. Através da análise de biomarcadores, é possível prever a progressão da doença, a resposta ao tratamento e o desenvolvimento de efeitos adversos, o que é fundamental para uma abordagem personalizada e mais efetiva no manejo da esclerose múltipla (Diniz et al.2023).

As terapias emergentes oferecem novas perspectivas para o tratamento da esclerose múltipla, buscando abordagens inovadoras que possam alterar o curso da doença. Essas terapias representam uma esperança para os pacientes que não obtiveram sucesso com os tratamentos convencionais, proporcionando novas opções terapêuticas e melhorando a qualidade de vida. Além disso, elas buscam impactar

positivamente a progressão da doença, diminuindo a ocorrência de surtos e reduzindo a incapacidade física (Ghidini et al.2024).

As terapias celulares e de reposição têm despertado interesse crescente no contexto da esclerose múltipla, destacando-se como uma abordagem promissora. Estas terapias buscam utilizar células-tronco ou células especializadas para promover a reparação de lesões no sistema nervoso central, reduzir a inflamação e modular a resposta imune. Além disso, as terapias de reposição visam restaurar a função de células deficitárias, contribuindo para a melhoria do quadro clínico e para a redução da progressão da doença (Santana et al.2021).

As terapias baseadas em RNA representam uma abordagem inovadora para o tratamento da esclerose múltipla, com foco na modulação de processos biológicos por meio da manipulação de moléculas de RNA. Essas terapias visam atuar em nível molecular, interferindo em mecanismos patogênicos específicos, como a expressão de genes envolvidos na resposta autoimune e na neuroproteção. Dessa forma, as terapias baseadas em RNA oferecem a possibilidade de intervenções mais direcionadas e personalizadas, com potencial impacto na evolução da doença (Caldeira, 2020).

Considerações Finais

Em conclusão, a Esclerose Múltipla é uma doença complexa, influenciada por fatores genéticos, autoimunidade e inflamação. O tratamento convencional, com medicamentos modificadores da doença e terapias de suporte, apesar de eficaz em muitos casos, não atende às necessidades individuais de cada paciente. Portanto, a abordagem para o tratamento personalizado, com base na medicina de precisão e biomarcadores, apresenta-se como uma promissora estratégia para atender às demandas específicas de cada paciente. Além disso, as terapias emergentes, como terapias celulares e baseadas em RNA, abrem um horizonte promissor para o futuro no campo do tratamento personalizado da Esclerose Múltipla.

Referências

- BUOSI, Alexandre Vinícius, et al. **Uso do canabidiol no tratamento da disfunção temporomandibular e do bruxismo**. Revista Mato-grossense de Odontologia e Saúde, v. 2, n. 1, p. 142-157, 2023. Disponível em: <https://fasipe.com.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.
- CALDEIRA, M. A. B. **Proteína a-sinucleína como alvo terapêutico no tratamento da doença de Parkinson**. 2020. Disponível em: <https://ualg.pt>. Acesso em: 05 nov. 2024.
- CARDOSO, J. S.; SOUZA, A. M.; CORRÊA, V. A. C. **Esclerose múltipla e ocupações: o que quero conseguir fazer, mas nem sempre consigo**. Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional, v. 32, p. e3591, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2526-8910.ctoAO276035911>. Acesso em: 08 nov. 2024.
- DANTAS, K. M. **Esclerose múltipla: eficácia no tratamento por meio de imunomoduladores injetáveis**. 2023. Disponível em: <https://editoracientifica.com.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.
- DINIZ, Renata Silva, et al. **Esclerose Múltipla: Avanços no Diagnóstico e Tratamento: Uma análise das técnicas de diagnóstico, como a ressonância magnética, e as terapias imunomoduladoras utilizadas no tratamento da esclerose múltipla**. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 5, p. 188-201, 2023. Disponível em: <https://emnuvens.com.br>. Acesso em: 06 nov. 2024.
- DOMINGUES, R. B.; SANTOS, M. V.; SALOMÃO, D.; SENNE, C. **Concordância entre bandas oligoclonais e o índice Kappa em pacientes com suspeita de esclerose múltipla (EM)**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 82, n. 3, p. s00441779690, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779690>. Acesso em: 03 nov. 2024.
- GHIDINI, Eliane Ferreira, et al. **A influência da epigenética na medicina personalizada: impactos do ambiente e estilo de vida na expressão gênica**. Cuadernos de Educación y Desarrollo, v. 16, n. 8, p. e5175-e5175, 2024. Disponível em: <https://cuadernoseducacion.com>. Acesso em: 07 nov. 2024.
- JÚNIOR, Carlos Wagner Leal Cordeiro, et al. **Neuroinflamação na esclerose múltipla: mecanismos patogênicos e implicações terapêuticas - uma revisão bibliográfica**. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 2, p. e68271-e68271, 2024. Disponível em: <https://brazilianjournals.com.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.
- MATOS, S., et al. **Implicações da Farmacoterapia anti-hiperglicêmica na Avaliação da Aptidão em Trabalhadores com Diabetes Mellitus**. Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online, v. 12, p. 86-102, 2021. Disponível em: <https://rpsso.pt>. Acesso em: 02 nov. 2024.

