



UM PANORAMA SOBRE A FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

ANA CAROLINA DE SOUZA

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença crônica e autoimune que prejudica o sistema nervoso central, resultando na deterioração da bainha de mielina e afetando a transmissão neural. Essa resposta imunológica, liderada principalmente por linfócitos T, reconhece componentes da bainha de mielina como "antígenos", desencadeando um processo inflamatório que envolve outras células imunológicas e mediadores químicos. Os mecanismos que desencadeiam essa resposta ainda não são totalmente compreendidos. Com o tempo, a doença prejudica a qualidade de vida dos pacientes, causando sintomas que afetam tanto as funções motoras quanto as cognitivas. A Esclerose Múltipla pode ser classificada em quatro subtipos: Recorrente-Remitente (EMRR), Primariamente Progressiva (EMPP), Secundariamente Progressiva (EMSP) e Progressiva com Surtos (EMPS). O diagnóstico precoce requer uma avaliação combinada de exames de imagem, testes laboratoriais e histórico médico, incluindo critérios como disseminação no tempo e no espaço, podendo ser avaliados na ressonância magnética, que desempenha um papel crucial na detecção de lesões desmielinizantes, que podem apresentar fase ativa ou crônica. Esta pesquisa resume pontos essenciais sobre a esclerose múltipla, abordando sua fisiopatologia e diagnóstico. Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando plataformas virtuais como o Scielo e o Google Acadêmico, com inclusão de artigos publicados em português entre 2010 e 2024. Portanto, esse estudo foi desempenhado por meio de outras obras já existentes, além dos artigos científicos, foram utilizadas dissertações e livros. Portanto, apesar dos avanços tecnológicos e científicos, são necessários mais estudos com objetivo de preencher as lacunas no entendimento da doença, contribuindo para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico mais precisos e para uma melhor qualidade de vida dos pacientes afetados.

Palavras-chave: Autoimune; Desmielinização; Sistema Nervoso Central.

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica autoimune de alta complexidade, crônica e progressiva, que resulta na desmielinização e em lesões nos axônios, afetando tanto o encéfalo como a medula espinal. As lesões ao sistema nervoso são mediadas principalmente por linfócitos T auxiliares, que atacam antígenos proteicos e lipídicos presentes na bainha de mielina, consequentemente causando um processo inflamatório que danifica a transmissão neural e prejudica a comunicação entre os neurônios, afetando as funções cognitivas e motoras do indivíduo (MAIA, VIEGAS, AMARAL, 2008).

A etiologia da EM ainda é desconhecida, embora muitos estudos apontem vários fatores que podem contribuir para o seu desenvolvimento, incluindo fatores genéticos, nutricionais, exposição à luz solar, agentes infecciosos, entre outros. Como resultado, o prognóstico da doença é imprevisível e suas manifestações clínicas são diversas. A patologia caracteriza-se por episódios de surtos e remissões, afetando principalmente adultos com idades entre 20 e 40 anos.

As lesões desmielinizantes, ocasionam sintomatologia como dificuldade de deglutição e na fala, deficiência visual, déficit motor, perda do controle da micção e parestesia. Outro sintoma que está bastante relacionado a EM é a fadiga, portanto, estas manifestações promovem alterações significativas no estilo de vida do paciente (MACHADO et al., 2012).

No diagnóstico da esclerose múltipla, são considerados alguns critérios que serão correlacionados, incluindo informações da anamnese, resultados de exames de imagem e diagnóstico laboratorial. A análise minuciosa do líquido cefalorraquidiano (LCR), obtido por punção lombar, busca identificar possíveis aumentos de proteínas e anticorpos IgG, embora sua interpretação isolada não seja conclusiva para o diagnóstico, mas serve como suporte quando combinada com outros exames, como os de imagem (MACHADO et al., 2012).