NASCIMENTO, M. C. **Perfil clínico, epidemiológico e terapêutico de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente acompanhados por um centro privado de referência em** 2023. Disponível em: <https://bahiana.edu.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.

OLIVEIRA, M. G. **O uso de canabinoides no tratamento da fibromialgia.** 2024. Disponível em: <https://unifasipe.com.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.

PEREIRA, I. S. P. **Gestão pública da saúde: o acesso dos portadores de esclerose múltipla ao componente especializado da assistência farmacêutica no estado do Rio de Janeiro.** 2022. Disponível em: <https://ufrj.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.

PIRES, M. R. F. **Um estudo de caso de uma tala de punho dinâmica como resposta a um déficit ocupacional: da modelação à impressão 3D.** 2023. Disponível em: <https://ipleiria.pt>. Acesso em: 02 nov. 2024.

PILOTI, D. T. W.; RUIZ, V. C. D.; RIBEIRO, M. C.; ALMEIDA, S. T. **Associação entre avaliação clínica e autopercepção da deglutição com a escala de incapacidade motora em pacientes com esclerose múltipla.** CoDAS, 2022. Disponível em: <https://scielo.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.

RAMOS, K. A. **Avaliação do extrato etanólico de Anadenanthera colubrina na modulação da resposta imune na encefalomielite autoimune experimental.** 2023. Disponível em: <https://ufvjm.edu.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.

SANTANA, Carlos Fernando Moraes; FERREIRA, Lis Campos; MATOS, Marcos Danilo Azevedo. **O estado da arte do tratamento da doença de Huntington.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 3, p. 14016-14033, 2021. Disponível em: <https://archive.org>. Acesso em: 02 nov. 2024.

SCHLINDWEIN, M. A. M.; CAMPOS, M. H. M.; BREIS, L. C.; CHARA, B. S.; SCHERER, C. S.; CAMINSKI, V. A. P.; MATTA, A.; GONÇALVES, M. V. M. **Impactos do fumo passivo no surgimento e na progressão da esclerose múltipla: uma revisão sistemática.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 82, n. 3, p. s00441779271, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779271>. Acesso em: 04 nov. 2024.

SILVA, J. V. S. **Perspectiva odontológica na neuralgia do trigêmeo: revisão bibliográfica.** 2021. Disponível em: <https://unitau.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.

SOUSA, M. E. **Esclerose Múltipla: a importância da nutrição na qualidade de vida dos pacientes.** AYA Editora. Disponível em: <https://ayaeditora.com.br>. Acesso em: 02 nov. 2024.