Os exames de imagem são valiosos aliados na detecção de lesões no sistema nervoso e na exclusão de outras doenças desmielinizantes. A ressonância magnética (RM) desempenha um papel significativo na identificação de lesões na substância branca, onde as fibras com mielina estão presentes, sendo capaz de detectar lesões de pequenas dimensões. Entretanto, ainda há alguns obstáculos na compreensão de certas questões relacionadas à doença, evidência também o fato da ausência de um diagnóstico específico, o que demonstra uma dificuldade a ser discutida. Portanto, compreender os aspectos fisiopatológicos da doença é essencial para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ataque do sistema imunológico ao sistema neurológico. Isso permite identificar as melhores opções para um diagnóstico rápido e preciso da patologia, visando um tratamento adequado que minimize os sinais e sintomas da esclerose múltipla nos indivíduos afetados (SANTOS, 2018).

2 MATERIAIS E MÉTODO

Para desenvolver este trabalho, foi utilizado estudos de revisão de literatura para investigar e difundir conhecimentos sobre a fisiopatologia e diagnóstico da esclerose múltipla, além de outros conceitos. Diante disso, foi empregado uma abordagem qualitativa, consultando fontes bibliográficas disponíveis em plataformas virtuais, como Scielo e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram artigos na língua portuguesa publicados no período de 2008 até 2023 (últimos quinze anos). Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: Esclerose Múltipla, Fisiopatologia, Diagnóstico, Exames de Imagem e Ressonância Magnética. Foram excluídos os artigos publicados anteriormente ao ano de 2008 e que estavam escritos em outros idiomas que não fossem o português.

Esse método de pesquisa científica consiste em realizar uma recapitulação sobre alguns pontos importantes sobre a esclerose múltipla, que devem ser disseminados a fim de aperfeiçoar e aprofundar o conhecimento científico acerca do tema. Portanto, esse estudo foi desempenhado por meio de outras obras já existentes, além dos artigos científicos, foram utilizadas dissertações e livros. Isso ressalta a importância crucial de tais metodologias para o avanço teórico de questões relevantes tanto para a sociedade quanto para a área médica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os neurônios são as células que compõe o sistema nervoso. Eles estão interconectados de maneira organizada, formando uma extensa rede que responde a estímulos por meio da geração de sinais elétricos, os quais são transmitidos para outras células. O sistema nervoso também conta com outras células, conhecidas como células da glia. Elas incluem oligodendrócitos, astrócitos, células de Schwann, micróglia e células endoteliais. Essas células desempenham papéis essenciais na manutenção estrutural da rede neuronal, na homeostase, na proteção contra patógenos e na regulação da excitabilidade neuronal, entre outras funções diversas (GUIMARÃES, SCHOFFEN, 2010).

As células nervosas são compostas por um corpo celular onde estão presentes o núcleo e organelas que vão promover o controle da atividade celular. O corpo celular pode ter variações

de posição em alguns tipos de neurônios. Nessa área, também é possível observar um citoesqueleto que se estende para dentro dos axônios e dendritos. Alguns axônios são envolvidos por camadas chamadas de bainha de mielina, o que ajuda a aumentar a velocidade dos sinais elétricos. Por outro lado, os dendritos são finas ramificações responsáveis por receber informações de células vizinhas (SILVERTHORN, 2017).

As doenças desmielinizantes estão associadas aos axônios, mais especificamente a bainha de mielina. Essas condições caracterizam por lesões e destruição da bainha, impactando várias regiões do sistema nervoso central (SNC), o que pode resultar em disfunções temporárias ou permanentes para os pacientes. Um exemplo significativo de doença desmielinizante na área médica é a esclerose múltipla (SILVERTHORN, 2017).

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune crônica que impacta significativamente o estilo de vida dos afetados. Sua causa ainda é desconhecida, mas estudos indicam influências multifatoriais em seu desenvolvimento, tornando sua compreensão complexa devido à heterogeneidade das manifestações clínicas, que variam conforme a extensão e o local da destruição da mielina pelo sistema imunológico, desencadeando reações inflamatórias na região. Isso resulta em episódios de surtos e remissões, tornando o curso da doença imprevisível, com progressão rápida em alguns casos ou anos até o surgimento de sintomas em outros pacientes. Porém, é possível categorizar a EM em fenótipos clínicos, conforme o avanço da doença, para a diferenciação são usados critérios clínicos da incidência de surtos e progressão. Esses tipos incluem: Forma Recorrente-Remitente (EMRR), Forma Primariamente Progressiva (EMPP), Forma Secundariamente progressiva (EMSP) e a Forma Progressiva com Surtos (EMPS) (SILVA, CAVALCANTI, 2019).

A forma mais prevalente da esclerose múltipla é a remitente-recorrente, caracterizada por episódios de surtos nos quais ocorre uma resposta inflamatória exacerbada das células imunológicas, resultando em sintomas desse processo. Ao final dos surtos os indivíduos geralmente apresentam uma remissão completa. No entanto, quando os surtos não são completamente remitidos, podem causar danos aos pacientes afetados. A forma (EMPP) representa cerca de 10 a 15% dos casos de esclerose múltipla. Nesse tipo, não há ocorrência de surtos. Os sintomas tendem a surgir mais tarde, geralmente por volta dos 40 anos, e são distintos do fenótipo recorrente-remitente, podendo incluir alterações visuais e síndromes na medula espinhal. Na Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP), os sintomas podem agravar devido ao dano prolongado e ao processo inflamatório, resultando em alterações permanentes nos afetados. Em muitos casos, a (EMSP) representa uma progressão da forma recorrente-remitente. Na progressiva com surtos (EMPS) é a forma mais rara da doença, iniciando de forma progressiva e com surtos agudos bem definidos, o que resulta em um declínio neurológico característico (NASCIMENTO, KURIYAMA, FIDALGO-NETO, 2018).

A fisiopatologia da doença resulta da perda da tolerância imunológica, o processo vai ser inicialmente mediado por linfócitos T auxiliares que são ativados por reconhecerem uma proteína que faz parte da composição da mielina, sendo a proteína básica da mielina e a glicoproteína de oligodendrócitos da mielina como uma proteína patogênica. Esses linfócitos são ativados, principalmente na corrente sanguínea periférica, mas também podem se ativar nos gânglios linfáticos (DE SOUZA et al., 2023)

Consequentemente, devido à ativação desses linfócitos, eles se multiplicarão e terão a capacidade de liberar substâncias químicas, como as moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em sua superfície, que interagem com células endoteliais, permitindo-lhes atravessar o espaço perivascular e alcançar o sistema nervoso (MACHADO et al., 2012).

Além disso, esses linfócitos secretarão outras citocinas, como o interferon gama (IFN- γ), que estimula a ativação dos macrófagos para produzir fator de necrose tumoral (TNF). Com a liberação desse fator de necrose, vai haver uma produção em maiores quantidades de óxido nítrico (NO), que vai atrapalhar na atividade mitocondrial, causando uma disfunção da célula

levando a uma lesão axonal. Especificamente, as mitocôndrias desempenham um papel na produção de ATP e na regulação dos íons, sendo que disfunções associadas, conhecidas como excitotoxicidade, resultam em uma liberação excessiva de glutamato, perturbando o metabolismo da organela. O glutamato é um neurotransmissor, age nos receptores da membrana pós-sináptica dos neurônios. Quando esses receptores são ativados, os canais iônicos se abrem, permitindo a entrada de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}), perturbando os gradientes e afetando a homeostase iônica (MACHADO et al., 2012).

Os linfócitos B também colaboram, ao serem ativados pelos linfócitos T CD4^+ , para produzir autoanticorpos contra vários componentes da mielina, facilitando a fagocitose. Além disso, astrócitos e células da micróglia também participam do processo inflamatório (MACHADO et al., 2012).

As lesões causadas pelo sistema imunológico geralmente surgem em áreas como o tronco cerebral, corpo caloso, cerebelo, medula espinhal e trato óptico. Essas regiões afetadas exibem desmielinização e infiltrado mononuclear, conhecidos como "placas", podendo ser classificadas como ativas ou crônicas. Durante a fase ativa, comum em pacientes com subtipo remitente-recorrente, ocorre a degradação da mielina com alguma preservação axonal. Já nas lesões crônicas, observa-se a progressão da doença, sem inflamação ativa, mas com maior área de desmielinização e perda de oligodendrócitos. Essas placas de desmielinização podem ser observadas e analisadas, mas especificamente em exames de imagens, colaborando para o diagnóstico da doença (NASCIMENTO, KURIYAMA, FIDALGO-NETO, 2018).

O diagnóstico da doença é feito com base em um conjunto de achados clínicos obtidos através da anamnese, que avalia o histórico do paciente, testes laboratoriais e exames de imagem. Portanto, o diagnóstico deve ser correlacionado, isso ocorre devido à falta de um biomarcador ou teste específico para a doença, exigindo a utilização de vários critérios e exames para sua confirmação, a fim de descartar outras doenças neurológicas semelhantes à esclerose múltipla (SANTOS, 2018).

Dentre os modelos existentes para auxiliar no diagnóstico, os Critérios de McDonald, estabelecidos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, são os mais aceitos. Esses critérios têm sido eficazes na realização de diagnósticos precoces da esclerose múltipla, melhorando os resultados do tratamento. Com as atualizações mais recentes, os critérios focaram nos diferentes cursos da doença e na definição de seus subtipos (PROTOCOLOS & DIRETRIZES, 2023).

Assim, para atender aos critérios, o paciente deve ter um diagnóstico fundamentado na presença de um ou mais episódios sintomáticos com duração de aproximadamente 24 horas em um período mínimo de um mês, juntamente com múltiplas lesões em diferentes partes do sistema nervoso central, caracterizando a disseminação no espaço e no tempo. De acordo com esses critérios, exames adicionais não são necessários quando o paciente tem dois ou mais surtos, embora exames de imagem, especialmente a ressonância magnética, possam ser úteis para identificar múltiplas lesões, geralmente com forma ovalada, reforçando a disseminação no espaço, e possivelmente identificando também a disseminação temporal (PROTOCOLOS & DIRETRIZES, 2023).

A ressonância magnética está cada vez mais ganhando espaço na assistência ao diagnóstico da esclerose múltipla, sendo mais utilizada do que outros métodos, como tomografia computadorizada e raio-X, devido à sua capacidade de proporcionar um contraste melhor entre os tecidos cerebrais. Este exame gera um conjunto de imagens de diferentes planos ou cortes da estrutura anatômica a ser analisada. Durante o exame, as imagens seguem um padrão, sendo classificadas em T1 e T2. Nas imagens T1 do crânio, os tecidos gordurosos aparecem como áreas de alta intensidade, enquanto o líquido cefalorraquidiano é visualizado como regiões de baixa intensidade. Já nas imagens T2, o líquido cefalorraquidiano e as áreas com líquidos anormais apresentam alta intensidade, enquanto o tecido gorduroso exibe menor intensidade (KLEIN, 2016).

Portanto, Assim, a disseminação no espaço pode ser identificada nas imagens através da presença de uma ou mais lesões hiperintensas em T2, podendo ser sintomáticas ou assintomáticas, em duas ou mais das quatro áreas do sistema nervoso: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. Enquanto isso, a disseminação no tempo pode ser determinada pela presença simultânea de lesões captantes de gadolínio e lesões não captantes em qualquer exame de RM, ou pela detecção de uma nova lesão hiperintensa em T2 (PROTOCOLOS & DIRETRIZES, 2023).

Apesar dos benefícios da ressonância magnética no diagnóstico e prognóstico da doença, é crucial associá-la a outros exames, já que outras condições desmielinizantes podem apresentar características semelhantes em exames de imagem. Avaliações clínicas de sensibilidade, tônus muscular, habilidades cognitivas, padrões de fadiga e defeitos visuais são fundamentais para complementar os resultados da ressonância. Além disso, a análise do líquido cefalorraquidiano é crucial, especialmente a pesquisa de Bandas oligoclonais de IgG, exclusivas do LCR e presentes em 95% dos pacientes com esclerose múltipla. O aumento das proteínas totais na amostra de líquido também está presente em 40% dos casos, contribuindo significativamente para o diagnóstico (SILVA et al., 2014).

4 CONCLUSÃO

A esclerose múltipla tem um impacto significativo no modo de vida dos indivíduos que sofrem com ela. Sua natureza crônica, caracterizada pelo ataque do sistema imunológico à bainha de mielina dos axônios, resulta em surtos e remissões que, ao longo do tempo, podem causar sérias sequelas tanto nas funções motoras quanto cognitivas dos afetados. Além disso, a doença exibe uma heterogeneidade significativa de paciente para paciente, e sua etiologia ainda é desconhecida, fatores que podem atrapalhar o processo de diagnóstico da doença.

A complexidade da fisiopatologia desta doença envolve uma interação entre vários mecanismos do sistema imunológico. Estes mecanismos direcionam sua atividade contra a bainha de mielina, causando sua deterioração e desencadeando uma resposta inflamatória. Inicialmente, são os linfócitos T que lideram esse processo, estimulando outras células imunológicas e a liberação de mediadores químicos. Essa sequência de eventos resulta na formação de lesões, denominadas "placas", que exibem uma morfologia oval em exames de imagem.

Diante disso, o diagnóstico da esclerose múltipla deve ser abrangente. Atualmente, são empregados critérios que incluem históricos de anamnese, exames laboratoriais e diagnóstico por imagem, com ênfase na ressonância magnética, que tem contribuído significativamente para o avanço diagnóstico. Esses métodos visam complementar-se para possibilitar um diagnóstico mais precoce e um tratamento adequado para os pacientes.

No entanto, ainda existem obstáculos a serem superados no entendimento da doença, o que demanda mais estudos e avanços científicos. Explorar possíveis biomarcadores relacionados à esclerose múltipla poderiam proporcionar maior especificidade no diagnóstico, uma vez que, apesar dos progressos, ainda há lacunas a serem preenchidas, especialmente devido à existência de outras doenças desmielinizantes que podem complicar a confirmação diagnóstica.

REFERÊNCIAS

DE SOUZA, A. C. M. et al. UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 11, p. 1992-2001, 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br>. Acesso em: 27 mar 2024.

GUIMARÃES, J. P.; SCHOFFEN, J. P. F. Esclerose Múltipla: o perfil de uma disfunção neurológica misteriosa. **Uningá Review**, v. 1, n. 1, 2010. Disponível em: <https://revista.uninga.br/>. Acesso em: 22 mar. 2024.

KLEIN, P. C. **Deteção de lesões de esclerose múltipla em imagens de ressonância magnética do tipo Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)**. 2016. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Disponível em: <https://repositorio.pucrs.br/dspace/>. Acesso em: 01 abr. 2024.

MACHADO, S. et al. Recomendações: Esclerose Múltipla. 1a Edição. **Academia Brasileira de Neurologia**. São Paulo: Editora OMNIFARMA Ltda, 2012.

MAIA, L. A. C. R.; VIEGAS, J.; AMARAL, M. Esclerose múltipla: conhecer para desmistificar. **Psicologia—O Portal dos Psicólogos**, 2008.

NASCIMENTO, L. F.; KURIYAMA, S. N.; FIDALGO-NETO, A. A. Esclerose múltipla: dimensionando os impactos no ambiente ocupacional brasileiro. **Rio de Janeiro: FIRJAN/SESI**, 2018.

PROTOCOLOS & DIRETRIZES. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esclerose Múltipla. Brasília, DF, abril de 2023.

SANTOS, V. M. Diagnóstico de esclerose múltipla por ressonância magnética. **Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, v. 3, n. 5, p. 03-13, 2018.

SILVA, M. D. C. N. D.; CAVALCANTI, D. B. A. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 26, p. 339-345, 2019.

SILVA, V. M. et al. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento—artigo de revisão. **Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente**, v. 2, n. 3, p. 81-90, 2014. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/>. Acesso em: 25 mar. 2024

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora, 2017.